

422005

P.- 56.359

LU 358-1 Spa

988 1974

Int. Cl.:	A61K C07C
-----------	-----------

MEMORIA DESCRIPTIVA

Para solicitar: PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de: ASTRA PHARMACEUTICAL PRODUCTS, INC.

Entidad: norteamericana

Establecida en: Neponset Street, Worcester, Mass.
01606, Estados Unidos de América.

Por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMINO-ACILANILIDAS
PRIMARIAS"
(Clase Internacional C07c)

La presente invención se refiere a acilanilidas primarias de las que se ha mostrado que son eficaces como agentes antiarrítmicos.

5 Se conoce un cierto número de anilidas estructuralmente diferentes de las aquí descritas. Algunas han sido descritas en la literatura como poseedoras de utilidad terapéutica: patentes suecas nº 147.308, 147.309 y 153.705; patentes suizas nº 318.077, 336.815 y 464.882; patente alemana nº 967.642; patente francesa nº 1.161.363; patente británica nº 705.460, 726.080, 754.413 y 809.286; 42 Chemical Abstracts 7871 d (1948), 10 47 Chemical Abstracts 1055 g (1958); y patente de los EE.UU. nº 3.542.850.

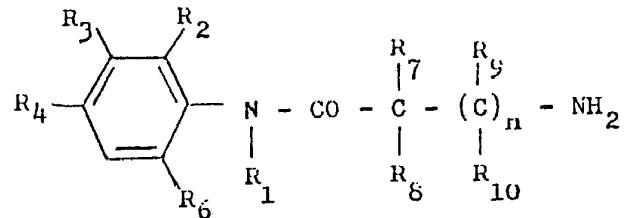
Desde la introducción de intenso cuidado de la coronaria ha habido énfasis en el tratamiento de extrasístoles ventriculares y otras arritmias cardiacas. Ninguna droga usual es enteramente satisfactoria para el control de tales arritmias. Se han usado drogas tales como quinidina, procainamida, propranolol y difenilhidantoína (fenitoína (Brit. Pharm.)), pero presentan 15 efectos secundarios indeseables. También se han estudiado ciertos derivados fenoxi de amino-propano, pero su acción sobre el sistema nervioso central es similar a los de la fenitoína. Proceedings of the British Pharmacological Society, Vol. 39, p. 183 (1970). 20 25

Además de los compuestos antes mencionados, otras preparaciones farmacéuticas presentan propiedades antiarrítmicas. Por ejemplo, el anestésico local Xylocaine (lidocaína), cuyo nombre químico es 2-dietil-amino-2',6'-acetoxilidida, es una droga antiarrítmica que es adecuada para uso intravenosa o intramuscularmente, Parkinson, P. I. y otros, Brit. Med. J., Vol. 2, págs. 29-30 (1970), y The Merck Index, 8ª Ed. (Merck & Company, Inc., Rahway, Nueva Jersey, 1968), p. 618, pero no es eficaz oralmente debido a bajos niveles de la droga en la sangre, Eisinger y Hellier, Lancet, 1969, II, 1303, y Boyes y otros, Clin. Pharmacol. Therap. 12, nº 1, págs. 105-116 (1971). Cuando se administra lidocaína oralmente hay una pronunciada pérdida de la droga, probablemente debido a las funciones del hígado, por el que la mayor parte de la droga ha de pasar inmediatamente después de la absorción desde el conducto intestinal. La duración de los niveles en sangre obtenidos con lidocaína es también bastante corta, lo que impide así una larga duración de la protección.

También es sabido que ciertas 2-aminotetra-
linas presentan propiedades antiarrítmicas. D. M. Graeff y otros, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 14, pags. 60-62 (1971).

La presente invención comprende el uso de ami

noacilanilidas primarias de fórmula general:



I

sus sales terapéuticamente aceptables, y sus antípodas
 ópticos, pero con la excepción de la forma racémica del
 compuesto 2-amino-2',6'-propionoxilidida, como agentes
 antiarrítmicos, donde R_1 se elige del grupo que consta
 de hidrógeno, metilo, etilo y propilo, R_2 se elige del
 grupo que consta de metilo, etilo, cloro, metoxi, etoxi,
 R_3 se elige del grupo que consta de hidrógeno y metilo,
 R_4 se elige del grupo que consta de hidrógeno, metilo,
 o un grupo alcoxi C_1-C_4 , R_6 se elige del grupo que consta
 de metilo, etilo, cloro, metoxi y etoxi, R_7 es hi-
 drógeno, metilo o etilo, R_8 es hidrógeno, R_9 es hidró-
 geno, metilo o etilo, R_{10} es hidrógeno, y n es 0 ó 1,
 con las salvedades de que:

a) cuando n es 0, R_6 también puede ser metilo;

b) cuando n es 1, R_7 es hidrógeno, y R_9 es hidrógeno o metilo, R_{10} también puede ser entonces metilo;

5 c) cuando R_1 es hidrógeno, R_2 es metilo, R_3 es hidrógeno, R_6 es metilo, R_7 es hidrógeno, R_8 es hidrógeno, y n es 0, R_4 solo puede ser entonces metilo, etoxi, propoxi o butoxi;

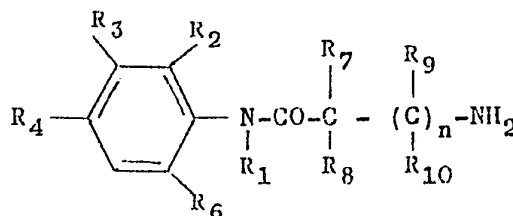
10 d) cuando R_1 es hidrógeno, R_2 es metilo, R_3 y R_4 son hidrógeno, R_7 es metilo, R_8 es hidrógeno, y n es 0, R_6 solo es entonces metoxi, etoxi, etilo o cloro;

15 e) cuando R_1 es hidrógeno, R_2 es metilo, R_3 y R_4 son hidrógeno, R_6 y R_7 son metilo, R_8 es hidrógeno y n es 0, están incluidos entonces en el ámbito de la invención los antípodos ópticos del compuesto, pero no el racemato. Se ha hallado que los compuestos de este tipo son eficaces agentes antiarrítmicos cardiacos de larga duración. Los compuestos son particularmente útiles cuando se administran por vía oral. Las preparaciones farmacéuticas que contienen tales compuestos tam
20 bién forman parte de la presente invención.

La invención incluye también los compuestos nuevos que tienen la estructura:

25

5



10

15

20

25

sus sales terapéuticamente aceptables, y sus antípodas
 ópticos, pero con la excepción de la forma racémica del
 compuesto 2-amino-2',6'-propionoxilidida, donde R_1 se
 elige del grupo que consta de hidrógeno, metilo, etilo
 y propilo, R_2 se elige del grupo que consta de metilo,
 etilo, cloro, metoxi, etoxi, R_3 se elige del grupo que
 consta de hidrógeno y metilo, R_4 se elige del grupo que
 consta de hidrógeno, metilo, o un grupo alcoxi C_1-C_4 ,
 R_6 se elige del grupo que consta de metilo, etilo, clo-
 ro, metoxi y etoxi, R_7 es hidrógeno, metilo o etilo, R_8
 es hidrógeno, R_9 es hidrógeno, metilo o etilo, R_{10} es
 hidrógeno y n es 0 ó 1, con las salvedades de que:

a) cuando n es 0, R_8 también puede ser metilo;

b) cuando n es 1, R_7 es hidrógeno y R_9 es hi-

drógeno o metilo, R_{10} también puede ser entonces metilo;

c) cuando R_1 es hidrógeno, R_2 es metilo, R_3

es hidrógeno, R_6 es metilo, R_7 es hidrógeno, R_8 es hidrógeno y n es 0, R_4 solo puede ser entonces etoxi o propoxi;

5 d) cuando R_1 es hidrógeno, R_2 es metilo, R_3 , R_4 , R_7 y R_8 son hidrógeno, y n es 0, R_6 solo es entonces metoxi, etoxi o etilo;

e) cuando R_1 es hidrógeno, R_2 es metilo, R_3 y R_4 son hidrógeno, R_7 es metilo, R_8 es hidrógeno y n es 0, R_6 solo es entonces metoxi, etoxi, etilo o clorc;

10 f) cuando R_1 es hidrógeno, R_2 es metilo, R_3 y R_4 son hidrógeno, R_6 y R_7 son metilo, R_8 es hidrógeno y n es 0, están entonces incluidos en el ámbito de la invención los antípodas ópticos del compuesto, pero no el racemato.

15 Como ejemplos ilustrativos de los significados de los radicales R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} se pueden mencionar:

R_1 : H, CH_3 , C_2H_5 , $n-C_3H_7$, $iso-C_3H_7$.

20 De estos significados se prefieren H, CH_3 , C_2H_5 y $n-C_3H_7$.

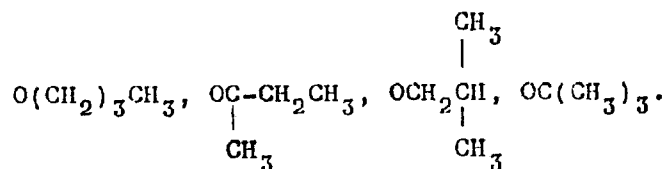
Se prefiere particularmente H.

25 R_2 : CH_3 , C_2H_5 , Cl, OCH_3 , OC_2H_5 . De estos significados se prefieren CH_3 , C_2H_5 y Cl. Se prefieren particularmente CH_3 y C_2H_5 .

R₃: H, CH₃. De estos significados se prefiere H.

R₄: H, CH₃, OCH₃, OC₂H₅, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂,

5



De estos significados se prefieren H, CH₃,

OCH₂CH₂CH₃, O(CH₂)₃CH₃.

10

R₆: CH₃, C₂H₅, Cl, OCH₃, OC₂H₅. De estos significados se prefieren CH₃, C₂H₅, y Cl.

R₇: H, CH₃, C₂H₅. De estos significados se prefieren

15

H y CH₃.

R₈: H y en algunos casos CH₃. Se prefiere el hidrógeno.

R₉: H, CH₃, C₂H₅. De estos significados se prefieren

H y CH₃.

20

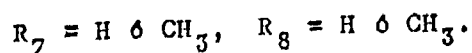
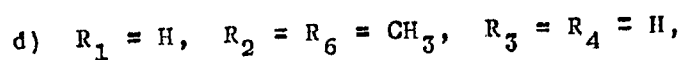
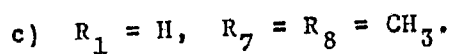
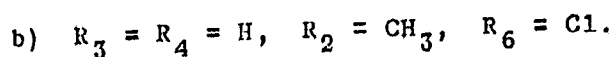
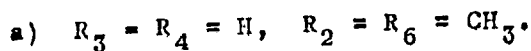
R₁₀: H, y en algunos casos CH₃. Se prefiere el hidrógeno.

El entero n puede ser 0 ó 1.

Como ejemplos de combinaciones preferidas de radicales se pueden mencionar:

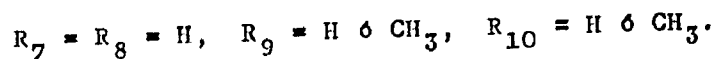
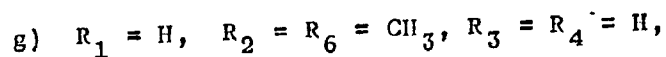
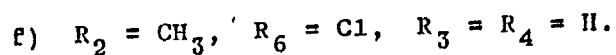
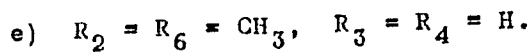
25

Cuando n es 0:



10

Cuando n es 1:



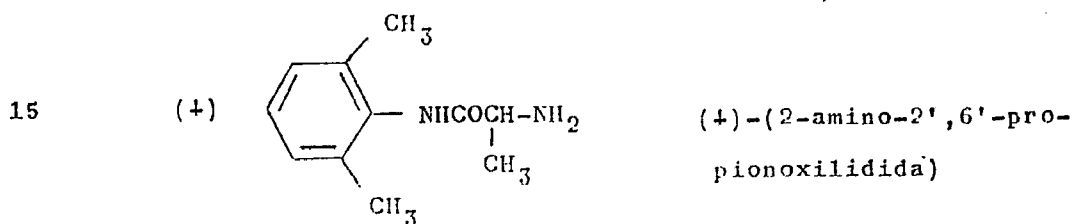
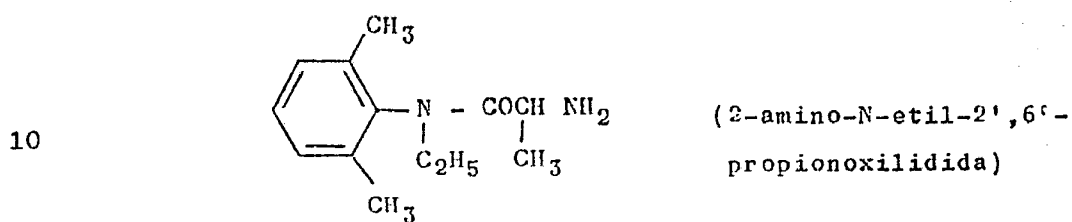
20

Es evidente que para ciertas combinaciones de R_7, R_8, R_9, R_{10} y n los compuestos de fórmula I (incluyendo la 2-amino-2',6'-propionoxilidida) existen en diferentes formas estereoisómeras (isómeros o antípodas ópticos). Tales formas se pueden obtener por métodos usua

25

les, por ejemplo los isómeros ópticos d y l se pueden preparar por tratamiento del correspondiente racemato con ácido l- y d-tartárico.

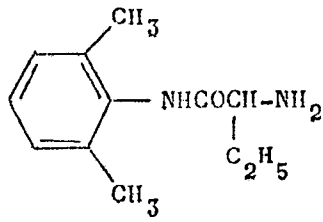
Los siguientes compuestos nuevos son realizaciones preferidas de la invención:



20

25

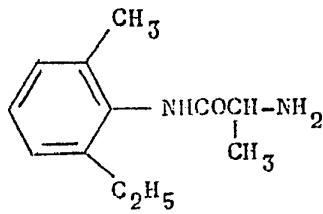
5



10

(2-amino-2',6'-butiroxilidida)

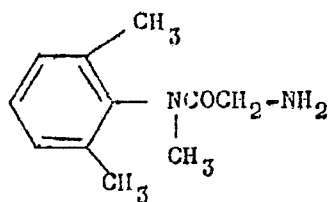
15



20

(2-amino-2'-etil-6'-metilpropionanilida)

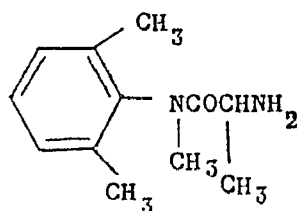
25



5

(2-amino-N-metil-2',6'-acetoxilidida)

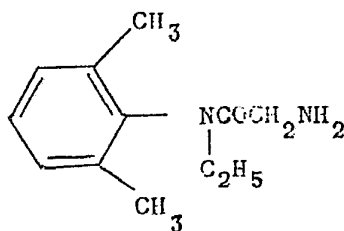
10



15

(2-amino-N-metil-2',6'-propionoxilidida)

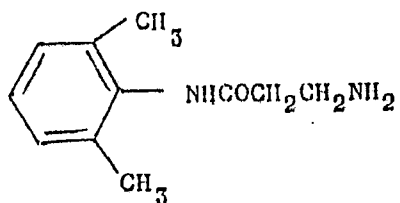
20



25

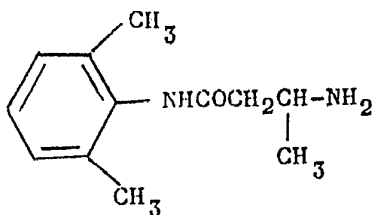
(2-amino-N-etil-2',6'-acetoxilidida)

5



(3-amino-2',6'-propionoxilidida)

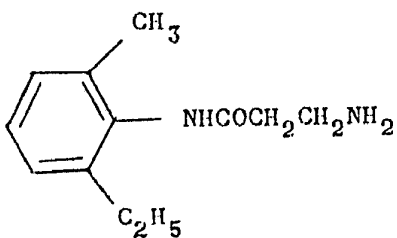
10



15

(3-amino-2',6'-butiroxilidida)

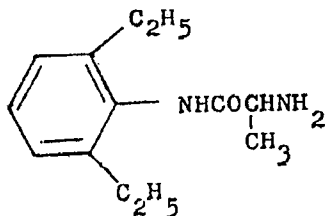
20



25

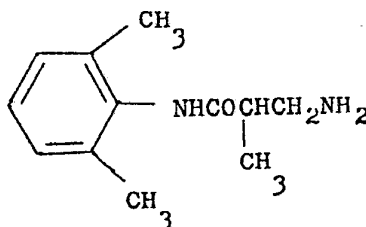
(3-amino-2'-etil-6'-metilpropionanilida)

5



(2-amino-2',6'-diethylpropionanilida)

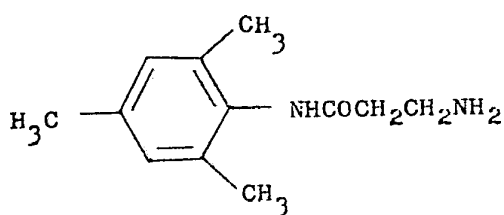
10



15

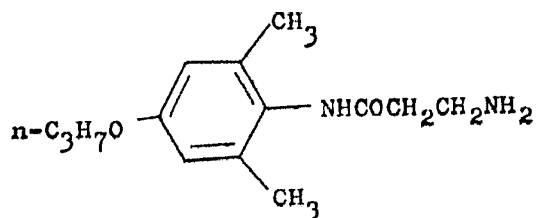
(3-amino-2-metil-2',6'-propionoxilidida)

20



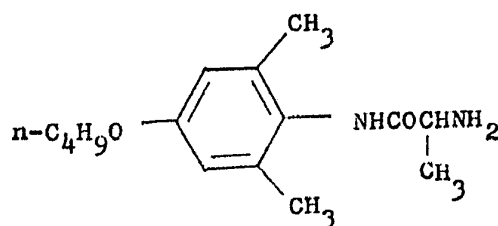
25

(3-amino-2',4',6'-propionomesidida)



(3-amino-2',6'-dimetil-4'-propoxipropionanilida)

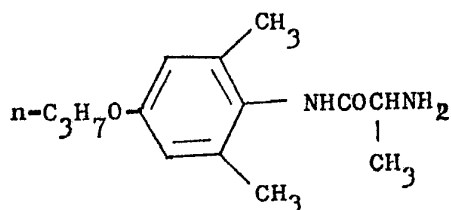
10



15

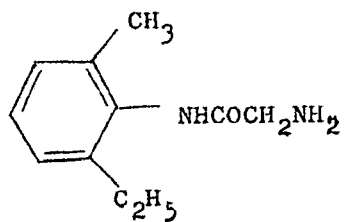
(2-amino-4'-butoxi-2',6'-dimetilpropionanilida)

20

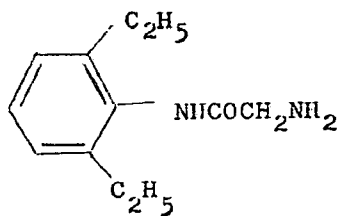


25

(2-amino-2',6'-dimetil-4'-propoxipropionanilida)



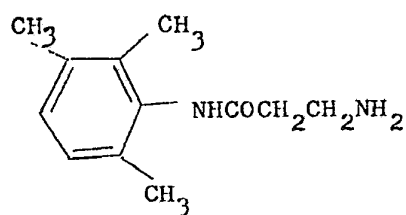
(2-amino-2'-metil-6'-etil-acetoanilida)



15

(2-amino-2',6'-dietil-acetoanilida)

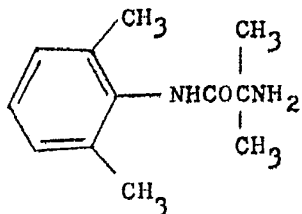
Otros compuestos incluidos en el ámbito de la
invención son:



25

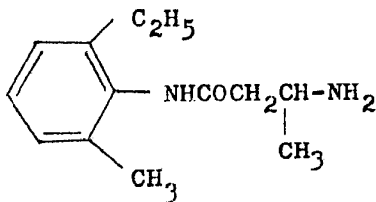
(3-amino-2',3',6'-trimetil-propionanilida)

5



(2-amino-2-metil-2',6'-propionoxilidida)

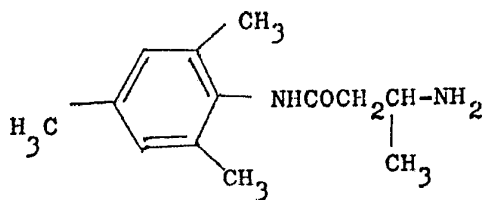
10



15

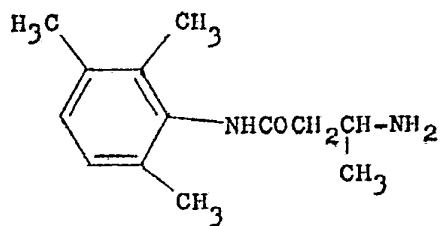
(3-amino-2'-metil-6'-etil-butiranilidida)

20



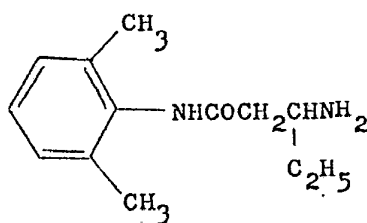
25

(3-amino-2',4',6'-butiromesidida)



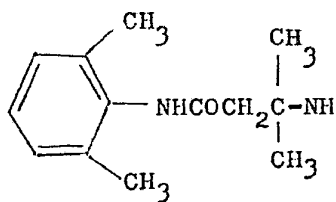
5

(3-amino-2',3',6'-trimetilbutiroanilida)



10

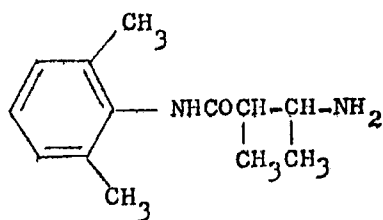
(3-amino-2',6'-valeroksilidida)



20

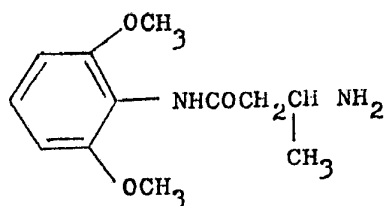
25

(3-amino-3-metil-2',6'-butiroksilidida)



(3-amino-2-metil-2',6'-butiroxilidida)

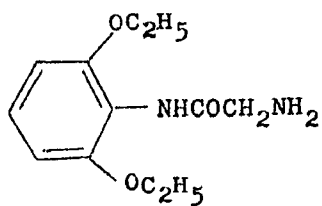
10



15

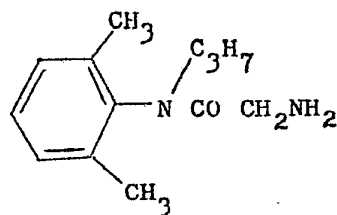
(3-amino-2',6'-dimetoxibutiranilida)

20



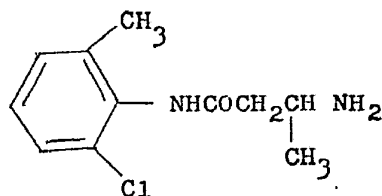
25

(2-amino-2',6'-dietoxiacetanilida)



(2-amino-N-propil-2',6'-acetoxilidida)

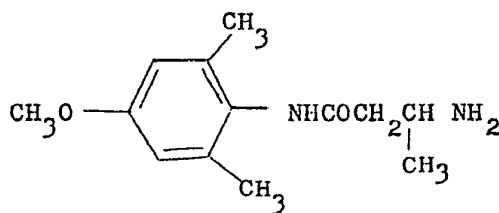
10



15

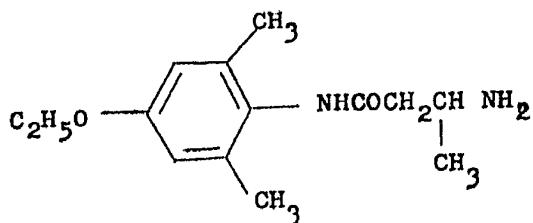
(3-amino-2'-cloro-6'-metilbutiranilida)

20



25

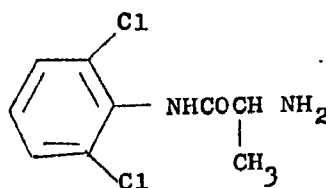
(3-amino-4'-metoxi-2',6'-dimetilbutiranilida)



5

(3-amino-4'-etoxi-2',6'-dimetilbutiranilida)

10

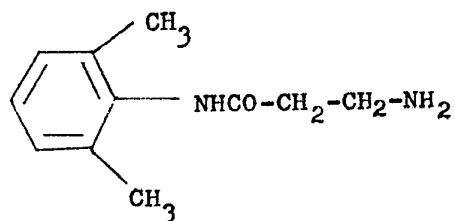


15

(2-amino-2',6'-dicloropropionanilida)

Los compuestos de la invención que son particularmente preferidos son:

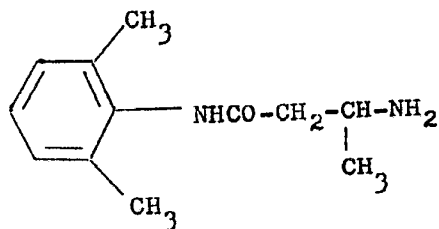
20



25

y

5



10 y sus sales terapéuticamente aceptables.

La expresión "sal terapéuticamente aceptable" que aquí se usa está reconocida en la técnica para designar una sal de adición de ácido que es fisiológicamente inocua cuando es administrada en dosis y a intervalo (por ejemplo frecuencia de administración) que sea eficaz para el uso terapéutico indicado del compuesto original. Sales de adición de ácido terapéuticamente aceptables típicas de los compuestos antes relacionados incluyen, pero sin limitarse a ellas, las sales de ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, fosfórico o sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como los ácidos succínico y tartárico, y ácidos sulfónicos tal como el ácido metano-

15
20
25

En la práctica clínica, los derivados de la invención serán administrados normalmente por vía oral

o por inyección en forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo en forma de base libre o de una de las sales terapéuticamente aceptables comunes, por ejemplo el clorhidrato, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable que puede ser un diluyente sólido, semisólido o líquido, o una cápsula ingerible. Usualmente, la sustancia activa constituirá entre 0,1% y 10% en peso de la preparación, tal como, por ejemplo, en una solución acuosa en forma de su sal soluble de ácido, aunque cuando esté presente en forma de preparaciones sólidas, es decir, tabletas o cápsulas, la concentración de los compuestos de la invención reivindicada puede estar presente hasta el 100% en peso de la tableta o cápsula.

Las preparaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación para aplicación oral se pueden formar mezclando la forma de base o de sal de ácido con un vehículo sólido pulverulento. Son ejemplos la lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, y almidones tales como almidón de patata, almidón de grano o amilopectina, derivados de celulosa y gelatina. El vehículo puede ser también lubricante, tal como estearato de magnesio o de calcio, un Carbowax u otra cera de polietilén glicol, comprimidos para formar tabletas o núcleos que luego pueden ser revestidos con una solución de azúcar concen-

trado que también puede contener goma arábiga, gelatina, talco y/o dióxido de titanio, o que pueden ser revestidos alternativamente con una laca disuelta en un disolvente orgánico, o mezcla de disolventes orgánicos, fácilmente volátil. Se pueden añadir colorantes a esos revestimientos. Se obtienen tabletas de desprendimiento sostenido usando varias capas de la droga activa separadas por revestimientos de disolución lenta. Otra manera de preparar tabletas de desprendimiento sostenido es dividir la dosis de la droga activa en gránulos con revestimientos de diferentes espesores, y comprimir los gránulos a tabletas, junto con la sustancia vehículo. La sustancia activa puede ser incorporada también en tabletas de disolución lenta preparadas a partir de grasa y sustancias ceras, o puede ser distribuida uniformemente en una tableta o una sustancia insoluble, tal como una sustancia plástica fisiológicamente inerte, según se describe en Fryklof y otros, patente de los EE.UU. nº 3.317.394.

Las cápsulas de gelatina blandas (cápsulas cerradas en forma de perla) y otras cápsulas cerradas consisten, por ejemplo, en una mezcla de gelatina y glicerina, y pueden contener mezclas de la sustancia activa con un aceite vegetal. Las cápsulas de gelatina dura contienen granulados de la sustancia activa con vehículos

sólidos pulverulentos tales como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, o almidones tales como almidón de patata, almidón de grano o amilopectina, o derivados de celulosa o gelatina, así como estearato de magnesio o ácido esteárico.

5

Para aplicación parenteral por inyección, las preparaciones de la invención comprenden ventajosamente una solución acuosa de la sal de ácido farmacéuticamente aceptable, soluble en agua, de la sustancia activa, y también contienen opcionalmente un agente estabilizador y/o una sustancia tampón. Las soluciones se pueden hacer isotónicas por adición de cloruro sódico.

10

En el uso clínico, la cantidad de sustancia activa a administrar al paciente ha de ser ajustada cuidadosamente dependiendo de los requisitos individuales en cada caso. Sin embargo, como ejemplos ilustrativos de requisitos de dosis adecuados en el tratamiento de estados agudos de arritmia ventricular se puede mencionar la administración de clorhidrato de 3-amino-2',6'-butiroxilidida desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg por vía intravenosa, en un hombre de 70-80 kg de peso. Los requisitos diarios administrados oralmente podrían estar comprendidos entre aproximadamente 0,8 y aproximadamente 8 g. La unidad de dosificación de los compuestos de la invención es al menos 10 mg

15

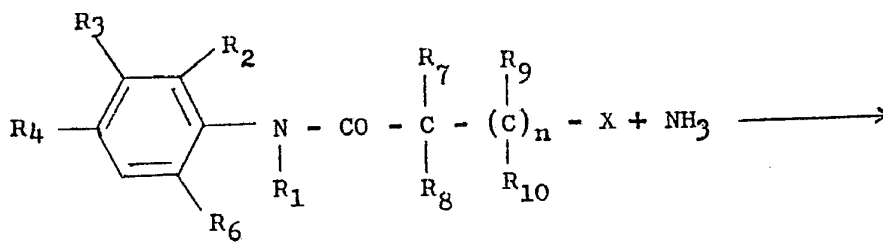
20

25

en el caso de tabletas, cápsulas y formas similares sólidas de dosificación, preferentemente entre 50 y 500 mg.

Los compuestos antes relacionados se pueden preparar de una o varias de las siguientes maneras. De los métodos I-VII que se dan a continuación, el método VI se puede usar para la preparación de todos los compuestos de la invención. Los métodos I-V y VII no son todos aplicables para la preparación de todos los compuestos de la invención. La aplicabilidad de cada uno de estos métodos puede ser determinada fácilmente por el trabajador experto. Todas las designaciones de radicales en las fórmulas son las mismas que se dan antes, a no ser que se indique otra cosa. El término "Producto" indica los compuestos de la presente invención.

I. Reacción entre una halogenacilanilida y amoniaco en alcohol o en una mezcla de alcohol-agua

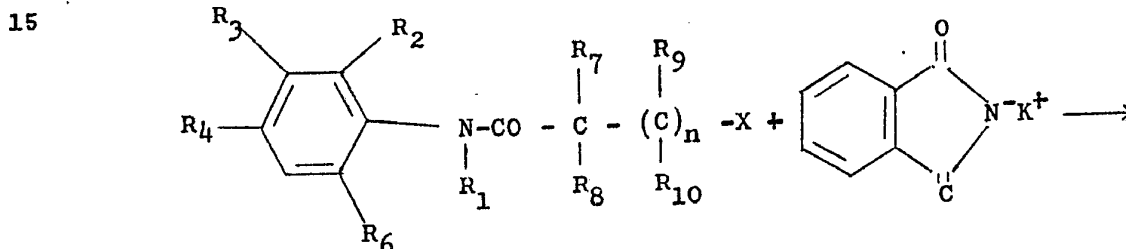


Producto + HX

(X es Cl, Br, I o un grupo del que se sepa que reacciona de manera similar a esos halógenos, por ejemplo p-toluenosulfoniloxilo, es decir, p-CH₃-φ-SO₃).

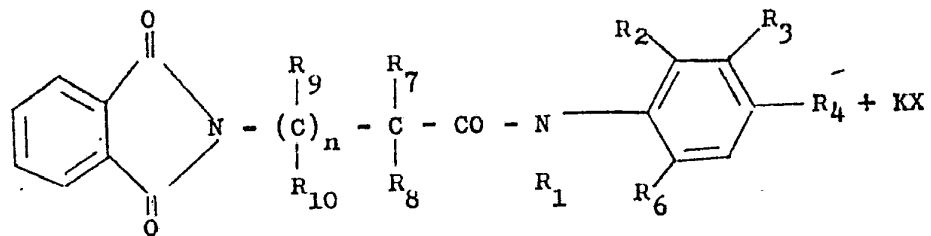
5 II. Reacción de Gabriel, es decir, reacción entre una cloro-, bromo- o yodo-acilanilida y una sal de ftalimida adecuada, para formar una ftalimida sustituida en N que se hace reaccionar con hidrazina, produciendo un compuesto intermedio que se descompone por calentamiento con ácido:

10

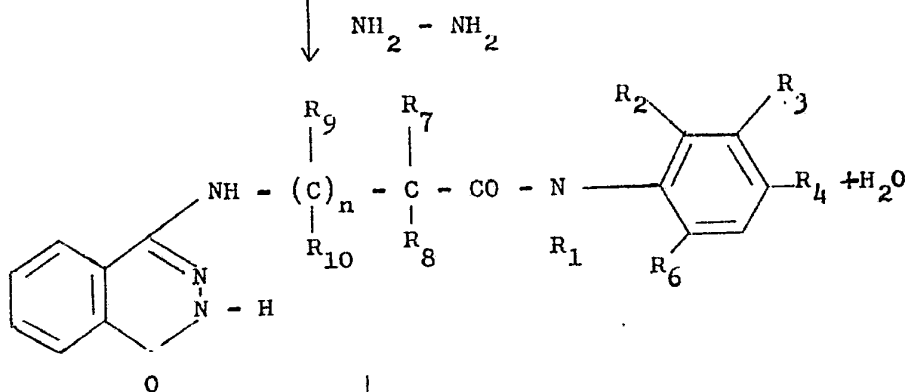


25

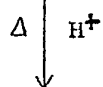
5



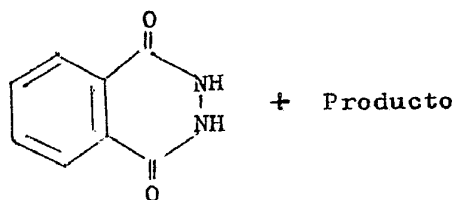
10



15



20



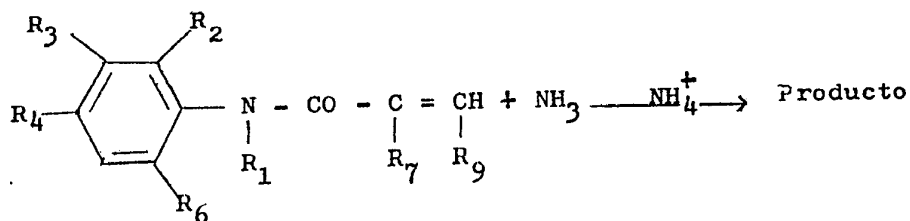
25

(La "sal de ftalimida adecuada" es por ejemplo, la sal potásica o cualquier otra sal adecuada conocida en la técnica. La hidrazina se puede usar, por ejemplo, en forma de su hidrato o en forma de cualquier otro derivado adecuado).

5

III. Adición de amoniaco a una anilida de un ácido carboxílico insaturado (n = 1):

10



15

donde n = 1 y R₈ y R₁₀ son hidrógeno ambos.

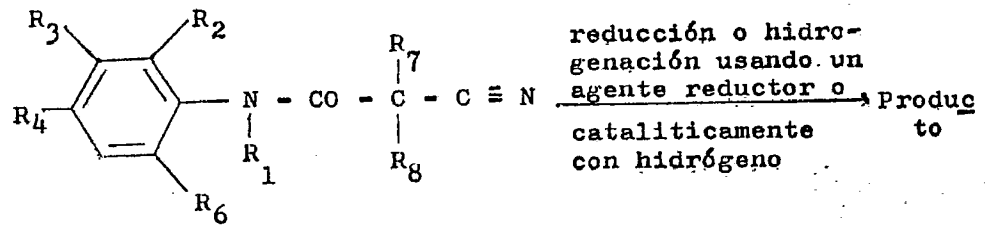
IV. Reducción o hidrogenación de una cianoaci-

20

lanilida

25

5



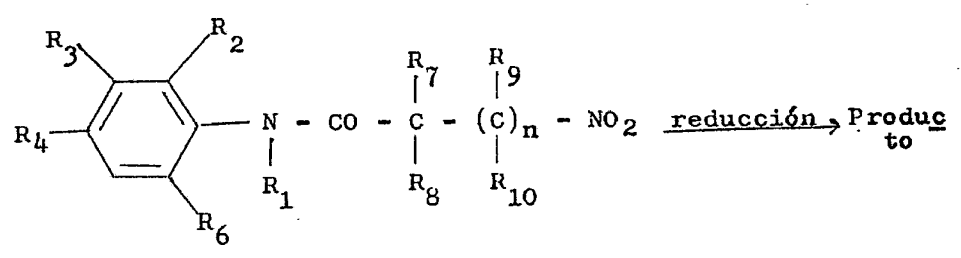
10

(R₉ y R₁₀ = H y n = 1)

V. Reducción de una nitroacilanilida

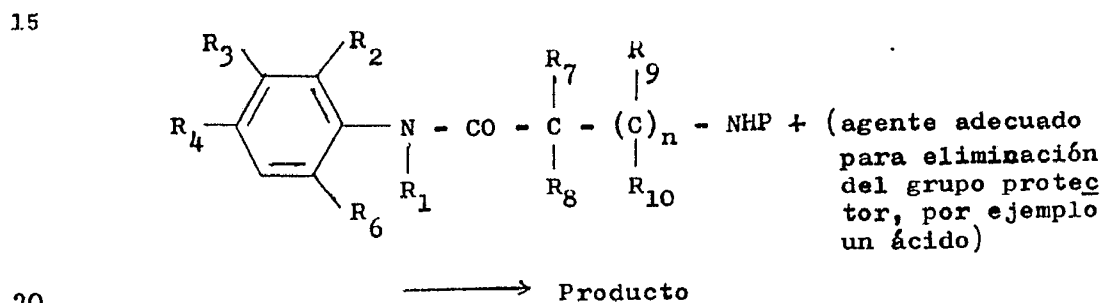
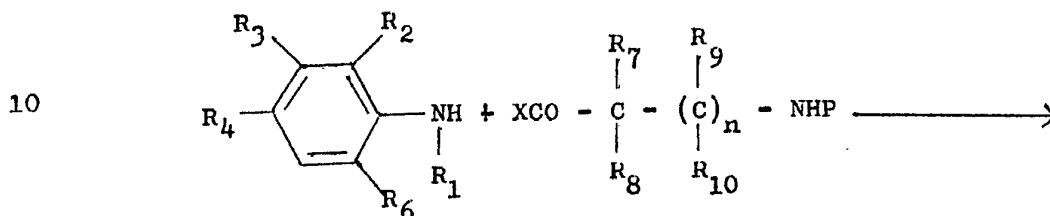
15

20



25

VI. Reacción de un aminoácido o un haluro de aminoácido, cuyo grupo amino lleva un grupo protector (P), y una anilina, para formar un compuesto intermedio del que se separa el grupo protector, para producir la amina deseada:

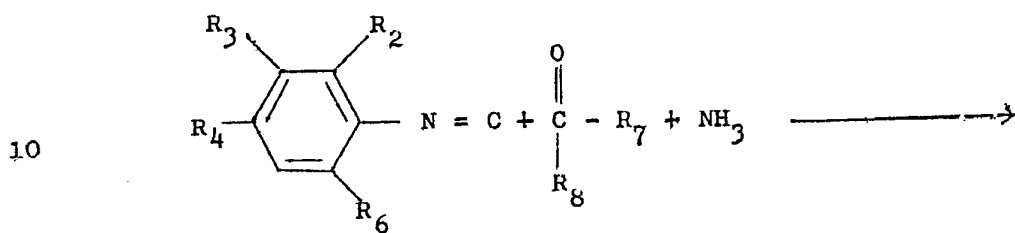


El radical X se elige del grupo que consta de hidroxilo, cloro y bromo. Este método se puede usar para la preparación de todos los compuestos de la invención.

25

VII. Reacción de Ugi, es decir, reacción entre un isonitrilo aromático, amoniacaco acuoso y un aldehído o cetona, para producir el producto en una etapa:

5



Producto ($\text{R}_1 = \text{H}$)
($n = 0$)

15

Los siguientes son métodos preferidos para formar ciertos compuestos de la presente invención:

20

Ejemplo 1. Isómeros d y l de 2-amino-2',6'-propionoxilidida

El compuesto racémico de 2-amino-2',6'-propionoxilidida fué resuelto en los isómeros ópticos d y l por el siguiente método.

25 El racemato de 2-amino-2',6'-propionoxilidida (51,9 g, 0,27 moles), disuelto en etanol del 95% (184 ml),

5
fue añadido a una solución transparente caliente de ácido di-p-toluoil-d-tartárico (104,3 g, 0,27 moles) en etanol del 95% (300 ml). Se formó un precipitado casi incoloro que fue separado por filtración tras enfriamiento (4°C) durante 48 horas y se lavó con una pequeña cantidad de etanol del 95% frío, y se secó.

10
El precipitado fue recristalizado con etanol del 95% hasta que se obtuvo rotación constante ($[\alpha]_D^{23,5} = -114^\circ$). Una solución acuosa de la sal obtenida fue tratada con hidróxido sódico 7M, y la base liberada fue extraída con cloruro de metileno. Tras secar (K_2CO_3) se evaporó el disolvente, dejando un aceite en solidificación (17 g), con $[\alpha]_D^{23,5} = -24,6^\circ$.

15
Se preparó el clorhidrato a partir de una solución de la base en cloroformo y cloruro de hidrógeno gaseoso. Tras recristalización en etanol absoluto y éter (6:5) se obtuvieron 17,7 g de la sal con un p.f. de 264-265°C (descomp.), $[\alpha]_D^{23} = -44,1^\circ$.

20
Las aguas madres obtenidas de la preparación y subsiguientes recristalizaciones de la sal diastereoisómera fueron reunidas, fueron evaporadas y fueron mezcladas con agua e hidróxido sódico 7M para liberar la base, Esta fue extraída de forma exhaustiva con cloruro de metileno, y los extractos reunidos fueron secados
25
(K_2CO_3). Tras evaporación, se obtuvo un aceite en solidi-

ficación (30,5 g).

Se disolvió la base en etanol del 95% (108 ml). Se añadió a esta solución ácido di-p-toluoil-1-tartárico (61,4 g, 0,159 moles) disuelto en etanol del 95% (176,6 ml). El precipitado formado fué aislado de la solución enfriada y se recrystalizó en etanol del 95% hasta rotación constante, $[\alpha]_D^{22,5} = \pm 115^\circ$. Rendimiento: 34,9 g.

A partir de la sal purificada se prepararon la base y el clorhidrato, de manera análoga a la antes descrita para el antípoda (-). Así se obtuvieron 11,0 g de base con $[\alpha]_D^{23,5} = \pm 24,9^\circ$, y eventualmente 13,1 g de un clorhidrato que funde a 264,5°C (descomp.) con un $[\alpha]_D^{26,5} = \pm 43,7^\circ$.

15 Ejemplo 2. Síntesis de 2-amino-N-metil-2',6'-acetoxilidida

Se añadió amoniaco acuoso concentrado (30 ml, 0,459 moles) a una solución de 2-cloro-N-metil-2',6'-acetoxilidida (10,0 g, 0,0474 moles) en alcohol del 95% (20 ml), en un recipiente de presión, y se calentó a 75°C durante seis horas. La mezcla de reacción fué evaporada a sequedad bajo vacío. Se disolvió el residuo en agua (50 ml) y se llevó a pH 10 con NaOH 7M, tras lo cual la base fué extraída con cloruro de metileno. Se

secaron (K_2CO_3) los extractos reunidos, y se evaporó el disolvente. A partir del residuo (8,2 g, 90% de rendimiento) se preparó el d-tartrato disolviendo el residuo en éter absoluto y añadiéndole a una solución de la cantidad equivalente de ácido d-tartárico disuelto en etanol absoluto. El precipitado formado fué separado por filtración, lavado con éter absoluto y recristalizado en alcohol del 95%. P.f. 173-176°C (descomp.). Calculado para $C_{15}H_{22}N_2O_7$: C 52,6, H 6,48, N 8,18. Hallado: C 52,5, H 6,25, N 8,15.

Ejemplo 3. Síntesis de 3-amino-2',6'-propionoxilidida

Se trató a reflujo durante dos horas una mezcla de 3-bromo-2',6'-propionoxilidida (25,6 g, 0,10 moles), ftalimida potásica (20,3 g, 0,10 moles) y dimetilformamida (85 ml). Una vez fría se añadió una solución de 30 ml de ácido acético glacial en 75 ml de agua, y se agitó la mezcla durante una hora. El sólido fué separado por filtración y secado, tras lo cual fué suspendido en alcohol del 95% (200 ml) y se añadió hidrato de hidrazina acuoso al 85% (9 ml, 0,28 moles). La mezcla fué agitada y calentada a reflujo durante dos horas. Se añadió ácido clorhídrico conc. (11 ml) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante varias ho-

ras. El sólido fué separado por filtración y lavado con alcohol del 95%. El filtrado fué evaporado hasta aproximadamente 200 ml, enfriado en un baño de hielo y diluido hasta 1000 ml con éter. El clorhidrato precipitado fué separado por filtración, disuelto de nuevo en 150 ml de alcohol absoluto, filtrado en caliente, y se diluyó el filtrado enfriado con 550 ml de éter. Tras enfriar hasta 0°C el clorhidrato se separó por filtración, se lavó con algo de éter y se secó. Rendimiento: 18,2 g (80%). P.f. 218-221°C. Calc. para $C_{11}H_{17}ClN_2O$: C 57,8, H 7,49, Cl 15,5, N 12,2. Hallado: C 57,7, H 7,48, Cl 15,7, N 12,1.

15 Ejemplo 4. Síntesis de 3-amino-2',6'-butiroxilidida

Se añadió un gramo de cloruro amónico a una solución de 2',6'-crotonoxilidida (11,8 g, 0,062 moles) en alcohol del 95% (150 ml), y se saturó la mezcla con amoníaco gaseoso a 0°C. La mezcla así preparada fué puesta en un recipiente de presión y calentada a 80°C durante 48 horas. El contenido fué transferido a una unidad de destilación, y se separaron los disolventes bajo vacío, dejando como residuo un aceite en solidificación. Este fué disuelto en HCl 1M (75 ml) y sometido a extracción con éter. Se despreció el éter. La solu-

ción ácida se hizo alcalina con hidróxido sódico, hasta pH 11. La base aceitosa liberada fué extraída exhaustivamente con cloruro de metileno. Los extractos reunidos fueron secados (K_2CO_3), filtrados y concentrados bajo vacío. Se añadió una solución etérea de cloruro de hidrógeno, y el precipitado formado del clorhidrato (10,0 g) fué recogido y recristalizado en una mezcla de alcohol y éter. Los cristales incoloros, secados durante dos horas a 0,1 mm Hg y 100°C, fundieron a 171-173°C. Calc. para $C_{12}H_{19}ClN_2O$: C 59,4, H 7,89, Cl 14,6, N 11,5. Hallado: C 59,3, H 8,01, Cl 14,4, N 11,4.

15 Ejemplo 5. Síntesis de 2-amino-N-metil-2',6'-propionoxilidida

Se enfrió hasta 13°C una solución de N-metil-2,6-xilidida (19,4 g, 0,143 moles) en ácido acético glacial (123 ml). Se añadió y mezcló bromuro de 2-bromopropionilo (34,3 g, 0,160 moles), seguido por una solución de acetato sódico trihidratado (47,8 g) en agua (200 ml), previamente enfriada a 3°C. Los ingredientes fueron mezclados y agitados durante 30 min. Por dilución con agua (1000 ml) se formó un precipitado que se separó por filtración y se lavó a fondo con agua y se secó. Rendimiento de 2-bromo-N-metil-2',6'-propionoxilidida: 10,5 g; p.f.:

78,5-80°C.

La 2-bromo-N-metil-2',6'-propionoxilidida así preparada (10,0 g, 0,037 moles) fué suspendida en alcohol (50 ml) y se añadió amoniaco acuoso conc. (40 ml).
5 La mezcla fué saturada con amoniaco a 25°C, y luego calentada a 50°C bajo presión. Durante este método se siguió por cromatografía de gas la desaparición de la 2-bromo-N-metil-2',6'-propionoxilidida. Cuando hubo reaccionado prácticamente todo de este material de partida
10 (48 horas), los disolventes fueron evaporados bajo vacío. Se disolvió el residuo en agua (25 ml), con la adición suficiente de ácido clorhídrico 1M para hacer ácida la solución. La solución ácida fué sometida tres veces a extracción con éter. Se despreció el éter y la
15 solución ácida se hizo alcalina con hidróxido sódico 7M y fué saturada con carbonato potásico. La base liberada fué extraída con cloruro de metileno, y los extractos reunidos fueron secados (K_2CO_3), filtrados, y se saturó la solución con cloruro de hidrógeno gaseoso.
20 La solución fué concentrada por evaporación hasta aproximadamente 45 ml de volumen, y se añadió éter (50 ml). Se formó un precipitado cristalino que fué separado por filtración; rendimiento 8,68 g (97%), pf 212-214°C (deg comp.). Calc. para $C_{12}H_{19}ClN_2O$: C 59,4, H 7,89, Cl 14,6, N 11,5. Hallado: C 59,2, H 7,73, Cl 14,5, N 11,5.
25

Ejemplo 6. Síntesis de 2-amino-4'-n-butoxi-
2',6'-dimetilpropionanilida

A. Síntesis de 4-butoxi-2,6-dimetilazobenceno

5 A una solución de sodio (2,0 g, 0,09 moles) en
etanol absoluto (119 ml) se añadió 2,6-dimetil-4-hidro-
xiazobenceno (18,3 g, 0,08 moles) preparado según B.C.
Saunders y G.H.R. Watson, Biochem.J. 46:629-233 (1950).
A la solución naranja-roja resultante se añadió lentamen-
10 te 1-bromobutano (22,3 g, 0,162 moles) desde un embudo
separador, y la mezcla fué tratada a reflujo durante
cinco horas. Una vez fría, el bromuro sódico precipita-
do fué separado por filtración y el filtrado fué evapo-
rado a sequedad. El residuo fué recogido en éter, y la
15 solución etérea fué sometida a extracción, primero con
hidróxido sódico 0,5 M, y luego una vez con agua. La
fase etérea fué secada (Na_2SO_4), filtrada y evaporada
a sequedad. El rendimiento fué mayor que el 90%. El ma-
terial es satisfactorio para la etapa siguiente. Tras
20 recristalización en etanol del 95%, fundió a 47-47,5°C.
Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: C 76,6, H 7,85, N 9,92. Hallado:
C 76,7, H 7,84, N 9,86.

B. Síntesis de 4-butoxi-2,6-dimetilanilina

25 Se añadió etanol acuoso al 50% (480 ml) a un

matraz provisto de condensador de reflujo y agitador, que contenía 4-butoxi-2,6-dimetilazobenceno (53,4 g, 0,189 moles). La mezcla fué calentada hasta cerca de la ebullición, con agitación, y se añadió hiposulfito sódico (Na₂S₂O₄, 121,4 g, 0,697 moles) en pequeñas porciones durante un periodo de 30 min. La mezcla fué tratada a reflujo durante 75 min. La mayor parte del alcohol fué separada por destilación, y la capa de amina aceitosa formada en la operación fué recogida con éter. La fase acuosa fué hecha alcalina con hidróxido sódico y fué sometida a extracción con éter. Todos los extractos etéreos reunidos fueron secados (Na₂SO₄), fueron filtrados, y todos los componentes de bajo punto de ebullición fueron evaporados a presión reducida (disolvente y anilina), tras lo cual el residuo fué fraccionado por destilación bajo vacío. Se recogió la fracción que hierve a 105-108°C (0,1 mm Hg). Rendimiento: 63%; n_D²⁵ = 1,5337. [véase E. Honkanen, Ann. Acad. Sci. Fennicae, Ser. AII, 99 (1960)].

20 C. Síntesis de 2-bromo-4'-butoxi-2',6'-dimetilpropionanilida

En una botella de dos litros se mezclaron 4-butoxi-2,6-dimetilanilina (50,7 g, 0,263 moles) y ácido acético glacial (224 ml), y la mezcla se enfrió rápidamente a aproximadamente 10°C. Se añadió a esta y se mezcló rápidamente bromuro de 2-bromopropionilo (62,4 g,

0,289 moles), seguido inmediatamente por una solución previamente enfriada (5°C) de acetato sódico trihidratado (87,2 g) en agua (362 ml). La totalidad fué agitada vigorosamente para asegurar una mezcla íntima de los componentes. Tras 30 min de agitación mecánica, el precipitado fué separado por filtración y lavado cuidadosamente con agua destilada. Luego fué secado. El rendimiento fué 68,9 g (72%). Recristalizado en etanol del 95%, fundió a 135,5-136°C. Calc. para $C_{15}H_{22}BrNO_2$: C 54,9, H 6,75, Br 24,3. Hallado: C 55,1, H 6,22, Br 24,7.

D. Síntesis de 2-amino-4'-butoxi-2',6'-dimetilpropionanilida

Una mezcla de 2-bromo-4'-butoxi-2',6'-dimetilpropionanilida (14,0 g, 0,0426 moles), alcohol del 95% (109 ml) y amoníaco acuoso concentrado (87 ml) fué saturada con amoníaco gaseoso a temperatura ambiente y bajo agitación continua. La desaparición del compuesto bromado se siguió por cromatografía de gas. Una vez completada la reacción, los disolventes fueron evaporados y se agitó el residuo dos horas a temperatura ambiente, en una mezcla de ácido clorhídrico 3M (50 ml) y agua (400 ml). El material sin disolver fué separado por filtración, y el filtrado fué sometido a extracción con éter. Se despreció el éter, y la solución acuosa fué hecha al-

calina hasta pH 11 con NaOH 7M, y fué sometida exhaustivamente a extracción con cloruro de metileno. Los extractos reunidos fueron secados (K_2CO_3), y filtrados, y se evaporó el disolvente, produciendo un aceite de color ámbar (9,3 g, 82%). Este fué convertido al clorhidrato con cloruro de hidrógeno gaseoso en éter. Tras recristalización en alcohol-éter (1:1), fundió a 225-6°C. El secado bajo vacío a temperatura elevada (2 mm Hg, 100°C) causó una reducción de peso del clorhidrato monohidratado obtenido. Cslc. para el clorhidrato monohidratado, $C_{15}H_{27}ClN_2O_3$: H_2O 5,65. Hallado: H_2O 5,90. Calc. para el clorhidrato anhidro $C_{15}H_{25}ClN_2O_2$: C 59,9, H 8,28, Cl 11,8, N 9,31. Hallado: C 59,7, H 8,48, Cl 11,8, N 9,52.

15

Ejemplo 7. Síntesis de 2-amino-2',6'-butiroxilidida

Una mezcla de 35,0 g de 2-bromo-2',6'-butiroxilidida, 300 ml de alcohol del 95% y 300 ml de amoniaco conc. fué saturada con amoniaco gaseoso, dispuesta en un recipiente a presión, y calentada a 60-65°C durante 24 hrs. Los disolventes fueron evaporados bajo vacío y el residuo fué disuelto en 200 ml de HCl 1,5 M. Tras filtrar, la solución fué hecha alcalina hasta pH 11 con NaOH 7 M, y fué sometida a extracción con éter tres ve-

ces. Los extractos etéreos reunidos fueron secados (K_2CO_3), y se evaporó el disolvente bajo vacío. El rendimiento fué 21,5 g (80%). Se disolvió el residuo en una mezcla de éter y cloroformo (2:1), y se preparó el clorhidrato por adición de cloruro de hidrógeno etéreo. Tras recristalización en etanol-butanona (1:1), fundió a 213,5-214,5°C. Calc. para $C_{12}H_{19}ClN_2O$: C 59,4, H 7,89, Cl 14,6, N 11,5. Hallado: C 59,3, H 7,83, Cl 14,5, N 11,4.

5

Ejemplo 8. Síntesis de 3-amino-2'-etil-6'-metilpropionanilida

10

A. Síntesis de 3-bromo-2'-etil-6'-metilpropionanilida

15

En una botella con tapón de vidrio se enfrió hasta 13°C una solución de 2-etil-6-metilanilida (15,0 g, 0,111 moles) en ácido acético glacial (95 ml), y se añadió cloruro de 3-bromo-propionilo (21,1 g, 0,122 moles). La mezcla fué mezclada y combinada inmediatamente con una solución enfriada (3°C) de acetato sódico trihidratado (36,9 g) en agua (150 ml). La mezcla fué agitada vigorosamente durante 30 min. El producto blanco que se formó fué separado por filtración, lavado cuidadosamente con agua, y secado. Este producto, es decir, 3-bromo-2'-etil-6'-metil-propionanilida (27,4 g, 91%), fundió

20

25

a 149-150°C, y fué suficientemente puro para la etapa siguiente.

B. Síntesis de 3-amino-2'-etil-6'-metilpropionanilida

5
10
15
20
25

La 3-bromo-2'-etil-6'-metilpropionanilida (13,5 g, 0,0500 moles) antes descrita, ftalimida potásica (10,2 g, 0,0551 moles) y dimetilformamida (50 ml) fueron agitadas a reflujo durante dos horas. Se añadió una mezcla de ácido acético glacial (20 ml) y agua (50 ml), con agitación continuada, hasta que la mezcla llegó a temperatura ambiente. El derivado de ftalimida sólido fué separado por filtración, lavado con agua y secado. Rendimiento: 13,8 g (82,1%); p.f.: 208-209,5°C. Este producto (13,8 g, 0,041 moles) fué suspendido en 250 ml de alcohol, y se añadió una cierta cantidad de hidrato de hidrazina al 85% (4,0 ml). Se trató la mezcla a reflujo con agitación durante dos horas. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (8 ml), y se continuó la agitación hasta que la mezcla alcanzó la temperatura ambiente. El sólido fué separado por filtración, fué lavado con algo de etanol del 95%, y fué despreciado. Los disolventes fueron evaporados del filtrado, y el residuo fué disuelto en agua, fué filtrado, fué hecho básico con hidróxido sódico 7 M, y fué sometido exhaustivamente a extracción con cloruro de

metileno. Los extractos fueron secados (K_2CO_3), fueron filtrados, y se introdujo en la solución cloruro de hidrógeno gaseoso. La sal que se formó fué separada por filtración, fué lavada con cloruro de metileno, y fué
5 secada (9,5 g), y fué recristalizada en alcohol-éter. Rendimiento de 3-amino-2'-etil-6'-metilpropionanilida: 7,35 g; p.f.: 215,5-216°C. Calc. para $C_{12}H_{19}ClN_2O$: C 59,4, H 7,89, Cl 14,6, N 11,5. Hallado: C 59,3, H 7,80, Cl 14,6, N 11,7.

10

Ejemplo 9. Síntesis de 2-amino-2',6'-dimetil-4'-n-propoxipropionanilida

A. Síntesis de 2,6-dimetil-4-propoxiazobenceno

15

A una solución de sodio (2,0 g) en alcohol absoluto (120 ml) se añadió 2,6-dimetil-4-hidroxiazobenceno (18,3 g) y 1-bromo propano (20 g). La mezcla fué tratada a reflujo durante tres horas, y se dejó durante la noche a temperatura ambiente. Un precipitado de bromuro
20 sódico fué separado por filtración, fué lavado con algo de etanol absoluto frío, y fué despreciado. Se eliminó el alcohol del filtrado por destilación, se disolvió el residuo en éter (200 ml), y se sometió a extracción con solución de hidróxido sódico al 2% (4x50 ml), y una vez
25 con agua. Tras secar (Na_2SO_4) y filtrar, la solución eté

rea fué evaporada a sequedad, dejando un material acei-
toso residual (20,2 g), suficientemente puro para la si-
guiente etapa de reacción.

5

B. Síntesis de 2,6-dimetil-4-propoxianilina

El rendimiento de 2,6-dimetil-4-propoxiazoben-
ceno (20,2 g) de la etapa anterior fué disuelto en alco-
hol del 95% (175 ml). Se añadió agua (160 ml) y se calen-
tó la mezcla a reflujo. Se añadió hiposulfito sódico
10 (Na₂S₂O₄) (44,8 g) a la solución hirviente, en pequeñas
porciones. Una vez completada esta adición se continuó
el reflujo durante 30-60 min. Se eliminó el alcohol por
destilación a presión reducida. El restante residuo he-
terogéneo fué hecho alcalino y fué sometido a extracción
15 con éter. El extracto etéreo fué secado (Na₂SO₄), filtra-
do y evaporado. El aceite residual fué fraccionado por
destilación bajo vacío. Tras un primer paso de anilina,
el producto deseado destiló a 101°C (0,7 mm Hg); $n_D^{25} =$
 $= 1,5393$. El rendimiento de 2,6-dimetil-4-propoxianili-
na fué 6,86 g (51%). Calc. para C₁₁H₁₇NO: C 73,7, H
20 9,56, O 8,93. Hallado: C 73,3, H 9,82, O 8,76.

C. Síntesis de 2-bromo 2',6'-dimetil-4'-propoxi- xipropionanilida

25

Este compuesto se preparó de forma análoga al

correspondiente homólogo p-butoxi del Ejemplo 6C. Se obtuvo un rendimiento de 88% del compuesto crudo. Tras recristalización en metanol, fundió a 147,5-148°C. Calc. para $C_{14}H_{20}BrNO_2$: C 53,5, H 6,41, Br 25,4. Hallado: C 53,6, H 6,32, Br 25,4.

D. Síntesis de 2-amino-2',6'-dimetil-4'-propoxipropionanilida

Este compuesto se preparó de la misma manera que la 2-amino-4'-butoxi-2',6'-dimetilpropionanilida del Ejemplo 6D. El rendimiento de base cruda fué 94%, que se convirtió en el clorhidrato y se recristalizó en etanol absoluto-éter; p.f. 226-227°C. Calc. para $C_{14}H_{23}ClN_2O_2$: C 58,6, H 8,08, O 11,2. Hallado: C 58,5, H 8,08, O 11,2.

Ejemplo 10. Síntesis de 2-amino-2'-etil-6'-metilpropionanilida

A. Síntesis de 2-bromo-2'-etil-6'-metilpropionanilida

A un sistema de dos fases que contiene una solución acuosa de hidróxido sódico (20 g de hidróxido sódico en 200 ml de agua) y una mezcla de 13,5 g de 2-etil-6-metil-anilina y 75 ml de tolueno (enfriada a 8°C), se añadieron gota a gota, con agitación, 25 g de bromuro de

2-bromo-propionilo. Tras esta adición se continuó la agi-
tación durante 15 min, y los cristales formados fueron
separados por filtración. (La adición de éter de petró-
leo al filtrado precipita más producto, que se puede aña-
5 dir a la primera recolección). Rendimiento total: 22,8 g
(84%). Tras recristalización en éter-éter de petróleo,
fundió a 181-182°C.

10 B. Síntesis de 2-amino-2'-etil-6'-metilpropio-
nanilida

Una suspensión de 20,9 g de 2-bromo-2'-etil-
6'-metil propionanilida, 125 ml de alcohol del 95% y 75
ml de amoniaco conc. fué saturada con amoniaco gaseoso
y fué calentada a 55°C durante 30 horas, en un recipien-
15 te de presión. Se filtró la mezcla de reacción, y el fil-
trado se concentró bajo vacío. Se disolvió el residuo
en ácido clorhídrico 2M, y se extrajo con acetato de eti-
lo. La fase ácida se hizo alcalina a pH 9 y se sometió
a extracción con cloruro de metileno, dando 15,5 g de
20 un aceite en cristalización. Recristalizado en éter-éter
de petróleo, el compuesto (2-amino-2'-etil-6'-metilpro-
pionanilida) fundió a 68,5-70°C. Calc. para $C_{12}H_{18}N_2O$:
C 69,8, H 8,79, N 13,6. Hallado: C 69,7, H 8,72,
N 13,5.

25

Ejemplo 11. Síntesis de 2-amino-N-etil-2',6'-acetoxilidida

Una mezcla de 34,6 g de 2-cloro-N-etil-2',6'-acetoxilidida cruda (preparada de forma análoga al Ejemplo 10A, a partir de cloruro de cloroacetilo y N-etil-2,6-xilidina), 450 ml de etanol y 650 ml de amoníaco acuoso conc, se trató como se describe en el Ejemplo 10B. Se preparó el clorhidrato a partir de una solución etérea de la base aceitosa amarillenta cruda obtenida, y cloruro de hidrógeno. La sal fué recristalizada en una mezcla de cloruro de metileno/acetato de etilo, y fundió a 173,5-176°C. Rendimiento de 2-amino-N-etil-2',6'-acetoxilidida pura: 29,2. Calc. para el clorhidrato $C_{12}H_{19}ClN_2O$: C 59,3, H 7,88, N 11,6. Hallado: C 59,5, H 8,03, N 11,5.

Ejemplo 12. Síntesis de 3-amino-2',4',6'-propionomesidida

Este compuesto se preparó de manera análoga a la descrita para la 3-amino-2'-etil-6'-metilpropionanilida en el Ejemplo 8B, a partir de 13,5 g de 3-bromo-2',4',6'-propionomesidida, y 10,2 g de ftalimida potásica en 50 ml de dimetilformamida, por tratamiento a reflujo durante 3 hrs. El derivado de ftalimida intermedio pesó 14,5 g (rendimiento del 90%). Este derivado fué des

compuesto como se describe en el Ejemplo 8B, dando la base deseada, que fué convertida en el clorhidrato burbujeando cloruro de hidrógeno anhidro en una solución de la base en cloroformo. Tras recristalización en alcohol, con una pequeña adición de agua, fundió a 272,5-273,5°C. Su valor pK_a^{23} resultó ser aproximadamente 3,7-8,8. Calc. para $C_{12}H_{19}ClN_2O$: C 59,4, H 7,89, Cl 14,6, N 11,5. Hallado: C 59,2, H 7,78, Cl 14,5, N 11,6.

10 Ejemplo 13. Síntesis de 3-amino-2',6'-dimetil-4'-n-propoxipropionanilida

A. Síntesis de 3-bromo-2',6'-dimetil-4'propoxipropionanilida

15 Este compuesto se preparó de forma análoga al 3-bromo-2'-etil-6'-metilpropionanilida del Ejemplo 8A, a partir de 20 g de 4-propoxi-2,6-xilidina, 95 ml de ácido acético glacial, 37 g de acetato sódico trihidratado, 150 ml de agua y 21,2 g de bromuro de 3-bromopropionilo. El rendimiento fué 93% de material recristalizado
20 (metanol:agua), que fundía a 121,5-122,5°C.

B. Síntesis de 3-amino-2',6'-dimetil-4'-propoxipropionanilida

25 Este compuesto se preparó de manera análoga

a la 3-amino-2'-etil-6'-metilpropionanilida del Ejemplo 8B, a partir de 15,7 g de 3-bromo-2',6'-dimetil-4'-propoxipropionanilida y 10,2 g de ftalimida potásica en 50 ml de dimetilformamida. El derivado de ftalimida inter-
5 medio fué obtenido con rendimiento del 88%. Fué descom-
puesto suspendiéndole en 250 ml de alcohol del 95%, con
adición de 4 ml de hidrazina al 64% y tratamiento a re-
flujo durante 90 min. Se preparó un clorhidrato a par-
tir de la base obtenida; p.f. 208-210,5°C. Calc. para
10 $C_{14}H_{23}ClN_2O_2$: C 58,6, H 8,08, Cl 12,4, N 9,77. Halla-
do: C 58,8, H 8,20, Cl 12,3, N 9,96.

Ejemplo 14. 2-amino-2',3',6'-trimetilacetani-
lida

15

A. 2-cloro-2',3',6'-trimetilacetanilida

20

Una mezcla de 7,8 g de 2,3,6-trimetilanilina
(R.A. Scherrer y H.R. Beatty, J.Org.Chem. 37, 1681 (1972))
y 50 ml de ácido acético glacial fué enfriada a 10°C en
una botella con tapón de vidrio, y se añadieron y mezcla-
ron rápidamente 7,23 g de cloruro de cloroacetilo, segui-
do inmediatamente por una solución enfriada de 19,3 g
de acetato sódico trihidratado en 80 ml de agua. La mez-
cla fué agitada durante 30 min, y el material sólido fué
25 separado por filtración y lavado cuidadosamente con agua.

Tras secar se obtuvo un rendimiento de 9,94 g (81%).
Fundió a 145-146°C. Análisis: Calc. para $C_{11}H_{14}ClNO$:
C 62,4, H 6,67, Cl 16,8. Hallado: C 62,4, H 6,78,
Cl 16,8.

5

B. 2-amino-2',3',6'-trimetilacetanilida

Una mezcla de 9,74 g de 2-cloro-2',3',6'-tri-
metilacetanilida, 9,45 g de ftalimida potásica y 41 ml
de dimetilformamida fué tratada a reflujo con agitación
10 mecánica durante dos horas. Se añadieron a la mezcla
16,4 ml de ácido acético glacial diluido con 41 ml de
agua, y la totalidad se calentó y agitó durante 30 minu-
tos. El sólido fué separado por filtración y secado,
produciendo 13,9 g (94%) del aducto, con un punto de fu-
15 sión de 270-271°C. Se suspendió el aducto en 75 ml de
alcohol del 95% y se añadieron 3,7 ml de hidrato de hi-
drazina acuoso al 85%. Se calentó la mezcla con agita-
ción vigorosa, se añadieron 40 ml de alcohol del 95%,
y se continuó el reflujo durante una hora. Se añadie-
20 ron a la mezcla 5,6 ml de ácido clorhídrico conc., y
40 ml de alcohol del 95%, y se continuó la agitación
mientras se enfriaba la mezcla, durante 30 minutos. Se
separaron los sólidos por filtración y se suspendió la
torta de filtración en agua y se separó por filtración.
25 Este método se repitió una vez. Los filtrados combina-

dos (si es necesario se pueden volver a filtrar) fueron evaporados, y ello dejó un residuo de 9,5 g de material que fué recristalizado en alcohol, con adición de algo de agua. Los cristales fundieron a 283,5-284,5°C (descomp.). Análisis: Calc. para $C_{11}H_{17}ClN_2O$: C 57,3, H 7,49, Cl 15,5, N 12,2. Hallado: C 57,7, H 7,50, Cl 15,4, N 12,4.

Ejemplo 15. 2-amino-2',6'-dietilacetanilida

Usando el método descrito en el Ejemplo 8B se hizo reaccionar una mezcla de 2-cloro-2',6'-dietilacetanilida (37,5 g, 0,166 moles), ftalimida potásica (33,8 g, 0,183 moles) y dimetilformamida (165 ml), obteniéndose 51,4 g (rendimiento del 92%) del derivado de ftalimida (p.f. 243-243,5°C), del que se obtuvo el clorhidrato del compuesto deseado, p.f. 269-270°C ((etanol abs.-éter abs.)). Calc. C 59,4, H 7,89, N 11,5, Cl 14,6. Hallado: C 59,2, H 7,75, N 11,7, Cl 14,8.

Ejemplo 16. 2-amino-2',6'-dietilpropionanilida

A. 2-bromo-2',6'-dietilpropionanilida

Siguiendo el método descrito en el Ejemplo 8A, usando 2,6-dietilanilina y bromuro de 2-bromopropionilo, se obtuvo el compuesto intermedio deseado, con rendimien

to del 80%. Recristalizado en metanol abs., fundió a 197-199°C. Calc.: C 54,9, H 6,38, N 4,93, Br 28,1. Hallado: C 54,8, H 6,19, N 5,02, Br 27,9.

5

B. 2-amino-2',6'-diethylpropionanilida

A partir de compuesto bromado antes descrito, y usando el método del Ejemplo 10B, se obtuvo el compuesto deseado en forma del clorhidrato monohidratado, en rendimiento de aproximadamente 85%. Por calentamiento a 100°C bajo alto vacío se obtuvo una pérdida de peso correspondiente a un mol de agua por mol de clorhidrato monohidratado. Calc. ($C_{13}H_{23}ClN_2O_2$): H_2O 6,56. Hallado: H_2O 6,83. El clorhidrato anhidro dió el siguiente análisis. Calc. ($C_{13}H_{21}ClN_2O$): C 60,8, H 8,24, N 10,9. Hallado: C 60,7, H 8,22, N 10,9.

10

15

Ejemplo 17. 2-amino-2'-etil-6'-metilacetanilida

El clorhidrato de este compuesto se obtuvo en rendimiento del 68% siguiendo el método descrito en el Ejemplo 10B, usando 2-cloro-2'-etil-6'-metilacetanilida como material de partida. Recristalizado en alcohol-éter, la sal fundió a 248-250,5°C. Calc. ($C_{11}H_{17}ClN_2O$): C 57,8, H 7,49, N 12,3, Cl 15,5. Hallado: C 57,5, H 7,58, N 12,1, Cl 15,7.

20

25

Ejemplo 18. 2-amino-N-etil-2',6'-propionoxilidida

A. 2-bromo-N-etil-2',6'-propionoxilidida

5 Un sistema en dos fases consistente en una solución de N-etil-xilidina (20,9 g, 0,14 moles) en tolueno (100 ml) y una solución de carbonato potásico (40 g, 0,29 moles) en agua (200 ml) fué agitada vigorosamente, y se añadió bromuro de 2-bromopropionilo (53,0 g, 0,245 moles) gota a gota durante 15 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 20°C. Tras agitación continuada durante 40 minutos a temperatura ambiente, el producto fué separado por extracción con acetato de etilo. Tras evaporación de los disolventes se
10 obtuvo un rendimiento casi cuantitativo de aceite en solidificación, que podía ser recristalizado en éter de petróleo, p.f. 64-66°C.

B. 2-amino-N-etil-2',6'-propionoxilidida

20 A partir del compuesto bromado antes descrito, usando el método del Ejemplo 10B, se obtuvo con rendimiento del 81% el clorhidrato del compuesto deseado. Recristalizado en etanol-acetato de etilo, fundió a 195-6°C. Calc. (C₁₃H₂₁ClN₂O): C 60,8, H 8,24, N 10,9, Cl 13,8. Hallado: C 60,6, H 8,30, N 10,8, Cl 14,0.
25

Ejemplo 19. 3-amino-2-metil-2',6'-propionoxi-
lidida

A. 2-metil-2',6'-acriloxilidida

5 Se preparó una solución de reactivo de Grignard
a partir de magnesio (29,0 g, 1,2 moles), bromuro de eti
lo (130 g, 1,2 moles) y 400 ml de éter abs. Durante un
periodo de 45 min se añadió 2,6-xilidina (121 g, 1,0 mo-
les) disuelta en 400 ml de éter abs., con agitación mecá-
10 nica eficaz. Se añadieron otros 400 ml de éter abs., se-
guido por una solución de metacrilato de metilo (100 g,
1,0 moles) en 400 ml de éter abs., añadido durante 30
min a reflujo. Se continuó el reflujo durante 2 horas.
La mezcla de reacción fué enfriada, y se añadieron lenta
15 y cuidadosamente 800 ml de HCl 9 N, bajo agitación y en-
friamiento continuados. La fase etérea fué separada, la-
vada con agua, bicarbonato sódico 0,2M y agua, secada
sobre sulfato de magnesio anhidro, y filtrada. Se evapo-
20 ró el éter, dejando un sólido que podía ser recristali-
zado en éter de petróleo (p.eb. 60-110°C) que contiene
una pequeña cantidad de alcohol isopropílico, o con una
mezcla de alcohol etílico y agua. Rendimiento: 35%; p.f.
101-105°C.

25

B. 3-amino-2-metil-2',6'-propionoxilidida

Este compuesto se obtuvo con rendimiento del 59% a partir de 2-metil-2',6'-acriloxilidida (antes descrita) siguiendo el método descrito en el Ejemplo 4, con las diferencias de que se usó bromuro amónico en vez de cloruro amónico, y que la mezcla de reacción fué calentada a 115-120°C durante cuatro días. El producto final fué aislado e identificado con espectroscopia IR y de RMN.

5

10

Ejemplo 20. Síntesis de 3-amino-2',6'-propionoxilidida

Se hidrogena 2-ciano-2',6'-acetoxilidida (N. Löfgren y C. Tegnér, Acta Chem. Scand. 9, 493-6 (1955)) (5 g, 0,026 moles) en 50 ml de amoníaco etanólico al 10%, en un agitador Parr a 25-40°C y una presión de 2,5 atmósferas, en presencia de 1 gramo de rodio/alúmina. Una vez completada la hidrogenación, el catalizador es separado por filtración y el filtrado es evaporado a sequedad. Se disuelve el residuo en etanol, y se prepara el clorhidrato por adición de cloruro de hidrógeno gaseoso. La precipitación completa de la sal se consigue por adición de éter. Tras filtrar, el clorhidrato puede ser recristalizado en etanol-éter, y funde a 218-221°C, y es idéntico al producto descrito en el Ejemplo 3.

15

20

25

Ejemplo 21. Síntesis de (+)-2-amino-2',6'-propionoxilidida

5 Se disolvieron carbobenzoxi-L-alanina (4,50 g, 0,020 moles) y 2,6-xilidida (2,72 g, 0,0224 moles) en 50 ml de cloruro de metileno. Se añadió dicitclohexil carbodiimida (4,6 g, 0,0223 moles) disuelta en 20 ml de cloruro de metileno. La mezcla fué calentada hasta el punto de ebullición y se la dejó enfriar hasta temperatura ambiente en el baño de agua. Tras otra hora a 10 temperatura ambiente el precipitado se filtró, lavó con una pequeña porción de cloruro de metileno, y se secó; rendimiento 4,38 g (97%), p.f. 228,5 - 230,5°C, del subproducto difenilurea formado. Se evaporó a sequedad el filtrado, y el sólido incoloro residual, que pesaba 15 6,69 g (102%) tras secar, fundió a 167-169,5°C.

Una cierta cantidad del producto así obtenido, N-(carbobenzoxi-L-alanil)-2,6-xilidina (3,25 g, 0,010 moles), fué mezclada con 25 ml de etanol absoluto y 25 ml de cloruro de metileno. Se añadió catalizador 20 de paladio sobre carbón orgánico (1,0 g), y la mezcla fué hidrogenada en un agitador Parr a 3,4 kg/cm². Tras aproximadamente una hora se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. Se disolvió el residuo en ácido clorhídrico 1M (25 ml), y se filtró. 25 El filtrado se hizo alcalino con hidróxido sódico 7M.

La base fué extraída con cloruro de metileno, siendo
facilitada la extracción por saturación de la fase a-
cuosa con carbonato potásico. Los extractos reunidos
(15 ml) fueron secados sobre carbonato potásico anhidro
5 y diluidos con 30 ml de éter anhidro. Se pasó cloruro
de hidrógeno por la solución, y el clorhidrato preci-
pitado fué separado por filtración y recristalizado con
etanol-éter, produciendo 1,89 g de cristales incoloros.
La recristalización repetida dió un producto que funde
10 a 264,5-265,5°C. Una cantidad de 0,2640 g disuelta en
10,0 ml de metanol dió una rotación específica, $[\alpha]_D^{25}$,
de +41,7°, lo que indica una pureza de al menos 95%.
La L-2-amino-2',6'-propionoxilidida obtenida es, por
tanto, idéntica al antípoda (+) descrito en el Ejemplo
15 1. Una mezcla del producto obtenido y del enantiómero
(-) del Ejemplo 1 fundió a 234-251°C, mostrando una de-
presión apreciable.

Ejemplo 22. Soluciones de clorhidrato de 3-
20 amino-2',6'-butiroxilidida para inyección

25

Cantidades

Ingredientes	Cantidades	
	Solución al 2%	Solución al 4%
5 Clorhidrato de 3-amino-2',6'-butiroxilidida	20 g	40 g
Cloruro sódico	c.s. para obtener isotonicidad	
Acido clorhídrico (2N)	c.s. para obtener un pH de 4,0-4,2	
Hidróxido sódico (2N)	" " "	" " "
10 Agua destilada para inyección	c.s. para obtener 1000 ml de solución	

15 S Se disuelven los ingredientes sólidos en 950-975 ml de agua destilada para inyección. Se añade solución de ácido clorhídrico o hidróxido sódico hasta que el pH esté en el intervalo definido. Se diluye la solución a 1000 ml con agua destilada para inyección, se filtra a través de una membrana millipore para obtener esterilidad, y se introduce asépticamente en recipientes estériles.

20

Ejemplo 23. Preparación líquida para administración oral de clorhidrato de 3-amino-2',6'-butiroxilidida

25 Se preparó una preparación líquida que contiene

ne los siguientes ingredientes:

	Clorhidrato de 3-amino-2',6'- butiroxilidida	30,0 g
5	Glucosa líquida	300 g
	Sacarosa	250 g
	Conservador	c.s.
	Esencia de sabor	c.s.
	Color aprobado	c.s.
10	Agua purificada	hasta 1000 ml

La La utilidad terapéutica de los compuestos aquí expuestos se ilustra en los siguientes ejemplos:

Ejemplo 24

15

El efecto antiarrítmico de un cierto número de los compuestos de la presente invención fué demostrado por observación de la protección que dan contra la fibrilación inducida por cloroformo en ratones. Los experimentos con ratones se efectuaron según una modificación del método descrito por J.W. Lawson, "Antiarrhythmic activity of some isoquinoline derivatives determined by a rapid screening procedure in the mouse" (Actividad antiarrítmica de algunos derivados de isoquinolefina, determinada por un método de selección rápido, en ratones), J.Pharm.Exp.Therap., vol. 160, páginas 22-31

20

25

(1968). Este método se basa en la observación de que cuando un ratón no anestesiado y no tratado es expuesto a vapor de cloroformo su respiración cesa pronto, y en ese momento la inspección tanto electrocardiográfica como visual revela que los ventrículos cardiacos están fibrilando. Si el ratón es tratado apropiadamente con agentes antiarrítmicos conocidos antes de la exposición al cloroformo, el fallo respiratorio no está acompañado por fibrilación ventricular.

5
10
15
20
25

Grupos de 10 ratones albinos Swiss hembras (HAM/ICR), cada uno de los cuales pesaba 18 a 25 g, fueron tratados previamente con cuatro dosis diferentes del mejor compuesto, a un tiempo normalizado de 20 minutos antes de ponerles en un vaso de 2000 ml que contenía algodón y 50 ml de cloroformo. Inmediatamente tras cesar la respiración se retiró del vaso cada ratón, se abrió su tórax y se examinó su corazón para determinar la presencia o ausencia de fibrilación ventricular. Luego se confirmó la naturaleza del ritmo cardiaco por registros electrocardiográficos. Siempre que la fibrilación no fué evidente se tocó el corazón con fórceps. Se consideró que el corazón fibrilaba si había presentes finos movimientos temblorosos sobre la superficie del ventrículo, y persistieron durante al menos 5 segundos tras la toracotomía o el estímulo mecánico.

La fibrilación ventricular se consideró ausente en aquellos animales en los que era evidente una actividad ventricular coordinada después de tales métodos. Con estos valores se construyó una curva de dosis-respuesta, y el valor ED₅₀ así obtenido fué comparado a un valor ED₅₀ para la lidocaína normalizada. La potencia relativa es ED₅₀ del compuesto de ensayo/ED₅₀ de la lidocaína. La vía de administración fué subcutánea.

10

	<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>Potencia relativa *</u>
	2-amino-2',6'-propionoxilidida (forma (-))	0,45 (0,26 - 0,78)
15	2-amino-2',6'-propionoxilidida (forma (+))	0,11 (0,06 - 0,21)
	2-amino-2',6'-dimetil-4'- propoxipropionanilida	0,61 (0,40 - 1,1)
20	2-amino-4'-butoxi-2',6'- dimetilpropionanilida	0,84 (0,48 - 1,5)
	3-amino-2'-etil-6'-metil- propionanilida	0,29 (0,09 - 0,81)
	2-amino-2'-etil-6'-metil- propionanilida	≈ 0,7

25

	<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>Potencia relativa</u>
	3-amino-2',4',6'-propionomesidida	0,30 (0,2 - 0,6)
5	2-amino-N-etil-2',6'-acetoxilidida	1,02 (0,5 - 2,4)
	3-amino-2',6'-dimetil-4'-n-propoxi-propionanilida	0,20 (0,12 - 0,34)
	2-amino-2',6'-butiroxilidida	0,35 (0,21 - 0,56)
10	2-amino-N-metil-2',6'-propionoxilidida	0,36 (0,24 - 0,52)
	2-amino-N-etil-2',6'-propionoxilidida	0,73 (0,44 - 1,0)
15	2-amino-2'-etil-6'-metilacetanilida	0,27 (0,14 - 0,40)
	2-amino-2',6'-dietilpropionanilida	0,48 (0,27 - 0,73)
	2-amino-N-metil-2',6'-acetoxilidida	0,51 (0,19 - 1,3)
20	2-amino-2',6'-dietilacetanilida	0,22 (0,13 - 0,36)
	3-amino-2',6'-propionoxilidida	0,4 (0,2 - 0,8)
25	3-amino-2',6'-butiroxilidida	0,99 (0,60 - 1,9)

* El valor fuera del paréntesis indica la media estadística. Las cifras dentro del paréntesis son los límites de confianza.

5

Ejemplo 25

Un cierto número de los compuestos de la presente invención fué ensayado para medir la protección que dan contra la fibrilación inducida por cloroformo en el cobaya. Cobayas (250-350 g) fueron puestos individualmente en una serie de vasos de 4000 ml que contienen algodón y 100 ml de cloroformo. Tras cesar la respiración se retiró al animal del vaso, se abrió el tórax y se examinó el corazón para determinar la presencia o ausencia de fibrilación ventricular. La naturaleza del ritmo cardiaco fué confirmada por registros electrocardiográficos. Siempre que no fué evidente la fibrilación se tocó el corazón con fórceps. Se consideró que había fibrilación presente si había finos movimientos temblorosos presentes sobre la superficie del ventrículo y persistieron durante al menos 5 segundos tras la toracotomía o el estímulo mecánico. La fibrilación ventricular se consideró ausente en aquellos animales en los que fué evidente una actividad ventricular coordinada después de tales métodos.

10

15

20

25

Una sola dosis (aproximadamente 1-5 ml) de cada compuesto de ensayo fué administrada intraperitonealmente por una aguja del nº 25, veinte minutos antes de que los animales fueran puestos en cloroformo.

5

La tabla expone la protección observada con una variedad de dosis de compuestos de ensayo:

	Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg)	Tanto por ciento de población protegida
10	2-amino-N-metil-2',6'-acetoxilidida	328	100%
	3-amino-2',6'-butiroxilidida	165	90%
	2-amino-N-metil-2',6'-propionoxilidida	326	100%
15	2-amino-2',6'-butiroxilidida	200	87%
	3-amino-2',6'-dimetil-4'-propoxipropionanilida	63	50%
20		200	33%

Ejemplo 26

25 El compuesto 3-amino-2',6'-butiroxilidida fué ensayado también en perros, según una modificación del

método descrito por A.S. Harris en "Delayed Development of Ventricular Ectopic Rhythms Following Experimental Coronary Occlusions" (Desarrollo retrasado de ritmos ec tópicos ventriculares después de oclusiones coronarias experimentales), Circ., vol. 1, págs. 1318-1328 (1950).
5 En este método los perros fueron anestesiados, se expuso el corazón, y la rama descendente anterior de la arteria coronaria izquierda fué ligada en dos etapas. Se cerró el tórax y se dejó recuperar de la anestesia al
10 perro. Durante los primeros 2 a 3 días tras tal cirugía los electrocardiogramas han revelado la presencia de arritmias ventriculares, y se ha mostrado que estas arritmias son suprimidas por agentes antiarrítmicos conocidos. B.B. Clark y J.R. Cummings, "Arrhythmias Following Experimental Coronary Occlusion and Their Response to Drugs" (Arritmias tras oclusión coronaria experimental, y su respuesta a drogas), Annals New York Academy of Sciences, vol. 65, págs. 543-551 (1956). Para
15 ensayar el efecto que tiene la 3-amino-2',6'-butiroxilidida sobre estas arritmias, perros no anestesiados fueron soportados en eslingas de lona y fueron tratados intravenosamente u oralmente con la droga. Se siguieron los efectos electrocardiográficos, cardiovasculares y
20 otros de la droga. Estos experimentos revelaron que las dosis intravenosas produjeron una nítida supresión de
25

las arritmias ventriculares, sin acompañamiento de re-
acciones adversas discernibles. Se dieron dosis orales
a otros perros, lo que también produjo una nítida supre-
sión de las arritmias ventriculares.

5

(La tabla siguiente resume los resultados del
tratamiento intravenoso:

10

15

20

25

Respuesta de perros no anestesiados a dosis intravenosas de 3-amino-2',6'-butiroxilidida,
 en el primer día tras ligadura de la arteria coronaria

Perro nº	Severidad de la arritmia		Actividad antiarrítmica		Toxicidad		
	Velocidad ven- tricular (la- tidos/min)	% de ectó- picos ven- triculares	Dosis para de- separación parcial*, mg/kg	Dosis para de- separación total**, mg/kg	Duración, min	Convul- siones	Muertes
559	216	100	30	50	75	Ninguna	Ninguna
547	222	100	7,5	32	330	"	"
543	195	100	15	18	96	"	"
544	198	96	15	22	30	"	"

* La incidencia de los latidos ventriculares anormales disminuyó hasta menos del 50% de los latidos totales.

** La incidencia de los latidos ventriculares anormales disminuyó hasta menos del 15% de los latidos totales.

Respuesta de perros no anestesiados a dosis intravenosas
en el primer día tras ligadura de la a

5

Perro nº	Severidad de la arritmia		Actividad antirrit		
	Velocidad ven- tricular (la- tidos/min)	% de ectó- picos ven- triculares	Dosis para de- saparición parcial*, mg/kg	Dosis p saparic total** mg/kg	
10	559	216	100	30	50
	547	222	100	7,5	32
	543	195	100	15	18
15	544	198	96	15	22

20 * La incidencia de los latidos ventriculares anormales disminuyó hasta mer

** La incidencia de los latidos ventriculares anormales disminuyó hasta mer

25

sis intravenosas de 3-amino-2',6'-butiroxilidida,
adura de la arteria coronaria

idad antirritmica

Dosis para de- saparición total**, mg/kg	Duración, min	Toxicidad	
		Convul- siones	Muertes
50	75	Ninguna	Ninguna
32	330	"	"
18	96	"	"
22	30	"	"

ryó hasta menos del 50% de los latidos totales.

ryó hasta menos del 15% de los latidos totales.

Además, los experimentos usando tejido de corazón aislado (por ejemplo la fibra Purkinje) revelan también las propiedades beneficiosas de los compuestos de la invención.

5 Los compuestos de la presente invención demuestran inesperadamente efectos antiarrítmicos. Tienen un débil efecto anestésico local, en comparación con la lidocaína, droga anestésica y antiarrítmica conocida.

10 Pese a la generalmente bien reconocida enseñanza de la técnica anterior de que la actividad antiarrítmica y la actividad anestésica local están muy relacionadas, y de que las aminas primarias son anestésicos locales mucho menos potentes que las correspondientes aminas secundarias, los anestésicos locales débiles de
15 la presente invención presentan fuertes propiedades antiarrítmicas. A.P. Truant y B. Takman, "Local Anesthetics" (Anestésicos locales), Drills, Pharmacology and Medicine, J.R. DiPalma, ed., McGraw-Hill Book Co., Nueva York, Nueva York (1965), y F.F Doerge, "Local Anesthetic
20 Agents" (Agentes anestésicos locales), Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, (Texto de química orgánica medicinal y farmacéutica), 5ª ed., por C.O. Wilson y otros, Lippincott, Filadelfia, Pa., págs. 597-598 (1966).

25 Los compuestos de la presente invención, cuando

do son administrados a mamíferos, no producen methemoglobina en la corriente sanguínea del animal. Ello es debido al tipo de sustituyentes que tienen estos compuestos en la posición orto del anillo bencénico.

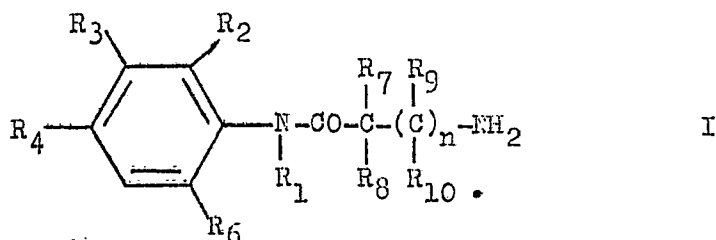
5 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 8 de enero de 1973, bajo el Nº 321.800, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15 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:

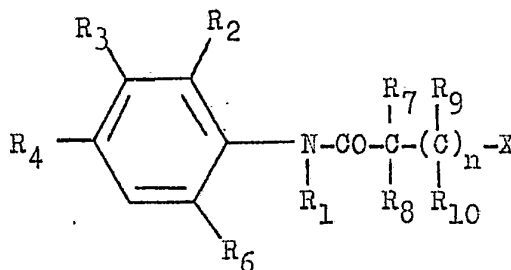
20 1ª.- Procedimiento para preparar amino-acil-anilidas primarias de fórmula:



en la cual fórmula R_1 se elige del grupo que consta de hidrógeno, metilo, etilo, y propilo, R_2 se elige del grupo que consta de metilo, etilo, cloro, metoxi y etoxi, R_3 se elige del grupo que consta de hidrógeno y metilo, R_4 se elige del grupo que consta de hidrógeno, metilo o un grupo alcoxi C_1-C_4 , R_6 se elige del grupo que consta de metilo, etilo, cloro, metoxi y etoxi, R_7 se elige del grupo que consta de hidrógeno, metilo y etilo, R_8 es hidrógeno, R_9 se elige del grupo que consta de hidrógeno, metilo y etilo, R_{10} es hidrógeno, y n es 0 ó 1, con tal de que: (a) cuando n es 0, R_8 puede ser también metilo; (b) cuando n es 1 y R_7 es hidrógeno y R_9 es hidrógeno o metilo, R_{10} también puede ser entonces metilo; (c) cuando R_1 es hidrógeno, R_2 es metilo, R_3 es hidrógeno, R_6 es metilo, R_7 y R_8 son hidrógeno, y n es 0, R_4 solo puede ser entonces etoxi o propoxi; (d) cuando R_1 es hidrógeno, R_2 es metilo, R_3 , R_4 , R_7 y R_8 son hidrógeno, y n es 0, R_6 solo es entonces metoxi, etoxi o etilo; (e) cuando R_1 es hidrógeno, R_2 es metilo, R_3 y R_4 son hidrógeno, R_7 es metilo, R_8 es hidrógeno, y n es 0, R_6 solo es entonces metoxi, etoxi, etilo o cloro; (f) cuando R_1 es hidrógeno, R_2 es metilo, R_3 y R_4 son hidrógeno, R_6 y R_7 son metilo, R_8 es hidrógeno, y n es 0, el compuesto solo es entonces un isómero ópticamente activo; y los isómeros ópticamente activos de ta-

les compuestos que tengan un átomo de carbono asimétrico; y sus sales terapéuticamente aceptables; que comprenden de hacer reaccionar amoniaco con un compuesto de fórmula:

5



10

donde R_1 - R_4 y R_6 - R_{10} y n son igual que se ha expuesto antes, y X se elige del grupo que consta de Cl, Br, I y p-toluensulfoniloxi; tras lo cual, si se desea, el compuesto obtenido se convierte en un isómero óptico y/o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

15

2a.- Procedimiento para preparar amino-acilamidas primarias.

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

20

Esta Memoria consta de setenta y cuatro hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, **14 FEB. 1976**

P.A.

Alberto de Elizaburu

Por Poder.



11-2-76
LBG/JAR.

- 74 -