

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A3
		21	452501		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

452501

PATENTE DE INTRODUCCION

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL
			C07C; A61K
53	TITULO DE LA INVENCIÓN		
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N,N-DIALQUILAMINOALQUIL-2-ALCOXI-4-AMINO-5-HALOBENZAMIDAS"		
56	PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION		
	Patente Belga nº 779.590 solicitada con fecha 21 Febrero 1972 por la firma japonesa MEIJI SEIKA KAISHA LIMITED		
71	SOLICITANTE (S)		
	FERRER INTERNACIONAL, S.A.		
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
	Gran Vía Carlos III, 94 - BARCELONA		
72	INVENTOR (ES)		
73	TITULAR (ES)		
74	REPRESENTANTE		
	PASCUAL CIVANTO CANTO		

CONCEDIDO

26 JUL. 1977

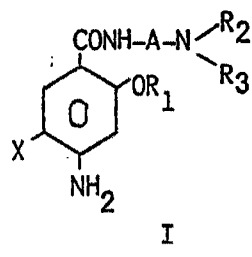
La presente invención se refiere a la preparación de N,N-dialquilaminoalquil-2-alcoxi-4-amino-5-halobenzamidas. Como procedimiento de obtención de estos compuestos, el más conocido consiste en hacer reaccionar ésteres de los ácidos 2-alcoxi-4-acilamino-5-halobenzoicos con N,N-dialquilaminoalquilaminas y subsiguientemente hidrólisis del grupo acilamino a amino. No obstante, el rendimiento en la preparación de N,N-dialquilaminoalquil-2-alcoxi-4-amino-5-halobenzamidas por este procedimiento llega como máximo al 65% y por otra parte el elevado precio de los ésteres de los ácidos 2-alcoxi-4-acilamino-5-halobenzoicos hace que este procedimiento de síntesis no resulte conveniente a escala industrial (véase Patente Británica Nº 1.019.781 y Patente Japonesa Nº Publ. 41-22383).

La presente invención se basa en un nuevo procedimiento consistente en someter a una reducción un 2,2'-dihalo-4,4'-bis-[N-(N',N'-dialquilaminoalquil)-carbamoil]-5,5'-dialcoxiqzobenceno que es un compuesto azoico simétrico. Según la presente invención, después de la reducción de este nuevo compuesto azoico simétrico, las sustancias objeto de la presente invención se obtienen con un alto grado de pureza, alto rendimiento y muy escasa formación de subproductos, en tanto que la materia prima se prepara fácilmente con rendimiento elevado mediante una reacción de cuatro etapas a partir de un 3,3'-dihidroxi-4,4'-dialcoxicarbonil-azoxibenceno que puede ser obtenido por el procedimiento de Budziarck (J.Chem.Soc., 1955, 3158), compuesto de excelente cristalinidad y elevado grado

de pureza.

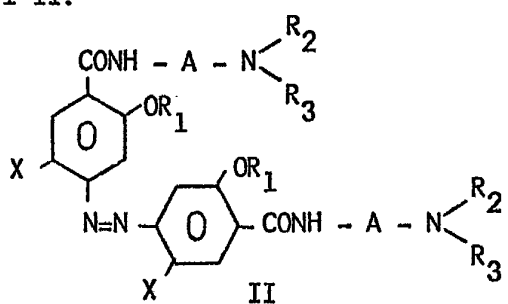
Las N,N-dialquilaminoalquil-2-alcoksi-4-amino-5-halobenzamidas de la presente invención tienen acción terapéutica sobre las vías gastrointestinales al suprimir náuseas y vómitos.

5 Los compuestos de la presente invención responden a la fórmula general I:

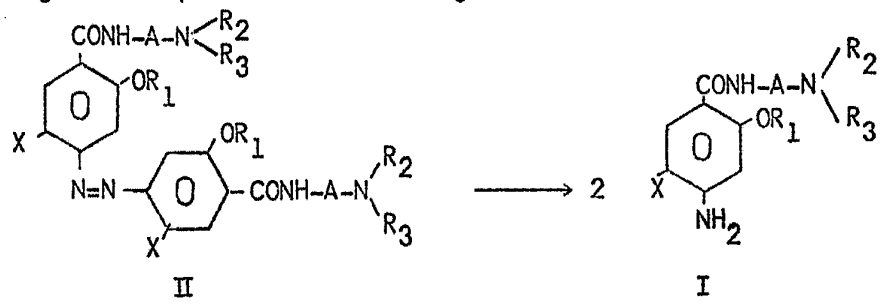


10 donde R₁, R₂ y R₃ representan grupos alquilo inferiores, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo, X representa cloro y bromo, en tanto que A es un grupo alquilenos, como metileno, etileno, propileno y -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-.

Este procedimiento consiste en reducir un 2,2'-dihalo-4,4'-bis-[N-(N',N'-dialquilaminoalquil)-carbamoil]-5,5'-dialcoxiarobenceno de fórmula general II:

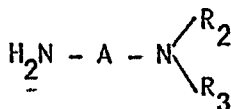


en la cual R₁, R₂, R₃, X y A tienen igual significado que en I, según el esquema reaccional siguiente:



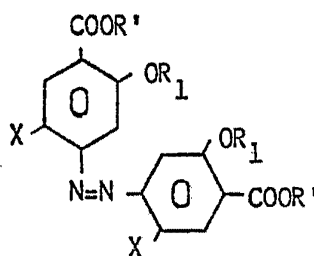
25

La materia prima II utilizada en el procedimiento de la presente invención es un nuevo compuesto obtenido por reacción de una amina de fórmula general:



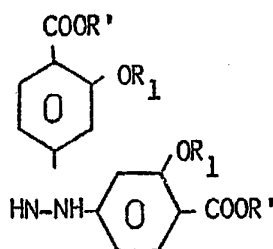
en la cual R_2 y R_3 tienen igual significado que en las precedentes estructuras, con un 2,2'-dihalo-4,4'-dialcoxicarbonil-5,5'-dialcoxiazobenceno preparado por halogenación con cloro, bromo o cloruro de sulfurilo a partir de un 3,3'-dialcoxi-4,4'-dialcoxicarbonilhidrazobenceno obtenido por reducción del correspondiente 3,3'-dialcoxi-4,4'-dialcoxicarbonilazoxibenceno.

Damos a continuación una descripción de la preparación de un 2,2'-dihalo-4,4'-dialcoxicarbonil-5,5'-dialcoxiazobenceno (III), que es una nueva sustancia usada como compuesto intermedio para la preparación de los compuestos de fórmula II. Esta sustancia intermedia, III:



III

(en la que R' y R_1 representan grupos alquilo iguales o diferentes, en tanto que X es cloro o bromo) se obtiene preferentemente haciendo reaccionar un halógeno como el cloro o el bromo con un 3,3'-dialcoxi-4,4'-dialcoxicarbonil-hidrazobenceno respondiendo a la fórmula IV:



IV

5 (en la que R' y R₁ tienen igual significado que en III).

Más particularmente, según el procedimiento de la presente invención, se puede reducir un 2,2'-dihalo-4,4'-bis-N-(N',N'-dialquiloaminoalquil)-carbamoil-5,5'-dialcoxiarobenceno de fórmula II con un agente reductor habitual pero, de preferencia, por reducción catalítica con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico. Para el objeto de la presente invención, se pueden emplear catalizadores habitualmente utilizados para una reducción catalítica con hidrógeno, por ejemplo el Níquel Raney o el Paladio.

15 Entre los disolventes utilizados para efectuar la reacción de la presente invención se encuentran los alcoholes y el acetato de etilo. No obstante, se puede emplear cualquier solvente inerte - que no participe en la reacción. Aunque la reacción de reducción pueda ser efectuada con buenos resultados a presión ambiental, se puede acortar el tiempo de reacción si se trabaja a presión elevada.

20 Los compuestos esperados (I), obtenidos según este proceso, - pueden ser purificados por un procedimiento habitual. Se pueden también transformar en sales.

25 El procedimiento de la presente invención es ventajoso en el

sentido de que permite obtener una muy alta eficacia ya que dos moléculas de producto se forman a partir de una molécula de materia prima y además la recuperación del producto al estado puro es fácil porque se forman subproductos sólo en pequeña cantidad; por otra parte, los compuestos intermedios según la presente invención poseen una buena cristalinidad.

Hecha la descripción del invento se describen a continuación dos ejemplos prácticos, no limitativos referidos al posible camino para su obtención, según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable, empleando cantidades mayores a las expuestas.

EJEMPLO 1:

Se disuelven 1,19 g (0,002 moles) de 2,2'-dicloro-4,4'-bis-[N-(N',N'-dietilaminoetil)-carbamoil]-5,5'-dimetoxiazobenceno en 200 ml de etanol. A continuación se somete la solución obtenida a una reducción catalítica con hidrógeno a temperatura y presión normales en presencia de 0,5 g de un catalizador de níquel Raney. En el momento en que cesa la absorción de hidrógeno, se elimina el catalizador por filtración y se lava con 20 ml de etano. Se evapora el filtrado y el líquido resultante se seca a presión reducida para obtener 1,02 g (rendimiento: 86%) de N,N'-dietilaminoetil-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida en forma de cristales incoloros. Punto de fusión: 143-144°C.

Mediante métodos análogos al descrito en el Ejemplo 1 se obtienen los compuestos siguientes:

N,N-dimetilaminopropil-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida

(punto de fusión: 113-114°C)

N,N-dietilaminopropil-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida

(punto de fusión: 78-79°C)

5 N,N-dietilaminoetil-2-metoxi-4-amino-5-bromobenzamida

(punto de fusión: 148-149°C)

N,N-dietilaminoetil-2-etoxi-4-amino-5-clorobenzamida

(punto de fusión: 150-151°C)

10 Se describe a continuación, a título de referencia, un ejemplo del procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (II) que se utiliza como materia prima en el objeto de la presente invención.

EJEMPLO 2:

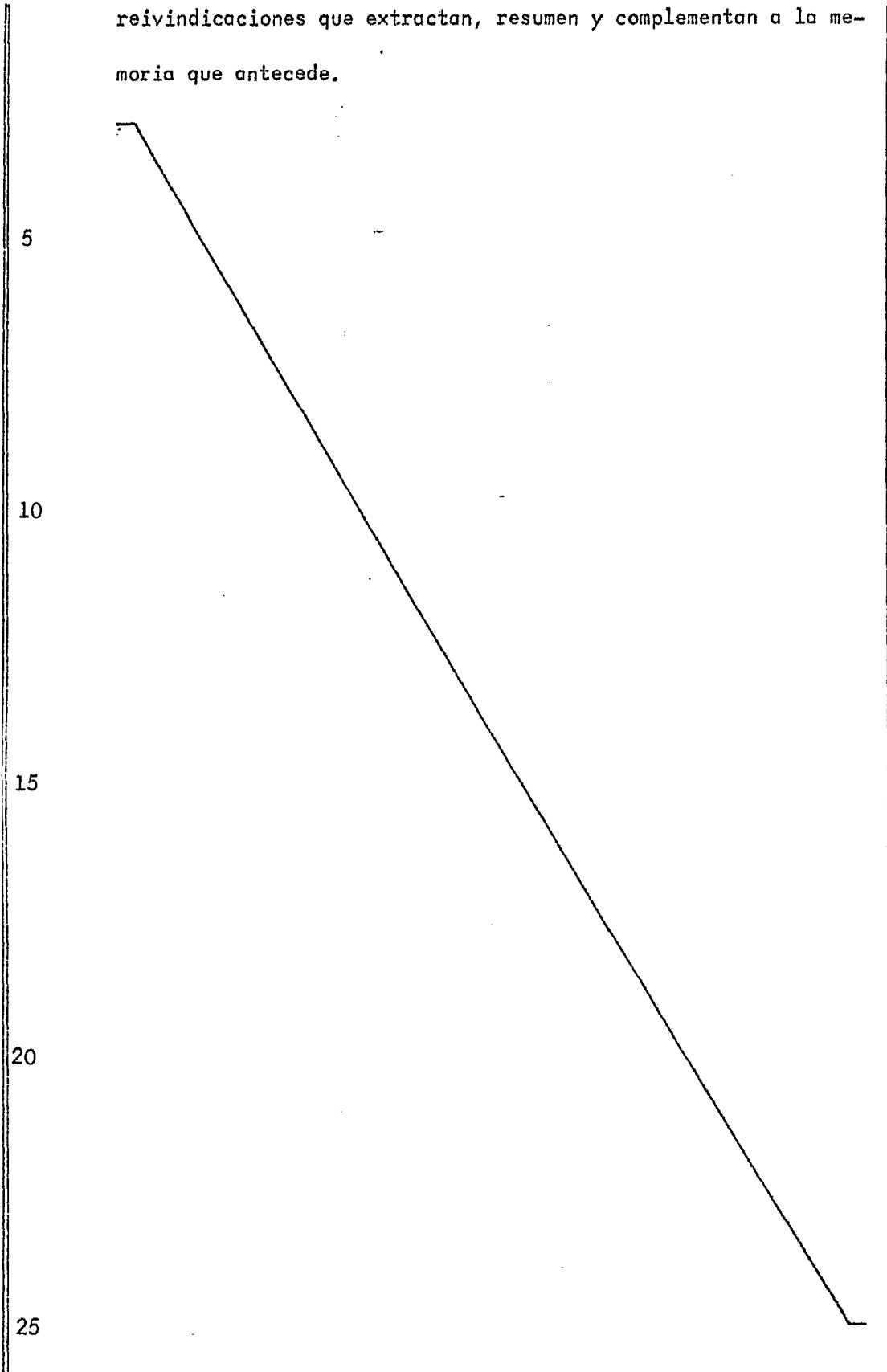
15 Se disuelven 74,8 g (0,2 moles) de 3,3'-dimetoxi-4,4'-dimetoxycarbonilazoxibenceno en 2000 ml de ácido acético caliente y mientras se agita la solución a una temperatura de 90-95°C, se añade, en varias fracciones, una cantidad total de 150 g de polvo de zinc. Después de agitar durante 10 minutos más, se filtra la solución caliente y se concentra el filtrado a 500 ml aproximadamente. A continuación se vierte en 3.500 ml de agua helada -
20 obteniéndose cristales blancos que se separan por filtración después de dejarlos en reposo durante 30 minutos, después de lo cual se secan para obtener 68,8 g de cristales de 3,3'-dimetoxi-4,4'-dimetoxicarbonilhidrazobenceno. Punto de fusión: 154-163°C (p.f.:
25 174-5°C después de la recristalización en etanol). En una mezcla

de 5,4 g de dichos cristales sin necesidad de recrystalizarlos de etanol, 90 ml de ácido acético, 5,1 g de carbonato de calcio y 0,2 g de polvo de hierro, se introduce, bajo agitación a 18-25°C, cloro gaseoso hasta que el peso aumente en 2,50 g, después de lo cual se agita la solución obtenida durante 30 minutos más. Se vierte la solución obtenida en 500 ml de agua helada y, por filtración, se separan los cristales formados y se lavan adecuadamente con etanol para obtener 5,52 g de cristales de 2,2'-dicloro-4,4'-dimetoxicarbonil-5,5'-dimetoxiazobenceno.

Se purifican los cristales por recrystalización y disolución en 80 ml de cloroformo, añadiendo 200 ml de etanol para obtener 3,96 g de una sustancia pura cuyo punto de fusión es de 254-255°C. Se calienta a 100°C durante 6 horas y bajo agitación en atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 4,27 g (0,01 mol) de dichos cristales, 11,60 g (0,10 moles) de N,N-dietilaminoetilamina y 200 ml de etilen-glicol. Se vierte dicha mezcla en 1500 ml de agua helada y, por filtración, se separan los cristales formados para obtener 4,85g de cristales anaranjados de 2,2'-dicloro-4,4'-bis- N-[(N',N'-dietilaminoetil)-carbamoil]-5,5'-dimetoxiazobenceno de punto de fusión: 222-223°C.

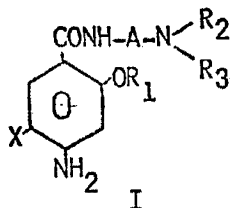
Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevado a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en las siguientes -

reivindicaciones que extractan, resumen y complementan a la memoria que antecede.



REIVINDICACIONES

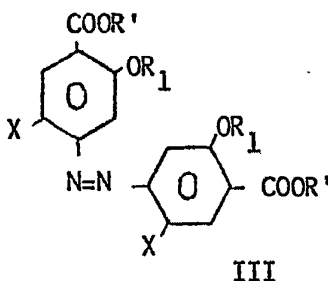
19) - Procedimiento para la preparación de N,N-dialquilaminoalquil-2-alcoxi-4-amino-5-halobenzamidas de fórmula general I:



así como sus sales de adición, en la que R_1 , R_2 y R_3 representan grupos alquilo inferiores, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo, X representa cloro y bromo y A es un grupo alquileo, como metileno, etileno, propileno y $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, caracterizado por hacer reaccionar un 3,3'-dialcoxi-4,4'-dialcoxicarbonilhidrazobenceno obtenido a partir de un 3,3'-dialcoxi-4,4'-dialcoxicarbonilazobenceno por reducción, con un agente halogenante como el cloro o el bromo obteniéndose de este modo un 2,2'-dihalo-4,4'-dialcoxicarbonil-5,5'-dialcoxi-azobenceno de fórmula III:

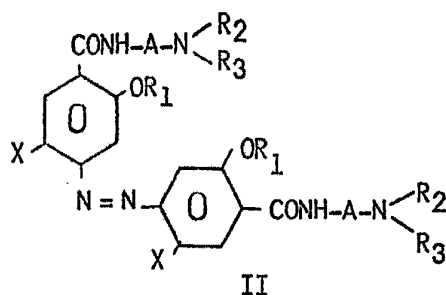
10

15



donde R' y R_1 son restos alquilo que pueden ser iguales o diferentes en tanto que X representa cloro o bromo, el cual por reacción con una amina primaria de fórmula $\text{H}_2\text{N}-\text{A}-\text{NR}_2\text{R}_3$ conduce a un 2,2'-dihalo-4,4'-bis-[N-(N',N'-dialquilaminoalquil)-carbamoil]-5,5'-dialcoxi-azobenceno de fórmula II:

25



5 en la que R_1 , R_2 , R_3 , X y A tienen igual significado que en I, que por reducción, preferentemente con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, proporciona, después de filtrar dicho catalizador y de emplear los procedimientos usuales de separación y purificación, los compuestos de fórmula general I.

10 2ª) - PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N,N-DIALQUILAMINO-ALQUIL-2-ALCOXI-4-AMINO-5-HALOBENZAMIDAS.

Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de diez hojas mecanografiadas y foliadas por una sola cara.

15

Barcelona, 6 OCT. 1976
 FERRER INTERNACIONAL, S.A.
 pa.

20

25