

419979



P. 55.840

108

419979

F.E. 30-9-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.<sup>2</sup>: CO7c

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES  
DE L'ILE-DE-FRANCE

sociedad anónima francesa

con domicilio en 46, boulevard de Latour-Maubourg, 75  
Paris 7<sup>e</sup>, Francia.

por: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-AMINOAL  
COHIL-BENZAMIDAS SUSTITUIDAS" .

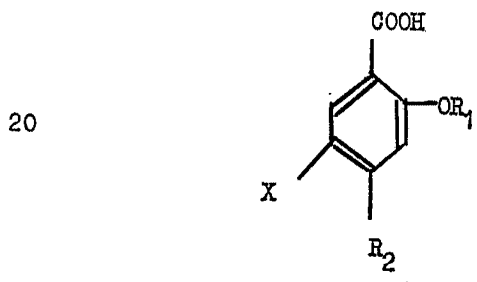
(Clase Internacional CO7 c )



# 419979

Esta invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de N-aminoalcohol-benzamidas sustituidas (III). Entre los productos buscados (III) de esta invención, es comercialmente asequible la N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-cloro benzamida. Los autores de la invención han llevado a cabo trabajos de investigación acerca de procedimientos para la preparación de los productos buscados (III), y han encontrado un nuevo procedimiento de acuerdo con el cual los productos buscados (III) se pueden obtener con altos rendimientos por reacción de ácidos benzoicos sustituidos (I) o sus sales con aminas (II) o sus sales en presencia de una polihalo-2,2,4,4,6,6-hexahidro-1,3,5,2,4,6-triazatрифосфорина. Sobre la base de este descubrimiento se ha completado ahora la presente invención.

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de benzamidas sustituidas con aminoalcoholo en N, que comprende hacer reaccionar un ácido benzoico sustituido representado por la fórmula general siguiente



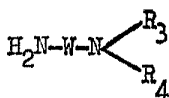
25 en la cual R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, R<sub>2</sub> es un grupo amino o un grupo convertible en un grupo amino, y X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno.

419979



o una sal del mismo con una amina representada por la fórmula -  
siguiente

5

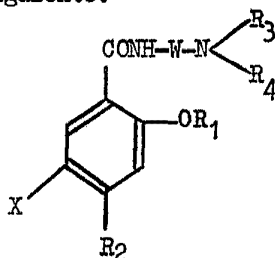


en la que W es un grupo alcoholeno, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo,

10

o una sal de la misma, en presencia de una polihalo-2,2,4,4,6,6-hexahidro-1,3,5,2,4, 6-triazatrifosforina para obtener así una benzamida sustituida con aminoalcoholo en N, representada por la fórmula general siguiente:

15



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X, W, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se ha definido arriba, o una sal de la misma.

20

La reacción de esta invención se lleva a cabo haciendo reaccionar la sustancia de partida (I) con la amina (II) o su sal en presencia de polihalo-2,2,4,4,6,6-hexahidro-1,3,5,2,4,6-triazatrifosforina.

25

En la fórmula general (I) que representa la sustancia de partida, el grupo alcoholo R<sub>1</sub> incluye, por ejemplo, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo y análogos, y el grupo R<sub>2</sub>

419979



convertible en un grupo amino incluye, por ejemplo, los grupos -  
nitro, bencilamino, tritilamino y acilamino. Como el grupo acilo  
contenido en el grupo acilamino arriba mencionado, se pueden ci-  
tar restos de ácidos carboxílicos alifáticos, aromáticos y hete-  
rocíclicos, de ésteres de ácido carbónico, de ácidos carbámicos  
5 y de ácidos sulfónicos de los cuales se ha eliminado el grupo -  
OH. Más específicamente, se pueden citar como ejemplos grupos  
alcanoilo tales como los grupos acetilo, propionilo, acrililo,  
butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, caproilo, enantilo  
10 y octanoilo; grupos cicloalcano-carbonilo tales como los grupos  
ciclopentano-carbonilo y ciclohexano-carbonilo; grupos ariloilo  
tales como los grupos benzoilo, toluoilo y naftoilo; grupos al-  
coxi-carbonilo tales como los grupos metoxi-carbonilo, etoxi-car-  
bonilo, propoxi-carbonilo, isopropoxi-carbonilo y butoxi-carboni-  
15 lo; grupos ariloxi-carbonilo, tales como los grupos feniloxi-carbo-  
nilo, toliiloxi-carbonilo y naftilosil-carbonilo; grupos aralcoholo-  
xi-carbonilo tales como los grupos benciloxi-carbonilo y fenéti-  
loxi-carbonilo; grupos carbonilo heterocíclicos tales como los -  
grupos nicotinoilo, piperazina-1-carbonilo, morfolin-4-carboni-  
20 lo, pirrol-2-carbonilo y furan-2-carbonilo; y grupos succinilo,  
malonilo, maleoilo, ftaloilo, bencenosulfonilo y carbamoilo. Es-  
tos grupos pueden ser no sustituidos o pueden estar sustituidos  
con átomos de halógeno tales como cloro, bromo, y yodo; con gru-  
pos alcoxi tales como los grupos metoxi, etoxi, propoxi y butoxi;  
25 con grupos alcoholitio tales como los grupos metiltio, etiltio, -

419979



propiltio y butiltio; con grupos ariloxi tales como los grupos feni  
loxi, toliloxi y naftiloxi; con grupos arilo tales como los grupos  
fenilo, tolilo y naftilo; con grupos alcoxi-carbonilo tales como los  
grupos metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, propoxi-carbonilo y butoxi-  
5 -carbonilo; con grupos aciloxi tales como los grupos acetiloxi, pro  
pioniloxi-butiriloxi y benzoiloxi; con grupos aciltio tales como -  
los grupos acetiltio, propioniltio, butiriltio y benzoiltio; con -  
grupos acilamino tales como los grupos formamida, acetamida, propio  
namida, butilamida, benzamida, tero.butoxi-carbonilamino, aliloxi-  
10 carbonilamino, ciclohexiloxi-carbonilamino, fenoxicarbonilamino, fe  
niltiocarbonilaminobenciloxi-carbonilamino, y toluensulfonilamino, y  
con grupos heterociclicos tales como los grupos tienilo, furilo, pi  
rrrolilo, indolilo, 2-oxobenzotiazolin-3-ilo e imidazolidinilo. En -  
calidad de sal de la sustancia de partida (I), se pueden mencionar  
15 sales de ácidos minerales tales como clorhidratos y sulfatos, y sa  
les de ácidos orgánicos tales como acetatos, maleatos y tartratos.

Como ejemplos específicos de la polihalo-2,2,4,4,6,6-  
-hexahidro-1,3,5,2,4,6-triazatrifosforina, se pueden mencionar 2,2,  
4,4,6,6-hexacloro-2,2,4,4,6,6-hexahidro-1,3,5,2,4,6-triazatrifosfo  
20 rina, 2,2,4,4,6,6-hexabromo-2,2,4,4,6,6-hexahidro-1,3,5,2,4,6-tria  
zatrifosforina, 2,2,4,4,6-pentacloro-6-fluoro-2,2,4,4,6,6-hexahidro-  
-1,3,5,2,4,6-triazatrifosforina, y derivados de los mismos en los -  
cuales los halógenos estan sustituidos con sustituyentes apropiados.

En la realización de la reacción de la sustancia de par  
25 tida (I) o su sal con la amina(II) o su sal en presencia de la po



5      polihalo-2,2,4,4,6,6-hexahidro-1,3,5,2,4,6-triazatrilfosforina, el orden de la adición de la amina (II) o su sal y de la polihalo-2,2,4,4,6,6-hexahidro-1,3,5,2,4,6-triazatrilfosforina no es particularmente crítico y puede añadirse la polihalo-2,2,4,4,6,6-hexahidro-1,3,5,2,4,6-triazatrilfosforina antes o después de la adición de la amina (II) o su sal.

10      Es posible emplear una cantidad excesiva de la amina (II) y utilizar el exceso de la amina (II) como disolvente en esta reacción, pero si es necesario, es permisible emplear un disolvente orgánico que no ejerza influencia desfavorable alguna sobre dicha reacción tal como cloroformo, tetrahidrofurano y dioxano. Es deseable que esta reacción se lleve a cabo en condiciones anhidras. En el caso de que la amina (II) se emplee en la forma de una sal, es posible añadir, según las necesidades, una base tal como trimetilamina, trietilamina, dimetiletilamina, tributilamina, otras alcoholaminas, piridina y picolina. Cuando tal base es líquida, se utiliza también como disolvente. En esta reacción, si el grupo  $R_2$  convertible en un grupo amino es un grupo acilamino tal como ftalimido o suocinimido, el grupo acilo se aisla algunas veces durante la reacción o durante el post-tratamiento, con el resultado de que se obtiene un producto buscado en el cual el grupo  $R_2$  se ha convertido en un grupo amino. Esta característica está incluida también dentro del objeto de esta invención. La temperatura no es particularmente crítica en esta reacción, y 25      en muchos casos, la reacción llega a progresar hasta su culminación

419979



a una temperatura tan suave como aproximadamente la temperatura ambiente.

En los casos en que se obtiene un producto buscado en el cual el grupo  $R_2$  es un grupo convertible en un grupo amino, es posible convertir dicho grupo en un grupo amino según las necesidades. Por ejemplo, cuando el grupo  $R_2$  convertible en un grupo amino es un grupo nitro, bencilamino o tritilamino, se convierte en un grupo amino por reducción. Adicionalmente, cuando el grupo  $R_2$  es un grupo acilamino, se puede convertir en un grupo amino por hidrólisis.

Los productos buscados (III) obtenidos de acuerdo con el procedimiento de esta invención, son valiosos como agentes para controlar el desorden en los órganos digestivos, y como medicinas de otros tipos.

La presente invención se ilustrará a continuación de modo más detallado con referencia a Ejemplos.

Ejemplo 1

2,0 g de ácido 2-metoxi-4-amino-5-clorobenzoico, 1,0 g de trietilamina, y 3,5 g de dietilaminoetilamina se disolvieron en 60 ml de tetrahidrofurano, y se añadió a la solución anterior una solución de 3,47 g de 2,2,4,4,6,6-hexacloro-2,2,4,4,6,6-hexahidro-1,3,5,2,4,6-triazatрифосфорина en 20 ml de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez que se hubo completado la reacción, se separó el disolvente por destilación de la mezcla de reacción a presión reduci

419979



da, y se añadieron al residuo 50 ml de acetato de etilo y 30 ml -  
de ácido clorhídrico al 10% para efectuar la extracción. Se se-  
paró la capa de ácido clorhídrico, y se añadió carbonato de pota-  
sio a la misma para ajustar el valor del pH a 9. Los cristales -  
5 blancos que precipitaron se recogieron por filtración, se lavaron  
con agua y se secaron para obtener 2,75 g de N-(2-dietilaminoetil)-  
-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida ( siendo el rendimiento de -  
91,6 %), que fundía a una temperatura comprendida entre 141 a -  
144 ° C.

10 Cuando se repitieron los procedimientos arriba indica-  
dos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se invir-  
tió el orden de adición de la dietilaminoetilamina y de la 2,2,4,-  
4,6,6-hexacloro-2,2,4,4,6,6-hexahidro-1,3,5,2,4,6-triazatрифосфо-  
rina, y cuando 2-metoxi-4-amino-5-clorobenzoato de sodio, dietila  
15 minoetilamina y 2,2,4,4,6,6-hexacloro-2,2,4,4,6,6-hexahidro-1,3,5,-  
2,4,6-triazatрифосфорина se trataron en tetrahidrofurano que conte-  
nía agua de la misma manera que en el Ejemplo 1, se obtuvo en am-  
bos casos N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida  
como en el Ejemplo 1.

20 Se prepararon los compuestos que siguen de acuerdo con  
procedimientos semejantes: N-aminoetil-2-metoxi-4-amino-5-cloroben-  
zamida ( que fundía a una temperatura comprendida entre 150 y 153°-  
C), N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida -  
( que fundía a una temperatura comprendida entre 97 y 99° C), -  
25 N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzamida ( que fundía

419979 -6



a una temperatura comprendida entre 70 y 72 ° C), y N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-aminobenzamida ( pasta pegajosa de color amarillo).

5 La N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida y la N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzamida así obtenidas, se convirtieron en N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, que fundía a una temperatura comprendida entre 145 y 146° C, por ejemplo, por hidrólisis mediante calentamiento en una solución acuosa de hidróxido de sodio y reducción  
10 en etanol con empleo de un catalizador de níquel Raney, respectivamente.

Además, cuando un clorhidrato ( que fundía a una temperatura comprendida entre 168,5 y 170,5 °C) de N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-bencilamino-5-clorobenzamida ( que fundía a una temperatura comprendida entre 106 y 108 °C) preparado por un método similar se redujo en etanol con empleo de un catalizador de paladio-carbono, se obtuvo N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-5-clorobenzamida,  
15 que fundía a una temperatura comprendida entre 145 y 146°C.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Japón, el día 31 de Octubre de 1.972 bajo el No. 109 720/72, -  
20 se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES.

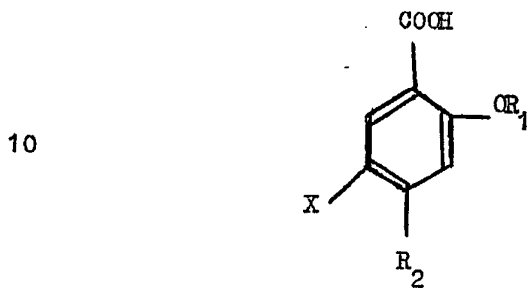
25 Los puntos de invención propia y nueva, que se presen-

419979



tan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª. Un procedimiento para la preparación de N-aminoalcohol-benzamidas sustituidas, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un ácido benzoico sustituido representado por la fórmula general siguiente



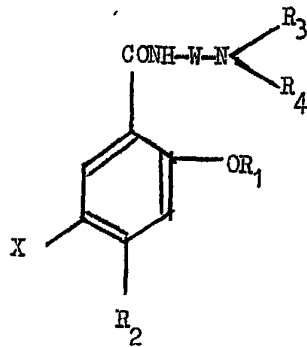
en la cual R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, R<sub>2</sub> es un grupo amino o un grupo convertible en un grupo amino, y X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o una sal del mismo, con una amina representada por la fórmula general siguiente



en la que W es un grupo alcoholeno, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, o una sal de la misma en presencia de una polihalo-2,2,4,4,6,6-hexahidro-1,3,5,2,4,6-triazatрифосфорина, para obtener así una N-aminoalcohol-benzamida sustituida en N, representada por la fórmula general siguiente

A

419979



5. en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X$ ,  $W$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se ha definido arriba, o una sal de la misma.

2°. Un procedimiento para la preparación de N-aminoalcohil-benzamidas sustituidas.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina - por una sólo cara.

Madrid, -6 DIC. 1973

Order Secretary  
For Files

/EBL