

417160

417160

21 JUL



Int. Cl.²: C07C, D11A61K

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años se solicita a favor de Science Union et Cíe., Sociéte Francaise de Recherche Medicale, de nacionalidad francesa, con domicilio en 14, rue du Val d'Or, SURESNES (Francia), y que ha de recaer sobre " PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS BENZAMIDAS SUBSTITUIDAS "

5

Memoria Descriptiva

El registro de la patente de invención que se solicita tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento de preparación de nuevas benzamidas substituidas, conforme se describe a continuación.

10

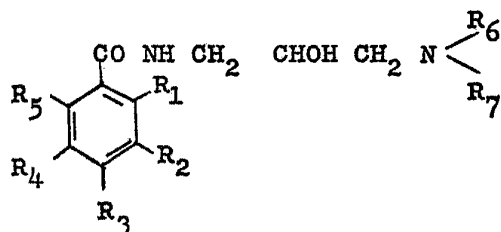
417160



El invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevas benzamidas substituidas.

Tiene más particularmente por objeto un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general I:

5



I

10

en la cual R₁ representa hidrógeno, un halógeno, un alcoilo inferior, un alcenilo inferior, un alcoxi inferior, un alceniloxi inferior, un radical ciano o un radical carba-

15

mlilo, R₂ representa hidrógeno, un hidroxilo, un alcoxi inferior o un radical arilalcoxi inferior,

R₃ representa hidrógeno, un hidroxilo, un alcoxi inferior o un radical arilalcoxi inferior,

20

o bien R₁ y R₂ o R₂ y R₃ forman conjuntamente el resto de una estructura cíclica que puede incluir uno o dos heteroátomos y/o incluir uno o dos doble enlaces y que tiene cinco o seis eslabones,

R₄ representa hidrógeno, un halógeno, un hidróxilo, un alcoxi inferior, un radical arilalcoxi inferior, sulfamoilo o dialcoilsulfamoilo,

25

R₅ representa hidrógeno, un halógeno, o un radical alcoilo inferior,

R₆ representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior o un radical arilalcoilo inferior,

30

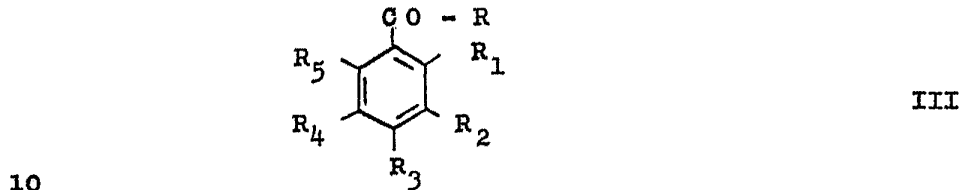
R₇ representa un radical alcoilo inferior, o arilal-

21 JUL.



coilo inferior,

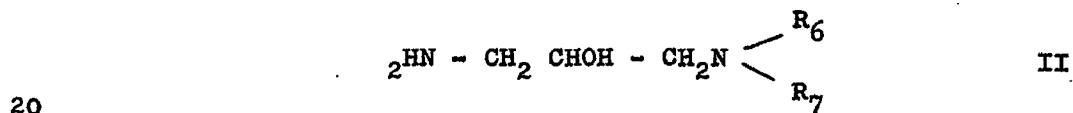
o bien R_6 y R_7 forman con el átomo de nitrógeno adyacente una estructura cíclica que tiene de cinco a siete eslabones y que puede incluir otro heteroátomo, caracterizado porque se condensa un ácido benzóico o uno de sus derivados funcionales, que responde a la fórmula general III:



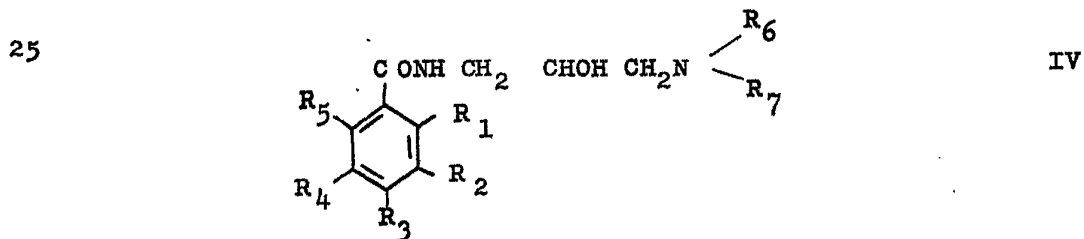
en la cual los elementos de sustitución R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 están definidos como más arriba,

y R representa un hidróxilo, un alcoxi inferior, un halógeno distinto del fluor o un radical $O-CO-R'$ en el que R' representa un átomo de halógeno distinto del fluor, un radical alcoilo inferior,

con un diamino propanol de fórmula general II:



en la cual la definición de los elementos de sustitución R_6 y R_7 es la indicada más arriba, para obtener una benzamida de fórmula general IV:



en la cual la definición de los elementos de sustitución R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 no varía; dicha benzamida puede ser bien salificada por adición de un ácido mineral u

30

417160

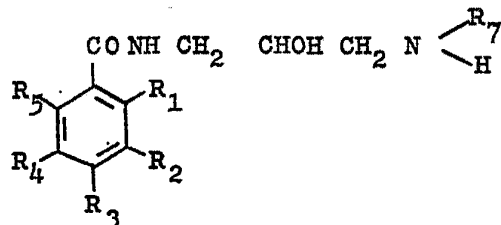


21 JUN

orgánico,

bien, cuando R₆ representa un radical bencilo, hidrolizada o higenolizada en un compuesto de fórmula general V:

5



V

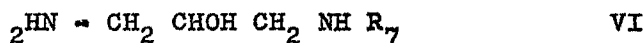
en la cual los elementos de sustitución R₁ a R₅ y R₇ están definidos como más arriba,

10

bien desdoblada, mediante combinación química con un ácido ópticamente activo, en uno de sus isómeros ópticos.

De acuerdo con una variante del procedimiento según el invento, es igualmente posible preparar compuestos de fórmula general V mediante condensación directa del ácido benzoico o uno de sus derivados funcionales, de fórmula general III con un diaminopropanol de fórmula general VI:

15



en la cual R₇ está definido como anteriormente, para obtener una benzamida de fórmula general V.

20

El invento tiene igualmente por objeto la obtención de las sales de los compuestos de fórmula general I con un ácido mineral u orgánico.

El invento se extiende también a la obtención de las formas ópticamente activas de los compuestos de fórmula general I, así como de sus sales. Debido a la existencia en la molécula de los compuestos de fórmula general I, de por lo menos, un átomo de carbono asimétrico, estos compuestos pueden presentarse bajo forma racémica o bajo una forma ópticamente activa, después del desdoblamiento.

25

De manera general, el término "halógeno" designa pre-

30



ferentemente el fluor o el cloro. Puede también indicar bromo o yodo.

5 Cuando R_1 y R_2 ó R_2 y R_3 forman con el ciclo bencénico en el cual están sujetos una estructura cíclica, representan el esqueleto carbonado de un ciclo bencénico, pirólico, dihidrotiapiiránico, furánico, indánico, dioxólico, tiofénico, 1,4-dioxánico, tetrahidropirano 4-ona. Pueden representar también un puente metilenedioxi.

10 El término "alcoilo inferior" designa aquí y en lo que sigue un radical hidrocarbonado, eventualmente substituido por un hidroxil o un alcoxi inferior, o un dialcoilamino que tiene de uno a seis átomos de carbono, lineal o ramificado, como por ejemplo un metilo, un etilo, un isopropilo, un sec-butilo, un neopentilo, un terbutilo o un hexilo.

15 El término "alcoxi inferior" designa un radical alcoholoxil en el cual el radical alcoilo está definido como más arriba.

20 El término "alcenilo inferior" designa un radical hidrocarbonado mono-o poli-insaturado que tiene de dos a diez átomos de carbono en cadena recta o ramificada, como por ejemplo alilo, metalilo, isopentenilo, dimetilalilo, butenilo, o trialil metilo.

25 El término "aril" (alcoilo inferior) designa un radical fenilo, eventualmente substituido en el núcleo, portador de una cadena hidrocarbonada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono en cadena recta o ramificada, como por ejemplo bencillo, dimetoxi-bencilo, trifluorometilbencilo, α -metilbencilo, p-clorobencilo, feniletilo, fenilpropilo o β -metil feniletilo.

30 El heterociclo nitrogenado que tiene de cinco a siete eslabones puede ser la pirolidina, la piperidina o la hexame-

417160



5 tileno imina. Además puede incluir otro heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de tales estructuras cíclicas son en particular la oxazolidina, la morfolina, la tiazolidina, la tiomorfolina, la piperacina o la homomorfolina. Estos heterociclos pueden incluir, además, uno o varios substitutivos alquilados.

10 Los productos obtenidos según el procedimiento del invento presentan propiedades farmacológicas interesantes, en particular en el dominio cardiovascular. Tienen propiedades antiarrítmicas, cardiodepresivas, vasodilatadoras y anti-hipertensivas. Están desprovistos de propiedades β -bloqueadoras en un grado significativo. Para su utilización como medicamento, las composiciones farmacéuticas incluyen por lo menos uno de los compuestos de fórmula general I como principio activo, asociado con un excipiente inerte farmacéutico. Podrán presentarse

15 bajo una de las formas adecuadas para la administración por vía oral, parenteral, sublingual o rectal, tales como por ejemplo ampollas bebibles o inyectables, frascos de dosis múltiples, jeringas auto-inyectables, comprimidos provistos o no de un recubrimiento, grageas, granulados, gérulos, cápsulas, comprimidos sub-linguales, emulsiones bebibles o supositorios.

20

25 La posología de los productos obtenidos según el procedimiento objeto de la invención, varía de acuerdo con la edad del sujeto, la indicación terapéutica y el procedimiento de administración. Puede escalonarse en el adulto entre 25 y 150 miligramos por toma, principalmente mediante vía intravenosa, renovada de 1 a 5 veces diarias en caso de necesidad.

30 Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento del invento, podrán, eventualmente, para una aplicación terapéutica menos específica, ser adicionados con uno o varios princi-

417160

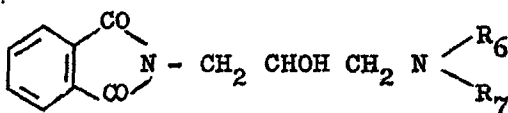


5 pios activos de acción similar o sinérgica como, por ejemplo, un β -bloqueador tal como el propanolol o el practolol, un vasodilatador coronario, tal como el dipiridamol o un poliol nitrógeno, un anticoagulante tal como el etil biscoumacetato o el acenocoumarol o incluso un medicamento digitálico.

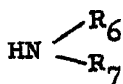
Igualmente es posible obtener una benzamida de fórmula general I ópticamente activa utilizando un diaminopropanol de fórmula general II o de fórmula general VI, ópticamente activo.

10 Los diaminopropanoles de fórmula general II o de fórmula general VI, ópticamente activos, pueden obtenerse por desdoblamiento del compuesto racémico, por medio de un ácido ópticamente activo o de uno de sus derivados funcionales. También es posible esterificar la función alcohol del diaminopropanol y a continuación hidrolizar estereoespecíficamente la función ester por vía enzimática.

15 Los diaminopropanoles de fórmula general II o de fórmula general VI, se preparan por hidracinólisis o hidrólisis en medio ácido de las ftalimidas N-sustituidas de fórmula general



según el método descrito por Triggle y Belleau, Revista Canadiense de Química 40 (1962) 1215. Estos últimos se preparan abriendo el ciclo oxirano de la (2,3-epoxipropil) ftalimida, por medio de una amina de fórmula general VII:



VII

30 en la cual R_6 y R_7 están definidos como más arriba. Los diaminopropanoles pueden también ser obtenidos

417160

- 8 -



por el método descrito por E.A. Steck J. de Ann. Chem. Soc.
70 (1948) 4063, que consiste en una aminólisis del epoxi-1,2
amino-3 propano por una amina de fórmula general VII.

5 La salificación de los compuestos de fórmula general
I se hace, preferentemente, mediante adición de un ácido mine-
ral, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido
sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, o de un ácido
orgánico como el ácido acético, propiónico, laurico, benzoico,
salicílico, cinámico, láctico, maleico, fumárico, pirúvico,
cítrico, tártrico, oxálico, glutámico, metanosulfónico, iseti-
10 nico, glucosa-1 fosfórico o embónico.

El procedimiento según el invento está igualmente de-
finido por los siguientes modos de ejecución:

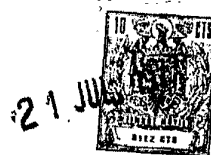
1) La condensación del ácido benzoico de fórmula ge-
neral III, en la cual R representa un hidróxilo, y del diami-
15 nopropanol de fórmula general II se hace preferentemente en
presencia de un agente susceptible de activar el carboxilo, co-
mo una dialcoil-carbodiimida, una dicitcloalcoilcarbodiimida,
el etoxi-acetileno o la carbonildiimidazola.

2) La condensación de un derivado funcional del ácido
20 benzoico, con un diaminopropanol, se efectúa en presencia de
un solvente polar como el tetrahidrofurano, la dimetilformami-
da, el dimetilsulfoxido, la hexametilfosforotriamida, la N-me-
til 2-pirolidona o la dimetilacetamida.

3) La condensación de un ester del ácido benzoico,
25 para el cual R en la fórmula general III, representa un radi-
cal alcoxi inferior, con un diaminopropanol de fórmula general
II, se efectúa en presencia de un agente metálico tal como el
hidruro de sodio o el metilato de sodio.

4) La condensación de un derivado funcional del ácido
30

417160



benzoico tal como un halogenuro, el anhídrido o un anhídrido mixto con un diaminopropanol de fórmula general II, se hace preferentemente en presencia de una base terciaria tal como una trialcoilamina, la dimetilanilina; o de una base pirídica tal como la piridina, la colidina, la quinoleina o la 4-dimetilamino piridina. La condensación puede hacerse también utilizando un exceso de diaminopropanol de fórmula general II como agente básico.

5) La debencilación de los compuestos de fórmula general IV se hace por hidrogenólisis en presencia de un metal de la familia del platino, como por ejemplo el paladio o el platino.

6) La condensación directa de un derivado benzoico de fórmula general III con un diaminopropanol de fórmula general VI se hace en un solvente inerte, preferentemente polar, como por ejemplo la piridina, la dimetilformamida o el benceno en presencia de un agente básico, como por ejemplo una trialcoilamina.

7) La hidrogenólisis de los derivados en los cuales R_6 representa un radical bencilo puede acompañarse de la reducción de radicales sensibles a la hidrogenación, presentes en el núcleo bencénico, como por ejemplo un radical nitro o un radical ciano. De acuerdo con la naturaleza del catalizador y su actividad, esta hidrogenación concomitante podrá conducir, por ejemplo, en el comienzo de un derivado nitrogenado a un derivado nitroso o amino.

8) El desdoblamiento de los compuestos de fórmula general I se hace por combinación con un ácido ópticamente activo como por ejemplo el ácido d-tártrico, el dibenzoil d-tárrico, el l-mentoxi acético, glucosa 1,6-difosfórica o bis naftil

417160



fosfórica ópticamente activa.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento. En ningún caso lo limitan.

EJEMPLO 1.-

5 1- (1-naftilcarboxamido) 3-(N bencil N-isopropilamino) 2-propanol y su clorhidrato.-

10 Se disuelven 8,2 gramos de cloruro de 1-naftoilo en 45 cm³ de eter y se añade a esta solución 9,55 gramos de 1-amino 3-(N-bencil N-isopropilamino) 2-propanol. Se mantiene, durante todo el tiempo de la adición, la temperatura del medio en la proximidad de + 10°C, bajo fuerte agitación. A continuación se mantiene la mezcla bajo agitación durante 12 horas a la temperatura ambiente.

15 El precipitado de clorhidrato de 1-(1-naftil carboxamido) 3-(N-bencil N-isopropilamino) 2-propanol se separa entonces, se lava dos veces seguidamente con eter y se seca a la temperatura normal. Se obtienen así 17,4 gramos de 1-(1-naftil carboxamido) 3-(N-bencil N-isopropilamino) 2-propanol, en forma de clorhidrato; es decir que se obtiene un rendimiento cuantitativo.

20 El clorhidrato de 1-(1-naftilcarboxamido) 3-(N-bencil N-isopropilamino) 2-propanol funde a 106°C. A continuación puede transformarse en base por disolución en agua y alcalinización con sosa.

25 EJEMPLO 2.-

30 Utilizando el modo operatorio del ejemplo, 1, partiendo de 12,4 gramos de cloruro de 2-aliloxi benzoilo y de 14,2 gramos de 1-amino 3-(N-bencil N-isopropilamino) propanol-2, se obtiene con un rendimiento de 71% el 1-(2-aliloxi benzamido) 3-(N-bencil N-isopropilamino) 2-propanol, en forma de clorhidrato.

417 160



21

La materia prima, es decir el cloruro de 2-aliloxi benzoilo se obtiene mediante cloración del ácido 2-aliloxi benzoico, por medio de cloruro de tionilo.

EJEMPLO 3.-

5

Utilizando el modo operatorio del ejemplo, 1, partiendo de 7,05 gramos de cloruro de β -naftoilo y de 8,2 gramos de 1-amino 3-(N-bencil N-isopropilamino) 2-propanol, se obtiene el clorhidrato de 1-(2-naftilcarboxamido) 3-(N-bencil N-isopropilamino) 2-propanol que se transforma, por alcalinización mediante carbonato de potasio, en base libre. El rendimiento global es de 72%.

10

EJEMPLO 4.-

15

Utilizando el mismo modo operatorio, partiendo de cloruro de β -naftoilo (19 gramos) y de 1-amino 3-(N-bencil N-terbutilamino) 2-propanol (23,6 gramos) se obtiene el clorhidrato de 1-(2-naftilcarboxamido) 3-(N-bencil N-terbutilamino) 2-propanol que funde a 185°C.

EJEMPLO 5.-

20

Utilizando el mismo modo operatorio, partiendo de 7,2 gramos de cloruro de 4-nitrobenzoilo y de 8,65 gramos de 1-amino 3-(N-bencil N-isopropilamino) 2-propanol, se obtiene, con un rendimiento de 72%, el clorhidrato de 1-(4-nitrobenzamido) 3-(N-bencil N-isopropilamino) 2-propanol, que funde a 163-164°C

EJEMPLO 6.-

25

Utilizando el mismo modo operatorio, partiendo de 8,2 gramos de cloruro de 1-naftoilo y de 10,2 gramos de 1-amino 3-(N-bencil N-terbutilamino) 2-propanol, se obtiene el clorhidrato de 1-(1-naftilcarboxamido) 3-(N-bencil N-terbutilamino) 2-propanol. A continuación éste se transforma en base libre después de alcalinización mediante potasa. El rendimiento

30

417160



global es de 89%.

El 1-(1-naftilcarboxamido) 3-(N-bencil N-terbutilamino) 2-propanol funde a 140°C.

EJEMPLO 7.-

5 Utilizando el mismo modo operatorio, partiendo de 7,8 gramos de cloruro de 8-tiocromano carbonilo y de 8,2 gramos de 1-amino 3-(N-bencil N-isopropilamino) 2-propanol, se obtiene, con un rendimiento de 75%, el clorhidrato de 1-(8-tiocromano carboxamido) 3-(N-bencil N-isopropilamino) 2-propanol que funde a 175°C.

10 El cloruro de 8-tiocromano carbonilo, compuesto nuevo, se obtiene de la manera siguiente:

- el ácido 8-tiocromano 4-ono carboxílico, obtenido de acuerdo con F. Bossert y R. Goennert [CA 60 (1964) 9236-9238] se reduce a ácido 8-tiocromano carboxílico según el método de Clemmensen, utilizando el modo operatorio descrito por P. Cagniant C.R. Ac. Sci. 231, 1508 (1950).

15 - el ácido tiocromano 8-carboxílico se transforma en cloruro de ácido por acción de un exceso de cloruro de tionilo en el dioxano. El exceso de cloruro de tionilo y el ácido clorhídrico formado se eliminan a continuación mediante destilación bajo vacío.

20 El cloruro de 8-tiocromano carbonilo se utiliza tal como está para la continuación de la síntesis.

EJEMPLO 8.-

25 Utilizando el modo operatorio del ejemplo 1, partiendo de 11,9 gramos de cloruro de 2-metoxi 5-sulfamoil benzoilo y 10,7 gramos de 1-amino 3-(N-bencil N-terbutilamino) 2-propanol, se obtiene el clorhidrato de 1-(2-metoxi 5-sulfamoil benzamido) 3-(N-bencil N-terbutilamino) 2-propanol. Este último

30

417160



se transforma en base libre después de alcalinización por una solución acuosa de potasa.

5 Después de las purificaciones usuales, se obtiene con un rendimiento global de 82% el 1-(2-metoxi 5-sulfamoil benza- mido) 3-(N-bencil N-terbutilamino) 2-propanol. Una muestra ana- lítica funde a 170°C después de la recristalización del meta- nol.

10 La preparación del cloruro de 2-metoxi 5-sulfamoil benzoilo se describe en la Patente de Adición a un BSM nº 36 CAM/1525 M.

EJEMPLO 9.-

15 Utilizando el mismo modo operatorio, partiendo de 3,4 gramos de cloruro de 2,6-dimetilbenzoilo y de 2,4 gramos de 1-amino 3-(N-bencil N-terbutilamino) 2-propanol se obtiene el 1-(2,6-dimetil benzamido) 3-(N-bencil N-terbutilamino) 2-propa- nol en forma de clorhidrato con un rendimiento de 91%.

EJEMPLO 10.-

20 Utilizando el mismo modo operatorio, partiendo de clo- ruro de 2,6-dicloro benzoilo (10,4 gramos) y del 1-amino 3-(N- bencil N-terbutilamino) 2-propanol (11,8 gramos) se obtiene, con un rendimiento de 87%, el clorhidrato de 1-(2,6-dicloroben- zamido) 3-(N-bencil N-terbutilamino) 2-propanol, en forma de clorhidrato.

EJEMPLO 11.-

25 Utilizando el mismo modo operatorio, partiendo de 7,8 gramos de cloruro de 3,4,5-trimetoxi benzoilo y de 8 gramos de 1-amino 3-(N-bencil N-terbutilamino) 2-propanol, se obtiene el clorhidrato de 1-(3,4,5-trimetoxi benzamido) 3-(N-bencil N- terbutilamino) 2-propanol, con un rendimiento de 78%.

417160



EJEMPLO 12.-

Utilizando el mismo modo operatorio, partiendo de 6,3 gramos de cloruro de 3,4 metilenedioxibenzoilo y de 8 gramos de 1-amino 3-(N-bencil N-terbutilamino) 2-propanol, se obtiene el 1-(3,4-metilenedioxibenzamido) 3-(N-bencil N-terbutilamino) 2-propanol, en forma de clorhidrato, con un rendimiento de 80%.

EJEMPLO 13.-

1-(1-naftilcarboxamido) 3-isopropilamino 2-propanol y su clorhidrato.-

Se disuelven 9,3 gramos de clorhidrato de 1-(1-naftilcarboxamido) 3-(N-bencil N-isopropilamino) 2-propanol obtenido como en el ejemplo 1, en 150 cm³ de etanol. Se añaden a esta solución 3 gramos de carbón paladiado con 10% de paladio y, después de purgar con nitrógeno, se procede a la hidrogenación a la temperatura corriente, bajo una presión de 4 Kg/cm², durante 6 horas. El catalizador se separa, se enjuaga con alcohol y se une al filtrado el líquido de lavado. Las soluciones alcohólicas se evaporan en seco bajo presión reducida. Se sitúa el residuo en 50 cm³ de agua y se acidifica la solución a un pH 2 mediante adición de ácido clorhídrico N. Se separa un elemento insoluble mediante filtración y se alcaliniza con un pH de 10 mediante adición de carbonato de potasio.

El 1-(1-naftilcarboxamido) 3-isopropilamino 2-propanol que se precipita se separa por filtración, se lava con agua y se seca. Se le purifica mediante recristalización del eter. Se obtienen así 6 gramos de 1-(1-naftilcarboxamido) 3-isopropilamino 2-propanol.

Este se transforma ulteriormente el clorhidrato mediante disolución en eter y adición de una solución 0,1 N de



ácido clorhídrico en el eter, en cantidad estequiométrica. El clorhidrato se precipita en forma cristalina. Se le recoge, se lava con eter y se seca. Se obtiene así el clorhidrato de 1-(1-naftilcarboxamido) 3-isopropilamino 2-propanol, con un rendimiento de 94%.

El producto funde a 167-169°C.

EJEMPLO 14.-

Utilizando el modo operatorio del ejemplo 13, partiendo de 23,5 gramos de 1-(2-aliloxibenzamido) 3-(N-bencil N-isopropilamino) 2-propanol en forma de clorhidrato, obtenido de acuerdo con el ejemplo 2, se obtiene, con un rendimiento de 78%, el 1-(2-aliloxibenzamido) 3-isopropilamino 2-propanol. Después de la recristalización del ciclohexano, el producto funde a 108-109°C.

Disolviendo 0,293 gramos de la base en 10 cm³ de ácido clorhídrico 0,1 N y después de evaporación en seco del disolvente, se obtiene el clorhidrato de 1-(2-aliloxi benzamido) 3-isopropilamino 2-propanol.

EJEMPLO 15.-

1-(2-naftilcarboxamido) 3-isopropilamino 2-propanol y su clorhidrato.-

Se pone en suspensión 11,2 gramos de 1-(2-naftilcarboxamido) 3-(N-bencil N-isopropilamino) 2-propanol en 100 cm³ de etanol. Se añaden 5,25 cm³ de una solución etanólica de ácido clorhídrico 5,7 N. A la solución formada, se añaden 3,5 gramos de carbón paladiado con 10% de paladio, se purga con nitrógeno y a continuación se hidrogena a temperatura normal con una presión de 50 Kg/cm² durante 6 horas.

A continuación se separa el catalizador por filtración, se enjuaga el catalizador con etanol y se reúnen los

417160



filtrados alcohólicos. Estos se evaporan en seco y se obtienen 10,5 gramos de clorhidrato de 1-(2-naftilcarboxamido) 3-isopropilamino 2-propanol en forma amorfa.

5 Se disuelve el producto bruto en 25 cm³ de acetato de etilo hirviente. El clorhidrato cristaliza al enfriarse. Después de una noche de descanso, se separan los cristales, se escurren y se secan bajo vacío. De este modo se obtienen 7,7 gramos de clorhidrato, o sea un rendimiento de 80%.

10 Una nueva cristalización en 400 cm³ de acetonitrilo en caliente proporciona el producto puro que funde a 158 - 159°C. El clorhidrato de 1-(2-naftilcarboxamido) 3-isopropilamino 2-propanol, es soluble en agua. La base puede ser obtenida alcalinizando la solución acuosa de clorhidrato con carbonato de sodio al 10%.

15 EJEMPLO 16.-

Utilizando el modo operatorio del ejemplo 13, partien-
do de 13,6 gramos de 1-(2-naftilcarboxamido) 3-(N-bencil N-ter-
butilamino) 2-propanol, en forma de clorhidrato, obtenido como
en el ejemplo 4, se obtiene el 1-(2-naftilcarboxamido) 3-terbu-
20 tilamino 2-propanol, en forma de clorhidrato, con un rendimien-
to del 85,5%. Después de recristalización del acetato de etilo,
el producto funde a 200°C.

EJEMPLO 17.-

25 Utilizando el modo operatorio del ejemplo 13, partien-
do de 5,5 gramos de clorhidrato de 1-(p.nitrobenzamido)
3-(N-bencil N-isopropilamino) 2-propanol, obtenido de acuerdo
con el ejemplo 5, se obtiene, después de alcalinización, el
1-(4-aminobenzamido) 3-isopropilamino 2-propanol con un ren-
dimiento de 68%. Después de recristalización del acetato de
etilo, este funde a 135 -136°C.

30 Disolviendo 0,26 gramos de la base en 20 cm³ de ácido

417160



clorhídrico 0,1 N y después de evaporación en seco, se obtiene el clorhidrato de 1-(4-aminobenzamido) 3-isopropilamino 2-propanol.

EJEMPLO 18.-

5 Utilizando el modo operatorio del ejemplo 13, partiendo de 13,6 gramos de clorhidrato de 1-(1-naftilcarboxamido) 3-(N-bencil N-terbutilamino) 2-propanol, obtenido según el ejemplo 2, se obtiene, con un rendimiento de 90%, el clorhidrato de 1-(1-naftil-carboxamido) 3-terbutilamino 2-propanol, que
10 funde a 252°C después de la recristalización del metanol.

El clorhidrato de 1-(1-naftilcarboxamido) 3-terbutilamino 2-propanol, es soluble en agua caliente. Se transforma en base libre mediante alcalinización de la solución acuosa con ayuda de una solución al 10% de carbonato de sodio.

15

EJEMPLO 19.-

Utilizando el modo operatorio del ejemplo 13, partiendo de 8,1 gramos de clorhidrato de 1-(2,6-dimetilbenzamido) 3-(N-bencil N-terbutilamino) 2-propanol, obtenido de acuerdo con el ejemplo 9, se obtiene el 1-(2,6-dimetilbenzamido) 3-N-terbutilamino 2-propanol que funde a 95°C después de la
20 recristalización del eter.

La base es soluble en una solución de ácido clorhídrico en eter. El clorhidrato precipita por reposo. Se separa por filtración, se lava y se seca. Funde a 205-206°C.

25

EJEMPLO 20.-

Utilizando el modo operatorio del ejemplo 13, partiendo de 22, 2 gramos de clorhidrato de (2,6-diclorobenzamido) 3-terbutilamino 2-propanol, cuyo punto de fusión después de la recristalización del benceno es de 152-153°C. El rendimiento de la hidrogenólisis es de 80%.
30

417160



El clorhidrato se obtiene redisolviendo 0,32 gramos de base en la cantidad estequiometrica de ácido clorhídrico 0,1 N en eter. El clorhidrato que precipita, se separa, se lava con eter y se seca. Funde a 220 - 221°C.

5 EJEMPLO 21.-

Utilizando el modo operatorio del ejemplo 13, partiendo de 15,8 gramos de clorhidrato de 1-(3,4,5-trimetoxibenzamido) 3-(N-bencil N-terbutilamino) 2-propanol, obtenido de acuerdo con el ejemplo 11, se obtiene el 1-(3,4,5-trimetoxibenzamido) 3-terbutilamino 2-propanol que funde a 108 - 109°C después de recristalización del eter isopropílico. El rendimiento es de 67,8%.

10 EJEMPLO 22.-

Utilizando el modo operatorio del ejemplo 13, partiendo de 14,3 gramos de clorhidrato de 1-(3,4-metilenedioxibenzamido) 3-(N-terbutil N-bencilamino) 2-propanol, obtenido como en el ejemplo 12, se obtiene, con un rendimiento de 41%, el 1-(3,4-metilenedioxibenzamido) 3-terbutilamino 2-propanol que funde a 84°C. después de recristalización del eter.

15 EJEMPLO 23.-

El 1-(3,4-metilenedioxibenzamido) 3-terbutilamino 2-propanol puede también obtenerse de la siguiente manera:

Se disuelven 6,6 gramos de cloruro de 3,4-metilenedioxi benzoilo en 50 ml de benceno. Se añade progresivamente una solución formada por:

- 1-terbutilamino 3-amino 2-propanol 5 gramos
- trietilamina 3,74 gramos
- benceno 50 ml.

Se mantiene la temperatura del medio reaccional en 0°C mientras dura la adición. Se deja bajo agitación durante

30

417160



21 JUL

90 minutos suplementarios y después en reposo durante 48 horas. Entonces se añaden 95 ml. de una solución de sosa 2 N bajo agitación. Entonces se forman tres fases. Se decanta la fase acuosa inferior. Se separa la fase bencénica que se separa. Queda una fase constituida por un aceite amarillo que se re-extrae con cloroformo. La fase clorofórmica es separada, lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio, y filtrada. El filtrado, una vez seco, proporciona 10 gramos de producto bruto amonfo. Mediante recristalización en eter, se aísla el 1-(3,4-metilene dioxibenzamido) 3-terbutilamino 2-propanol. Este último se transforma en clorhidrato mediante disolución en eter y adición de una cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico en eter.

De la misma manera, partiendo de 6,8 gramos de cloruro de 3,4-dimetoxi-benzoilo y de 5 gramos de 1-amino 3-terbutilamiano 2-propanol, se obtienen 10 gramos de 1-(3,4-dimetoxibenzamido) 3-terbutilamino 2-propanol que funde a 75-79°C.

A continuación se transforma la base en clorhidrato que se hace cristalizar en eter anhidro.

EJEMPLO 24.-

Determinación de la actividad farmacológica de los productos del invento.

La experimentación de la actividad cardiorreguladora ha sido efectuada en unos lotes de perros anestesiados mediante 30 mg/kg. de pentobarbital administrados por vía intravenosa. Se registra el electrocardiograma en derivación D₂. A continuación se inyecta Ouabaina por vía intravenosa con dosis de 0,05 mg/kg. Cada 15 minutos se inyecta una nueva dosis de 0,010 mg/kg. hasta que aparezca una taquicardia ventricular estable durante por lo menos 15 minutos. La dosis total media necesaria para que aparezca esta taquicardia es en general del

417160



orden de 0,070 mg/kg.

Las sustancias que han de ser comprobadas se inyectan por vía intravenosa en dosis variables según los lotes de perros, entre 0,5 mg/kg y 2 mg/kg.

5 De este modo es posible determinar la dosis de producto estudiado, que provoca la vuelta definitiva a un ritmo sinusal normal.

10 Esta dosis es en general de 2 mg/kg. Para ciertos productos es incluso de 1 mg/kg ó 0,5 mg/kg. La persistencia del efecto varia de acuerdo con los productos y las dosis. Es de 15 minutos y más.

Determinación de la toxicidad aguda de los productos del invento.

15 La toxicidad aguda ha sido determinada en lotes de ratones Charles River pesando entre 18 y 22 gramos. La administración del producto estudiado en dosis crecientes por vía intravenosa o por vía intraperitoneal arrastra convulsiones y finalmente la muerte a las dosis más elevadas.

20 La dosis letal media determinada gráficamente, se escala entre 20 y 50 mg/kg por vía intravenosa. Es superior a 100 mg/kg. por vía intraperitoneal.

Los términos en que se ha redactado esta memoria deberán ser siempre tomados en sentido amplio, no limitativo.

NOTA DE REIVINDICACIONES

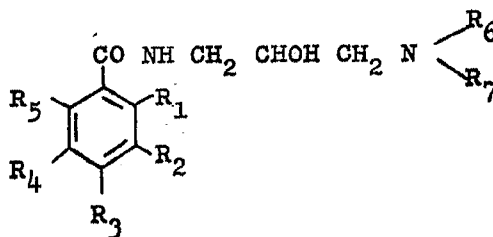
25 Se reivindica como de propia y nueva invención, a favor de Science Union et Cie., Sté. Française de Recherche Medicale, con domicilio en 14, rue du Val d'Or, SURESNES (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:
1ª.- Procedimiento de preparación de nuevas benzamidas substi-





21

tuidas de fórmula general I:



I

5

en la cual R_1 representa hidrógeno, un halógeno, un alcoilo inferior, un alcenilo inferior, un alcoxi inferior, un alceniloxi inferior, un radical ciano o un radical carbamilo,

10

R_2 representa hidrógeno, un hidroxilo, un alcoxi inferior o un radical arilalcoxi inferior,

R_3 representa hidrógeno, un hidroxilo, un alcoxi inferior o un radical arilalcoxi inferior,

15

o bien R_1 y R_2 o R_2 y R_3 forman conjuntamente el resto de una estructura cíclica que puede incluir uno o dos heteroátomos y/o comprender uno o dos enlaces dobles y que tiene cinco o seis eslabones,

20

R_4 representa hidrógeno, un halógeno, un hidroxilo, un alcoxi inferior, un radical arilalcoxi inferior, sulfamilo o dialcoilsulfamilo,

R_5 representa hidrógeno, un halógeno, o un radical alcoilo inferior,

R_6 representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior o un radical arilalcoilo inferior,

25

R_7 representa un radical alcoilo inferior, o arilalcoilo inferior,

o bien R_6 y R_7 forman con el átomo de hidrógeno adyacente una estructura cíclica que tiene de cinco a siete eslabones y que puede incluir otro heteroátomo,

30

caracterizado en que se condensa un ácido benzoico

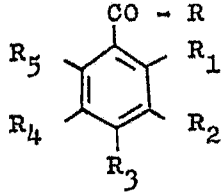


417160



o uno de sus derivados funcionales, que responde a la fórmula general III:

5



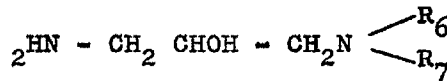
III

en la cual a los elementos de sustitución R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 , corresponden las definiciones dadas más arriba, y R representa un hidróxilo, un alcoxi inferior, un halógeno distinto del fluor o un radical O-CO-R' en el cual R' representa un átomo de halógeno distinto del fluor, un radical alcoilo inferior,

10

con un diaminopropanol de fórmula general II:

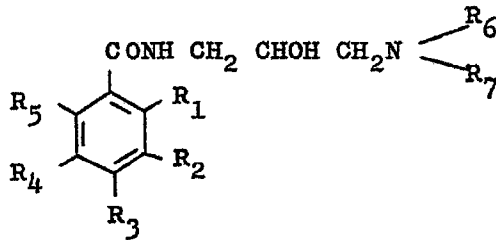
15



II

en la cual la definición de los elementos de sustitución R_6 y R_7 es la que ha sido dada más arriba, para obtener una benzamida de fórmula general IV:

20



IV

en la cual la definición de los elementos de sustitución $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ y R_7 permanece invariable, pudiendo dicha benzamida o bien ser salificada mediante adición de un ácido mineral u orgánico,

25

o bien ser desdoblada, mediante combinación química con un ácido ópticamente activo, para obtener una de las formas ópticamente activas,

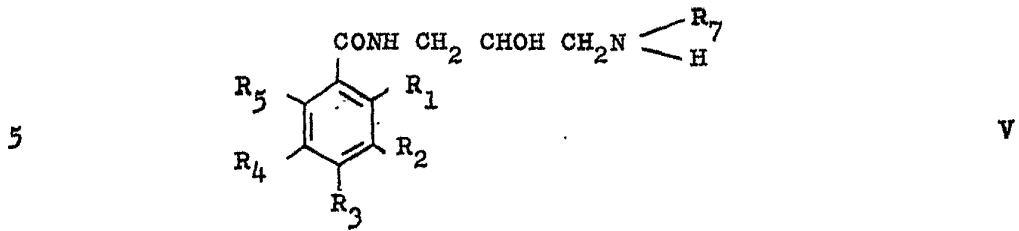
30

o bien, cuando R_6 representa un radical bencilo, ser



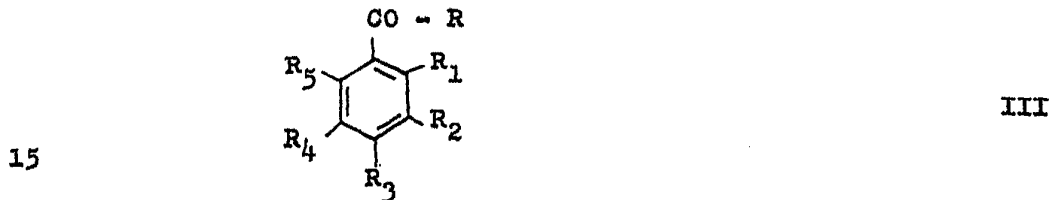


hidrolizada o hidrogenolizada para obtener un compuesto de fórmula general V:

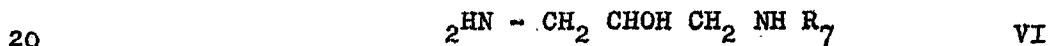


en la cual los elementos de sustitución R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_7 están definidos como más arriba.

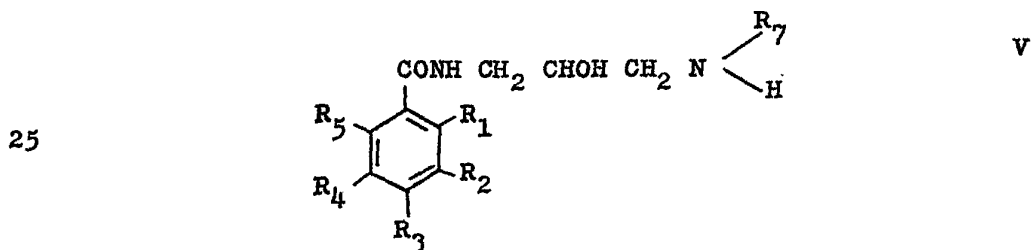
10 2ª.- Procedimiento de obtención de compuestos según la reivindicación 1ª, caracterizado en que se condensa un ácido benzoico o uno de sus derivados funcionales de fórmula general III:



en la cual la definición de los elementos de sustitución R a R_5 permanece invariable, con un diaminopropanil de fórmula general VI:



en la cual R_7 se define como más arriba, para obtener una benzamida de fórmula general V:



30 en la cual la definición de los elementos de sustitución permanecé invariable y que puede, en su caso, ser salificada mediante adición de un ácido mineral u orgánico, o desdo-



417160



blada mediante combinación con un ácido ópticamente activo.

5 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado en que la condensación del ácido benzoico de fórmula general III (en la cual R representa un hidroxilo) y del diaminopropanol de fórmula general II se hace preferentemente en presencia de un agente susceptible de activar el carboxilo, como un dialcoil-o un dicalcoil-carbodiimido, etoxiacetileno o carbonil diimidazolo.

10 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado en que la condensación de un derivado funcional del ácido benzoico, con un diaminopropanol se hace en presencia de un solvente polar como el tetrahidrofurano, la dimetilformamida, el dimetilsulfoxido, la hexametilfosfotriamida, la N-metil 2-pirrolidona o la dimetilacetamida.

15 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado en que la condensación de un ester del ácido benzoico para el cual R, en la fórmula general III, representa un radical alcoxi inferior, con un diaminopropanol de fórmula general II, se hace en presencia de un agente metálico tal como hidruro de sodio
20 o metilato de sodio.

25 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado en que la condensación de un derivado funcional del ácido benzoico tal como un halogenuro, el anhídrido o un anhídrido mixto con un diaminopropanol de fórmula general II, se hace preferentemente en presencia de una base terciaria tal como una trialcoilamina, la dimetilalanilina; o de una base pirídica tal como la piridina, la colidina, la quinoleina o la 4-dimetilaminopiridina.

7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado

417160



en que la debencilación de los compuestos de fórmula general IV se hace por hidrogenólisis en presencia de un metal de la familia del platino, como por ejemplo el paladio o el platino.

5 8^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado en que la condensación directa de un derivado benzoico de fórmula general III con un diaminopropanol de fórmula general VI se hace en un disolvente inerte, preferentemente polar como por ejemplo la piridina, la dimetilformamida o el benceo, en presencia de un agente básico como por ejemplo una trialkoilamina.

10 9^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado en que la hidrogenólisis de los derivados para los cuales R₆ representa un radical bencilo puede acompañarse de la reducción de radicales sensibles a la hidrogenación, presentes en el núcleo bencénico, como por ejemplo un radical nitro o un radical ciano.

15 10^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado en que el desdoblamiento de los compuestos de fórmula general I, se hace mediante combinación con un ácido ópticamente activo como por ejemplo el ácido d-tártrico, dibenzoilo d-tártrico, 1-mentoxi acético, glucosa 1,6-difosfórica o bis naftifosfórica ópticamente activa.

20 11^a.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS BENZAMIDAS SUBSTITUIDAS.

25 Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de veinticinco hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 21 de Julio de 1.973

P.A. de Science Union et Cie., Sté.
Francaise de Recherche Medicale.

Victor Gil Vega.