

420366



P. 55.907.-
110

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. ² <u>C07C</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

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

sociedad anónima francesa

establecida en 46, boulevard de Latour-Maubourg,
75-París 7^e, Francia

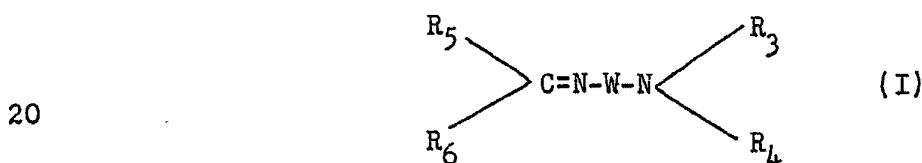
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-AMINOALCOHIL-
-BENZAMIDAS SUSTITUIDAS" (Clase Internacional C07c)



00366

5 Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de N-aminoalcohol-benzamidas sustituidas (IV). Entre los productos propuestos (IV) se encuentra en la actualidad en el mercado la N-(2-diethyl aminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida. Se han llevado a cabo trabajos de investigación sobre diversos procedimientos para la preparación de los productos propuestos y como resultado se ha encontrado un nuevo procedimiento conforme al cual pueden prepararse los productos propuestos (IV) con rendimientos elevados a través de nuevos compuestos, benzamidas sustituidas (III), como intermedios. Basándose en este descubrimiento se ha completado esta invención.

15 Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de N-aminoalcohol-benzamidas sustituidas que comprende hacer reaccionar una amina, representada mediante la fórmula general.



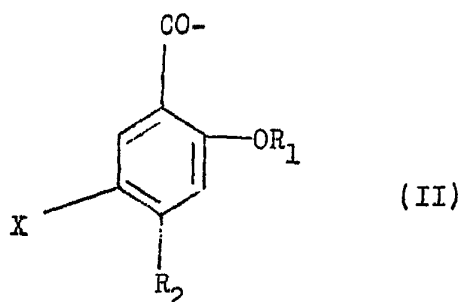
25 en la que R_3 y R_4 significan un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, R_5 y R_6 designan un resto de un grupo acilo del que está separado el grupo carbonilo terminal, y W es un grupo alcoholeno, con un agente de acilación para

420366



introducir un grupo acilo, que está representado mediante la fórmula general siguiente

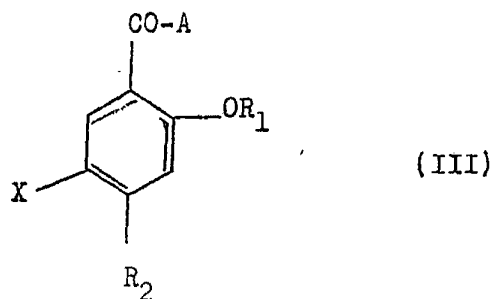
5



10

en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, R_2 es un grupo amino o un grupo convertible en un grupo amino, y X es un átomo de hidrógeno o de halógeno, para formar con ello una benzamida sustituida representada mediante la fórmula general siguiente

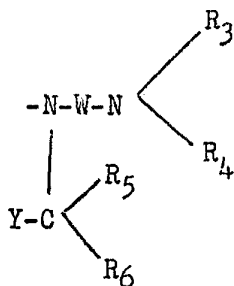
15



20

en la que R_1 , R_2 y X son como se ha definido anteriormente y A es un grupo representado mediante la fórmula

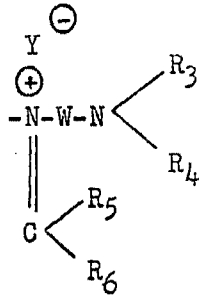
25



15-12-73



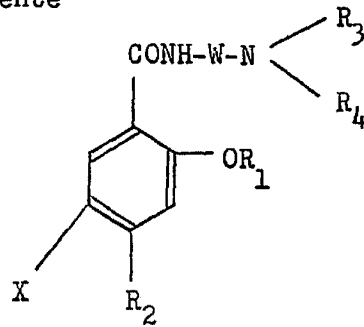
5



10

en las que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y W son como se ha definido anteriormente, e Y es un grupo atómico aniónico aislado del grupo de acilación, e hidrolizar después dicho producto sustituido para obtener con ello una N-aminoalcohol-benzamida sustituida representada mediante la formula general siguiente

15

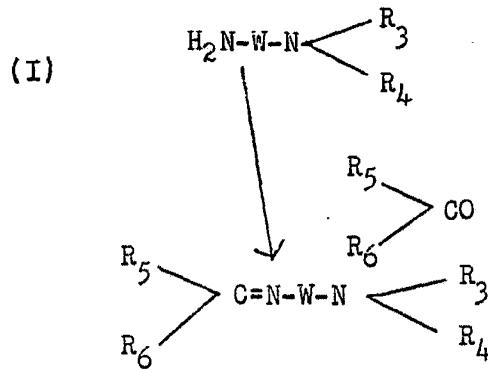


(IV)

20

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W y X son como se ha definido anteriormente. Las aminas (I) que han de ser usadas en esta invención son compuestos nuevos y se preparan, por ejemplo, mediante los métodos siguientes:

25

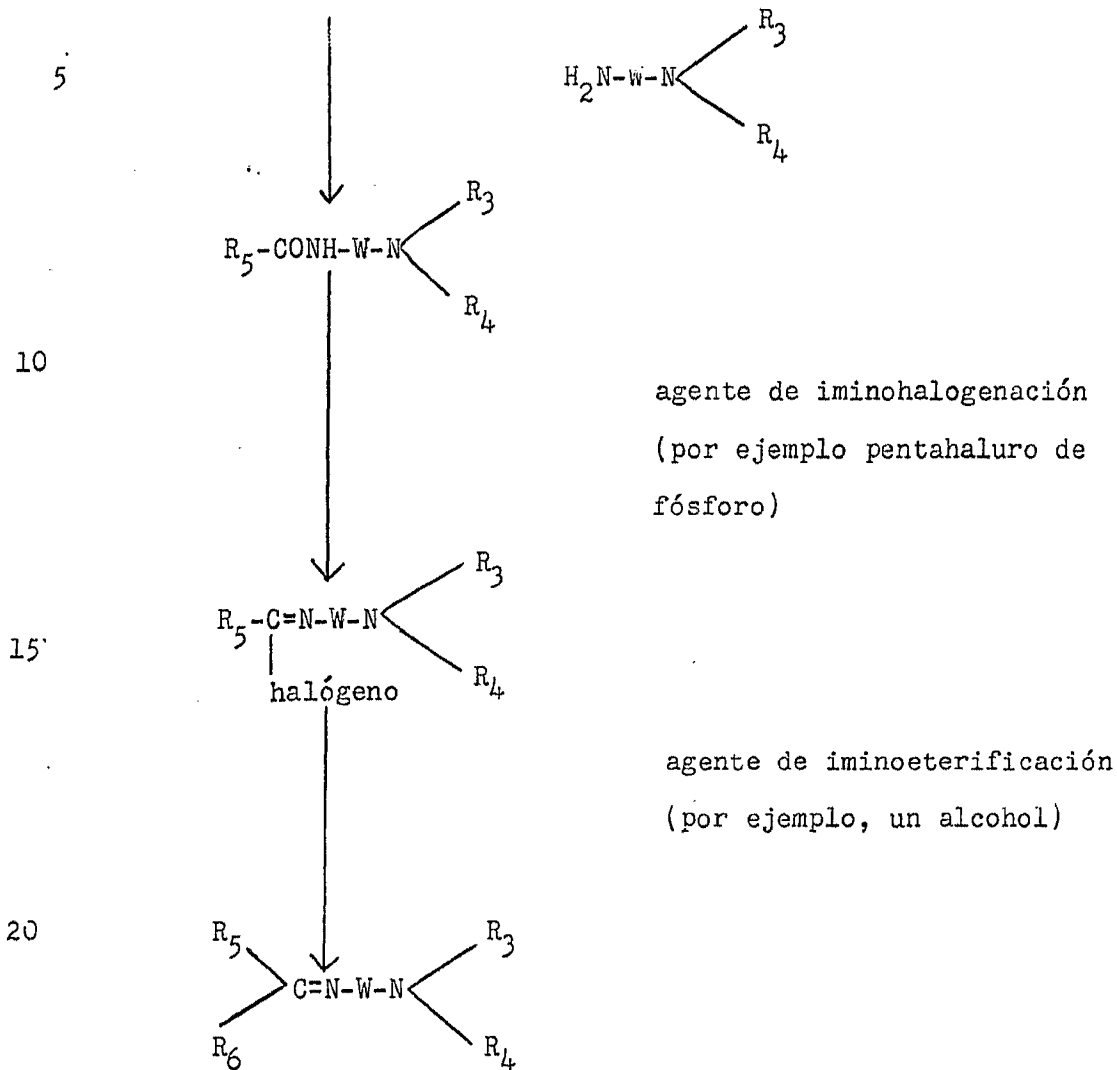


15-12-73

420366



(II) R_5 -COOH o su derivado reactivo que tiene un grupo funcional en el grupo carboxilo



(Siendo R_6 un resto de alcohol en este caso)

25
15-12-73

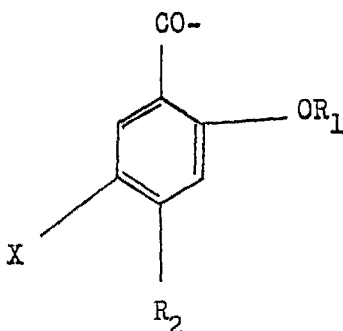
En cada fórmula R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como

420366



se ha definido anteriormente.

En la reacción de esta invención se hace reaccionar un agente de acilación para introducir un grupo acilo, que se representa mediante la fórmula general siguiente



con una amina (I).

En lo que respecta a las definiciones de símbolos que aparecen en las fórmulas que representan la amina (I) y el agente de acilación, pueden citarse como grupos alcohol, como R₁, R₃, y R₄, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y semejantes, y como el grupo convertible en grupo amino, como R₂, pueden citarse, por ejemplo, nitro, bencilamino, tritilamino, acilamino y semejantes. En calidad de grupo acilo en el grupo acilamino antes mencionado, pueden mencionarse restos de ácidos carboxílicos alifáticos, aromáticos y heterocíclicos, amidas y ácidos sulfónicos de los que está separado el grupo OH y ésteres de ácido carbónico. Más específicamen-

12-12-73

420366

240



te, se ponen como ejemplo grupos alcanóilo tales como grupos acetilo, propionilo, acrilóilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, caproíilo, enantilo y octanoíilo; grupos cicloalcano-carbonilo, tales como grupos ciclopentanocarbonilo y ciclohexanocarbonilo; grupos ariloíilo tales como grupos benzoíilo, toluoíilo y naftoíilo; grupos alcoxi-carbonilo tales como grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, y butoxicarbonilo; grupos ariloxi-carbonilo tales como grupos feniloxicarbonilo, tolioxicarbonilo y naftiloxi carbonilo; grupos aralcoholoxi-carbonilo tales como grupos benciloxicarbonilo y fenetiloxicarbonilo; grupos heterocíclo-carbonilo tales como grupos nicotinoíilo, piperacin-1-carbonilo, morfolin-4-carbonilo, pirrol-2-carbonilo y furan-2-carbonilo; y grupos succinilo, malonilo, maleoíilo, ftaloíilo, bencenosulfonilo y carbamoíilo. Estos grupos pueden estar sin sustituir o sustituidos mediante átomos de halógeno tales como cloro, bromo o yodo; mediante grupos alcoxi tales como metoxi, etoxi, propoxi y butoxi; mediante grupos alcoholtilio tales como grupos metiltio, etiltio, propiltio y butiltio; mediante grupos ariloxi tales como grupos feniloxi, tolioxi y naftiloxi; mediante grupos arilo tales como grupos fenilo, toliilo y naftilo; mediante grupos alcoxi-carbonilo tales como grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y butoxicarbonilo; mediante grupos aciloxi ta

15-12-73



les como grupos acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi y benzoiloxi; mediante grupos aciltio tales como grupos acetiltio, propioniltio, butiriltio y benzoiltio; mediante grupos acilamino tales como grupos formamida, acetamida, propionamida, butilamida, benzamida, terc-butoxicarbonilamino, aliloxicarbonilamino, ciclohexil oxicarbonilamino, fenoxi-carbonilamino, feniltiocarbonilamino, benciloxicarbonilamino y toluensulfonilamino; y mediante grupos heterocíclicos tales como grupos tienilo, furilo, pirrolilo, indolilo, 2-oxobenzotiazolin-3-ilo e imidazolidinilo. El halógeno como X incluye cloro, bromo, yodo, flúor, etc. En lo que respecta al grupo alcohileno como W, pueden mencionarse, por ejemplo, etileno, propileno, butileno y semejantes.

En calidad de resto de un grupo acilo del que se separa el grupo carbonilo terminal, como R_5 y R_6 , pueden mencionarse, por ejemplo, un átomo de hidrógeno; grupos de hidrocarburos alifáticos saturados o insaturados, de cadena normal, ramificada y cíclicos, que comprenden un átomo de oxígeno o azufre en la cadena carbonada o en los extremos de la molécula; restos de hidrocarburos aromático-alifáticos, restos de hidrocarburos aromático-oxialifáticos, restos de hidrocarburos aromático-tioalifáticos, restos de hidrocarburos alifáticos sustituidos con grupos heterocíclicos, restos de hidro

420360

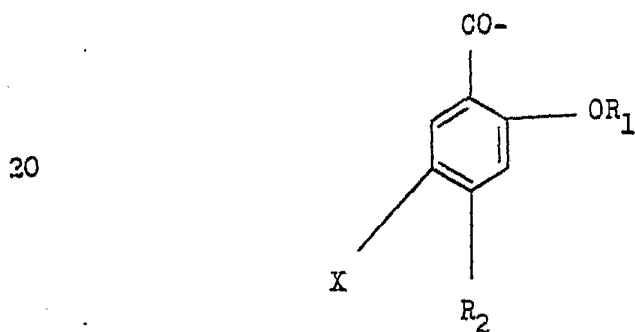


carburos heterocíclico-oxialifáticos y restos heterocíclico-tioalifáticos, que comprenden los restos de hidrocarburos alifáticos anteriores unidos directamente o a través de un átomo de oxígeno o azufre a restos de hidrocarburos aromáticos o grupos heterocíclicos; restos de hidrocarburos aromáticos; y grupos heterocíclicos. En calidad de resto de hidrocarburo alifático antes mencionado, pueden ponerse de ejemplo, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, vinilo, alilo, 1-propenilo, ciclo pentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexenilmetilo, ciclohexadienilmetilo, metoxi-metilo, ciclohexiloximetilo y metiltiommetilo. En calidad de resto de hidrocarburo aromático antes mencionado, se ponen de ejemplo grupos fenilo, naftilo, tolueno, xililo, mesitilo y cumenilo. En calidad de grupo heterocíclico antes mencionado, se ponen de ejemplo restos de heterocompuestos saturados e insaturados, monocíclicos y policíclicos, que contienen por lo menos un heteroátomo en el anillo, tales como furano, tiofeno, piperidol, pirazol, imidazol, triazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isooxazol, tiadiazol, oxadiazol, tiatriazol, oxatriazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, benzotiofeno, benzofurano, indol, indazol,



bencimidazol, benzotiazol, benzoxazol, purina, quinoleí
 na, isoquinoleína, ftalazina, naftiridina, quinoxali
 na, quinazolina e imidazolidina. Estos restos de hidro
 carburos alifáticos, restos de hidrocarburos aromáticos
 5 y grupos heterocíclicos pueden contener en posiciones
 opcionales por lo menos un sustituyente apropiado se-
 leccionado entre átomos de halógeno y grupos hidroxilo,
 mercapto, carboxilo, alcoholo, alcoxi, alcoholtio, ni
 tro, ciano, alcanóilo, aralcanóilo, arilcarbonilo, al
 10 canoloxi, aralcanoiloxi y arilcarboniloxi. Los grupos
 hidroxilo, sulfonilo y mercapto como sustituyentes
 pueden ser protegidos por grupos protectores ordina-
 rios.

Se prefiere que el agente de acilación para
 15 introducir un grupo acilo, que se representa mediante la
 fórmula general siguiente



se use en forma de un derivado reactivo del ácido car
 25 boxílico correspondiente en el que el grupo carboxilo

420366



está reemplazado por un grupo funcional tal como anhídrido de ácido, o grupos amida activos o éster activos. Como tales derivados reactivos pueden mencionarse, por ejemplo, cloruros de ácido, azidas de ácido, anhídridos de ácido, por ejemplo anhídridos mixtos de ácido dialcohol-fosfórico, anhídridos mixtos de ácido fenilfosfórico, anhídridos mixtos de ácido difenilfosfórico, anhídridos mixtos de ácido dibencilfosfórico, anhídridos mixtos de ácido fosfórico halogenado, anhídridos mixtos de ácido dialcohol-fosforoso, anhídridos mixtos de ácido sulfuroso, anhídridos mixtos de ácido tiosulfúrico, anhídridos mixtos de ácido sulfúrico, anhídridos mixtos de ácido alcohol-carbónico, anhídridos mixtos de ácidos carboxílicos alifáticos (en calidad de ácido carboxílico alifático pueden mencionarse, por ejemplo, ácido pivalico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etil-butanoico y ácido tricloroacético), anhídridos mixtos de ácido carboxílico aromático (en calidad de ácido carboxílico aromático se menciona, por ejemplo, el ácido benzoico) y anhídridos de ácido simétricos, amidas de ácido con imidazol, imidazol sustituido en posición 4, dimetilpirazol, triazol, tetrazol y semejantes, y ésteres, por ejemplo, ésteres cianometílicos, ésteres metoximetílicos, ésteres vinílicos, ésteres propargílicos, ésteres p-nitrofenílicos, ésteres 2,4-dinitrofenílicos, ésteres triclorofenílicos, ésteres pentaclorofenílicos,

420366



ésteres metanosulfonilfenílicos, ésteres fenilazofenílicos, ésteres feniltio, ésteres p-nitrofeniltio, ésteres p-cresiltio, ésteres carboximetiltio, ésteres piranílicos, ésteres piridílicos, ésteres piperidílicos, ésteres de 8-quinoliltio y ésteres con N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida y N-hidroxi-ftalimida. Estos compuestos se escogen de modo adecuado según sea el ácido orgánico carboxílico a usar.

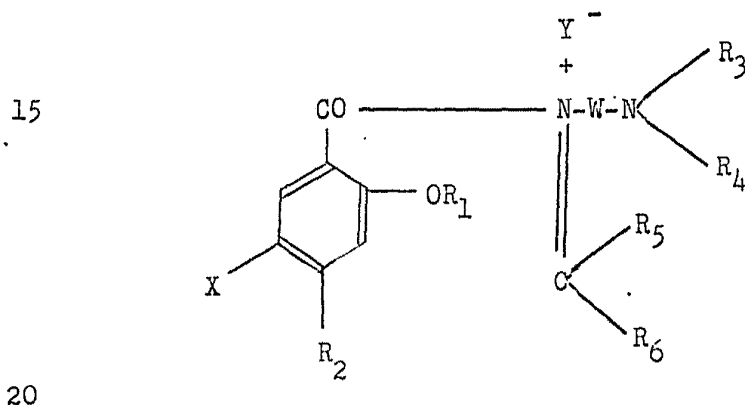
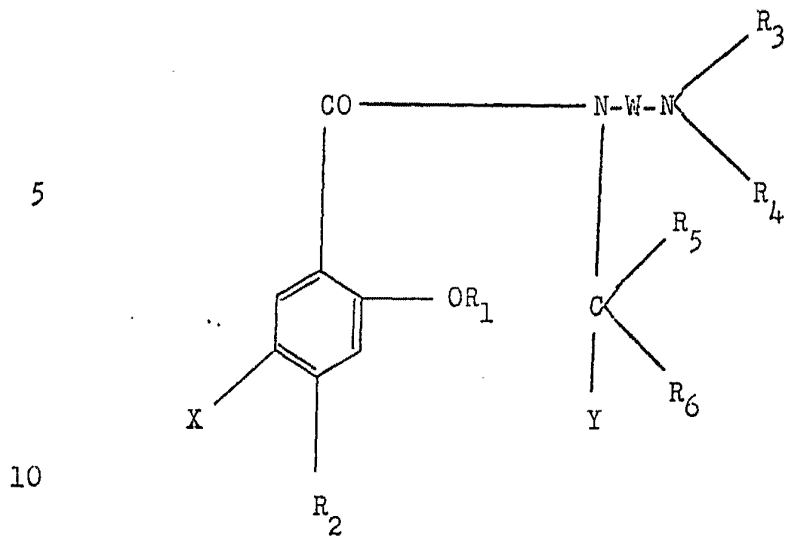
Esta reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente y como disolvente puede ser empleado cualquiera de los disolventes que no tienen influencias perjudiciales sobre la reacción, tales como benceno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, etc.

La temperatura no es particularmente crítica en esta invención, y las temperaturas de reacción se escogen apropiadamente según las clases de la amina (I) y del agente de acilación que hayan de usarse. La benzamida sustituida (III) así formada, que son nuevos compuestos, pueden usarse para la etapa siguiente después de aislamiento y purificación, pero en muchos casos el líquido de la mezcla de reacción se usa para la siguiente etapa tal y como se obtiene.

La benzamida sustituida (III) obtenida de este modo es un compuesto representado mediante la fórmula siguiente

25
15-12-73

420366



o un isómero de dicho compuesto.

25
10-12-73

Después se hidroliza la benzamida sustituida

420366

2407



(III) al producto pretendido (IV). La hidrólisis avanza
suficientemente vertiendo sólo el líquido de la mezcla
de reacción que contiene el producto (III), que ha sido
obtenido en la etapa anterior, pero la hidrólisis puede
5 ser llevada a cabo en presencia de un hidróxido, carbo
nato o bicarbonato de un metal alcalino o un metal alca
lino térreo tal como sodio, potasio o magnesio, por
ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxi
do de magnesio, etc., una base tal como trialcoholaminas,
10 piridina y picolina, o un ácido tal como el ácido acético,
ácido propiónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.
La hidrólisis puede efectuarse también mediante alcoholi
sis utilizando un disolvente alcohólico.

En esta reacción, cuando el grupo R_2 converti
15 ble en un grupo amino es un grupo acilamino, sucede a
veces que también este grupo se hidroliza por esta reac
ción y se obtiene un producto pretendido (IV) en el que
el grupo R_2 se convierte en un grupo amino. Como es ló
gico, también esta característica está incluida en la
20 extensión de la invención.

La temperatura de reacción no es particular
mente crítica en esta reacción de hidrólisis, y a una
temperatura suave tal como temperaturas que se aproxi
man a la temperatura ambiente, la reacción avanza sufi
cientemente.
25

15-12-73

420366



En el caso en que X del producto de reacción (IV) sea un átomo de hidrógeno, puede convertirse, si se desea, en un compuesto en el que X es un átomo de cloro, haciéndole reaccionar con un agente de cloración. Como agente de cloración pueden mencionarse, por ejemplo, cloro, cloruro isocianúrico y amidas o imidas de N-cloro-ácidos tales como N-cloroacetamida y N-clorosuccinimida. Esta reacción de cloración se lleva a cabo habitualmente en un disolvente, y como el disolvente pueden emplearse cualquiera de los disolventes que no tengan influencia perjudicial sobre esta reacción, tales como alcoholes inferiores, digxano y ácido acético. Aun cuando la temperatura no es particularmente crítica en esta reacción de cloración, en muchos casos la reacción se lleva a cabo bajo enfriamiento o calentamiento.

En el caso en que R_2 del producto sea un grupo convertible en un grupo amino, el grupo que puede convertirse en un grupo amino es un grupo nitro, bencilamino o tritilamino. El grupo se convierte en el grupo amino por hidrólisis o semejante.

Esta invención será ilustrada ahora mediante referencia a Ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación del compuesto de partida 4-[N-(2-dietilaminoetil)imino]pentan-2-ona:

15-12-73

420366



Se disolvieron 12 g de 2,4-pentanodiona en 10 cc de etanol anhidro y se añadieron a la solución anterior 13,9 g de 2-(dietilaminoetil)amina disueltos en 20 cc de etanol anhidro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se destiló el disolvente a presión reducida. El residuo se sometió a destilación a presión reducida obteniéndose 17 g de 4-[N-(2-dietilaminoetil)imino]pentan-2-ona que hierve a 114 - 115°C bajo 4 mm de Hg.

Preparación de N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida:

2,97 g de 4-[N-(2-dietilaminoetil)imino]pentan-2-ona preparada del modo anterior se disolvieron en 20 ml de cloroformo seco y la solución se añadió gota a gota a una solución de 2,62 g de cloruro del ácido 2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzoico en 40 ml de formaldehído seco, a temperatura ambiente, bajo condiciones que protejan del vapor de agua, con agitación, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El líquido de mezcla de reacción que resulta se extrajo con ácido clorhídrico al 10% y el extracto se lavó con éter etílico. Se ajustó el valor del pH a 9 con carbonato potásico y el líquido se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico. Después se destiló el disolvente obteniéndose 3,2 g de N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida.

420366



El producto obtenido de este modo, se recristalizó en éter etílico obteniéndose cristales que funden a 99,5 - 101°C.

5 Cuando se repitieron los procedimientos del Ejemplo anterior empleando en lugar de 4- γ -N-(2-dietilaminoetil)imino- γ -pentan-2-ona, N-(2-dietilaminoetil)iminometilbenceno (que hierve a 97-101°C bajo 0,3 mm de Hg), 2- γ -N-(2-dietilaminoetil)imino- γ -metilfenol (que hierve a 114 - 116°C bajo 0,2 mm de Hg) y 2- γ -N-(2-dietilaminoetil)imino- γ propionato de etilo (que hierve a 137-139°C bajo 8 mm de Hg), se obtuvo similarmente N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida.

Conforme a procedimientos similares, se prepararon los compuestos siguientes:

15 N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida (que funde a 145 - 146°C),
N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzamida (que funde a 70 - 72°C),
20 N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-aminobenzamida (en forma de pasta pegajosa amarilla),
N-(2-aminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida (que funde a 150-153°C), y
N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-bencilaminobenzamida (que funde a 106-108°C.

25 Los compuestos N-(2-dietil)-2-metoxi-4-

420366



-acetamido-5-clorobenzamida, N-(2-dietilaminoetil)-2-
-metoxi-4-nitro-5-clorobenzamida y N-(2-dietilaminoetil)-
-2-metoxi-4-bencilamino-5-clorobenzamida, fueron conver-
tidos en N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-cloro
5 benzamida que funde a 145-146°C, por ejemplo, mediante
hidrólisis con calentamiento en una solución acuosa de hi-
dróxido sódico, reducción en etanol utilizando un catali-
zador de níquel Raney y reducción en etanol usando un ca-
talizador de paladio sobre carbono, respectivamente.

10 Se disolvió 1,0 g de N-(2-dietilaminoetil)-
-2-metoxi-4-aminobenzamida preparada conforme a procedi-
mientos semejantes, en 26 cc de ácido acético y se añae-
rieron gota a gota a la solución anterior durante un pe-
ríodo de tiempo de unos 20 minutos, 10 cc de ácido acéti-
15 co que contenían 0,35 g de cloro, mientras se mantenía la
temperatura en 15 - 20°C bajo agitación. La mezcla resul-
tante se dejó en reposo durante la noche. Una vez com-
pletada la reacción, se destiló el ácido acético de la
mezcla de reacción, y el residuo se extrajo con acetato
20 de etilo. El extracto se lavó con agua y se secó sobre
sulfato sódico anhidro, y el disolvente se separó por
destilación. Por recristalización del residuo en benceno
se obtuvo N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clo-
robenzamida que funde a 140 - 142°C.

420366



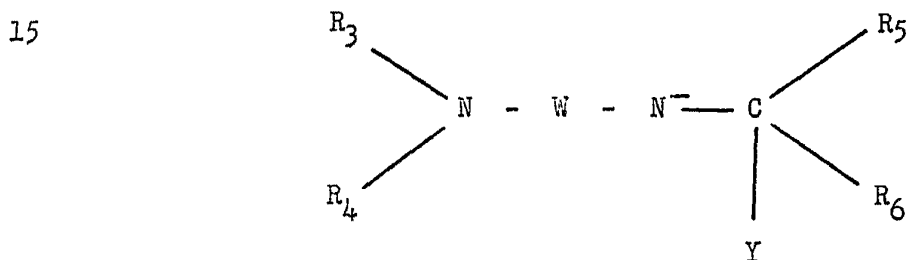
Esta solicitud que corresponde a la presentada en Japón, el día 9 de Noviembre de 1972, bajo el Nº 112708/72 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

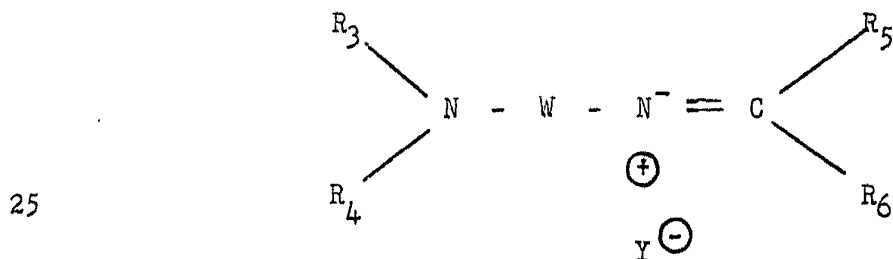
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan 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 la reacción de una amina de fórmula general



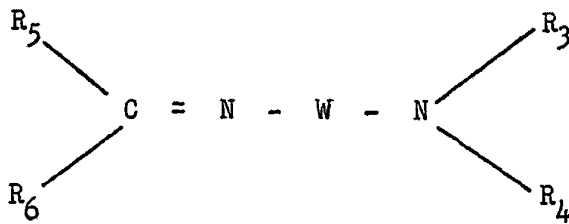
20



209



o

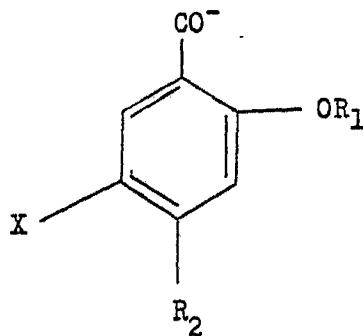


5

(en la que R_3 y R_4 son un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, R_5 y R_6 designan un resto de grupo acilo del que ha sido retirado el carbonilo terminal, W es un grupo alcoholeno, Y es un grupo atómico aniónico aislado de un agente de acilación), con un agente de acilación para introducir un grupo acilo representado por la fórmula general:

10

15



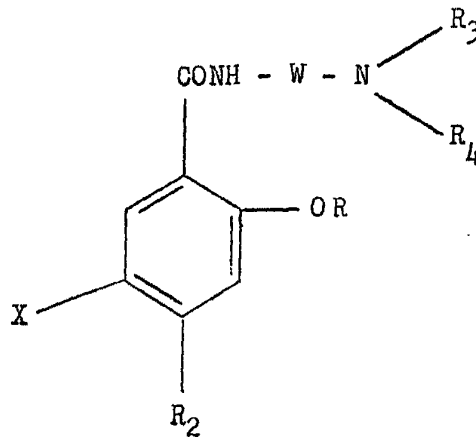
20

(en la que R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, R_2 es un grupo amino o un grupo convertible en grupo amino, X es un átomo de hidrógeno o de halógeno), para obtener una N-aminoalcohol-benzamida sustituida, representada por la fórmula general

25

15-12-73

420366



10 en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W , y X tienen las mismas definiciones que anteriormente, y por la hidrólisis eventual del producto resultante para obtener una N-aminoalcohol-benzamida sustituida representada en la fórmula anterior, en la que R_2 es amino, y R_1 , R_3 , R_4 , W , y X son como se ha definido anteriormente.

15 2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-AMINOALCOHIL-BENZAMIDAS SUSTITUIDAS.

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

Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid,

24.12.73

P.A.

15-12-73

f.t.