

435643

CONCEDIDA

19 JUL. 1976

Int. Cl.: 207D

PATENTE DE INVENCION

Que por veinte años se solicita a favor de SCIENCE UNION ET  
CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, de nacionalidad  
francesa, con domicilio en 14, rue du Val d'Or, SURESNES (Fran-  
cia), y que ha de recaer sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
5 DE NUEVAS ALCOXI ANILIDAS"

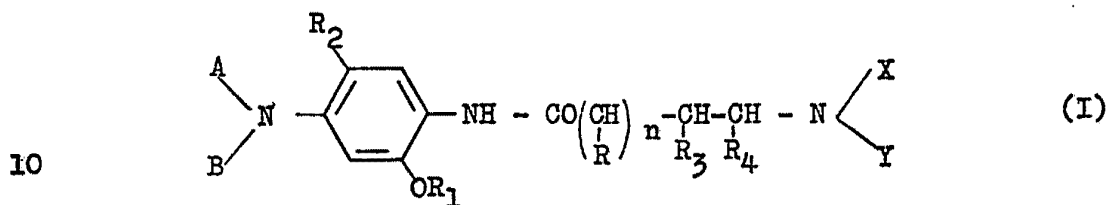
=====

Memoria Descriptiva

El registro de la Patente de Invención que se solicita  
tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el  
territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento para la  
preparación de nuevas alcoxi anilidas, conforme se describe a  
10 continuación.

1 El presente invento tiene por objeto nuevas alcoxi  
anilidas. El invento tiene más particularmente por objeto  
las orto-alcoxi anilinas substituidas al nitrógeno mediante  
un grupo acilo derivado de un ácido amino alcoilcarboxílico.

5 El invento tiene específicamente por objeto un proce-  
dimiento de obtención de los compuestos de fórmula general I:



en donde n representa un número entero que varia de  
cero a tres,

R representa hidrógeno o un alcoilo inferior,

15  $R_1$  representa un radical alcoilo inferior, un radical  
alquenilo inferior o un radical fenilo alcoilo inferior,

$R_2$  representa un radical alcoxi inferior, un átomo  
de halógeno, un radical alcoiltilio, un radical ciano o un ra-  
dical trifluormetoxi,

20  $R_3$  representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior  
o forma con X una cadena alcoileno que tiene de 2 a 4 átomos  
de carbono, la cual puede estar interrumpida por uno o dos  
heteroátomos y, en este caso, Y representa un radical alcoilo  
inferior y  $R_4$  representa hidrógeno o un radical alcoilo in-  
25 ferior,

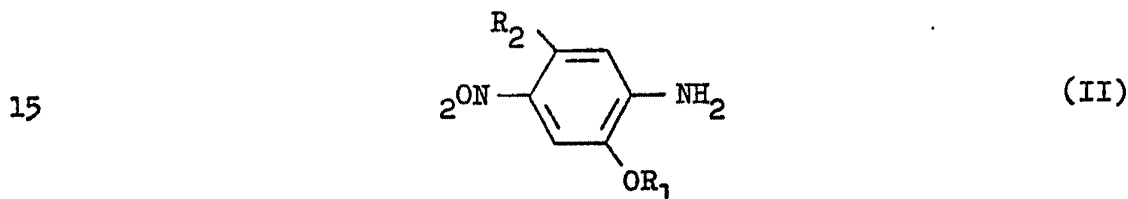
$R_4$  representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior  
o forma con X una cadena alcoileno que tiene de 2 a 4 átomos  
de carbono, eventualmente interrumpida por uno o dos heteroát-  
30 mos y en este caso Y representa un radical alcoilo inferior,

X e Y, idénticos o diferentes, representan un radical

1       alcoilo inferior o forman juntos, con el átomo de nitrógeno al cual están ligados, una estructura heterocíclica saturada, eventualmente interrumpida por uno o dos heteroátomos, y que incluye de 3 a 7 enlaces,

5       A y B representan, simultánea o distintamente, hidrógeno, un alcoilo inferior, un radical acilo derivado de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono o bien A y B representan cada uno un átomo de oxígeno o bien incluso A y B forman juntos una cadena alcoileno que  
10       tiene de 2 a 6 átomos de carbono,

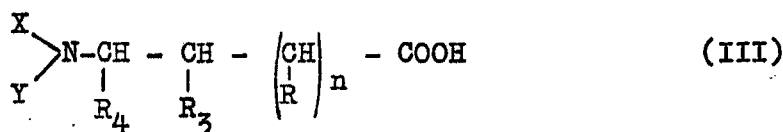
      que consiste en condensar una orto-alcoxi anilina de fórmula general II:



      en donde los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados dados anteriormente,

      con un ácido aminoalcoilcarboxílico de fórmula general III o uno de sus derivados funcionales:

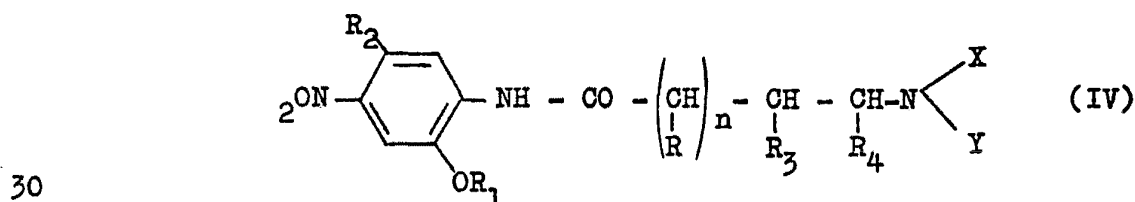
20



      en donde el significado de los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X, Y y n permanece inalterado,

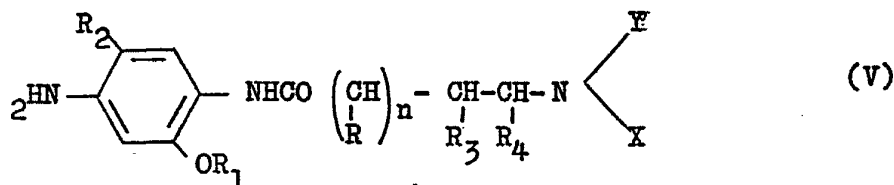
25

      para formar una anilida de fórmula general IV:



1                    en donde los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X, Y y n  
tienen el significado dado anteriormente, en los cuales se  
puede:

5                    - cuando  $R_2$  representa un halógeno, intercambiar éste  
con un radical ciano, alcoiltio o trifluormetoxi, mediante rea-  
ción con un cianuro de metal alcalino o de metal pesado, un  
mercaptido de metal alcalino o un alcoholato de metal alcali-  
no y/o, si se desea, reducir el grupo nitro mediante un reduc-  
tor metálico o un hidruro mixto para formar la amina corres-  
10                    pondiente de fórmula general V:



15                    en donde el significado de los sustituyentes perma-  
nece inalterado, que se puede, llegado el caso, alcoilar y/o  
acilar para formar un compuesto de fórmula general I en donde  
A y/o B representan un radical alcoilo inferior o un radical  
acilo.

20                    Los compuestos de fórmula general I tienen por lo  
menos una función básica y pueden ser salificados mediante  
adición de un ácido mineral u orgánico, como por ejemplo, el  
ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el  
ácido fosfórico, el ácido fórmico, el ácido butírico, el ácido  
25                    benzóico, el ácido nicotínico, el ácido tártrico, el ácido  
glucosa I-fosfórico, el ácido embónico, el ácido etanosulfó-  
nico.

30                    Cuando la fracción aminoalcoilcarboxilica tiene por  
lo menos un carbono asimétrico, es posible descomponer el com-  
puesto de fórmula general I en sus isómeros ópticos mediante

1 formación de una sal con un ácido mineral u orgánico óptica-  
mente activo. Entre los ácidos que mejor convienen para este  
desdoblamiento, se pueden citar el ácido d- o l- tártrico,  
el ácido d- o l- canfórico, el ácido NN-dimetil d- o l- tár-  
5 trámico o el ácido bis naftil fosfórico ópticamente activo.

También es posible utilizar como materia prima un  
ácido aminoalcoilcarboxílico de fórmula II previamente des-  
doblado; la anilida de fórmula general IV obtenida se en-  
cuentra de este modo bajo una forma ópticamente activa. Igual-  
10 mente puede ser ventajoso desdoblar la molécula en la fase  
del compuesto IV, mediante los mismos reactivos que los enun-  
ciados anteriormente.

De acuerdo con un modo particular de realización del pr-  
cedimiento según el invento, el procedimiento puede caracteri-  
15 zarse aún de éste modo:

- el derivado funcional del ácido aminoalcoilcarboxi-  
lico de fórmula III es un halogenuro de ácido, el anhídrido,  
un anhídrido mixto o un éster de alcoil, arilo o aralcoil;

- el anhídrido mixto es preferiblemente el formado  
20 "in situ" con un reactivo deshidratante como, por ejemplo,  
una dicitloalcoil carbodiimida, una dialcoilcarbodiimida, el  
etoxiacetileno, un halogenuro de cianógeno o el carbonildiimi-  
dazol;

- la condensación se realiza empleando preferiblemente  
25 como derivado funcional del ácido de fórmula general III, un  
halogenuro de ácido, tal como el cloruro de ácido en presencia  
de un aceptor de ácido como, por ejemplo, una base mineral,  
una trialcoilamina, una base pirídica, la dimetilanilina o  
bien un exceso de alcoxianilina de fórmula general II;

30 - La condensación se realiza en un disolvente inerte

1 como, por ejemplo, un disolvente halogenado, un éter lineal  
o alifático, un alcano nitrilo, un hidrocarburo aromático,  
tal como el tolueno o el xileno, un alcohol terciario, tal como  
el ter-butanol o el alcohol ter-amílico, o un disolvente pola-  
5 aprótico, tal como la dimetilformamida o la hexafluorotriamida

- la reducción del compuesto de fórmula IV se reali-  
za por hidrogenación en presencia de un catalizador metálico  
de la familia del platino, como el platino, el paladio o el  
rodio, en presencia de níquel de Raney o mediante un reductor  
10 metálico tal como el hierro, el estaño o el zinc en medio  
ácido;

- la reducción del compuesto de fórmula IV se realiza  
mediante un borohidruro de metal alcalino o un hidruro mixto  
de aluminio, en presencia de un catalizador metálico o de  
15 cloruro de aluminio;

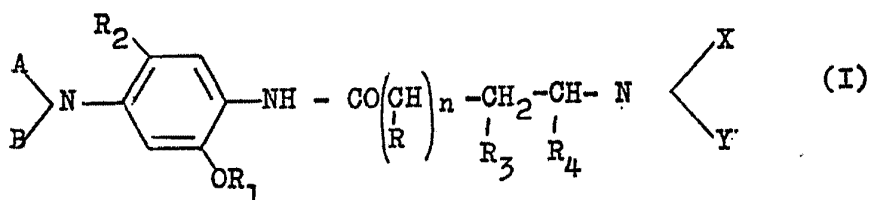
- la alcoilación de los compuestos de fórmula general  
V se realiza, ya sea por la acción de un aldehído o de una  
cetona en presencia de ácido fórmico en las condiciones de la  
reacción de LEUCKART, o por formación de una base de SCHIFF  
20 con un aldehído o una cetona y a continuación reducción de  
esta base de SCHIFF en amina por acción de un borohidruro de  
metal alcalino;

- la acilación de los compuestos de fórmula V se rea-  
liza mediante un halogenuro de ácido en presencia de una base  
25 pirídica como, por ejemplo, la piridina, la colidina o la 4-  
dimetilaminopiridina.

Las materias primas de fórmula general III se describe  
en la literatura. Se obtienen en particular cuando son cícli-  
cas, por hidrogenación catalítica del ácido heteroaromático  
30 correspondiente y a continuación alcoilación sobre <sup>átomo de</sup> nitrógeno.

1 Los 2-amino-4-halogeno-5-nitro-1-alcoil o alquenil o  
aralcoil fenoles de fórmula general II se obtienen según el  
modo operatorio descrito en la patente belga 688.790. Por la  
acción de un alcoholato de metal alcalino sobre un 2-acilamino  
5 4-halogeno-5-nitro alcoxifenol, es posible obtener un 2-acil-  
amino-4-alcoxi-5-nitro alcoxifenol cuya hidrólisis en medio  
ácido conduce a un 2-amino-4-alcoxi-5-nitro alcoxifenol de  
fórmula general II en donde  $R_2$  representa un radical alcoxi  
inferior.

10 El invento se refiere también a otro procedimiento de  
obtención de los compuestos de fórmula general I:



20 en donde X e Y son distinta o simultáneamente un ra-  
dical alcoilo inferior o forman juntos una cadena alcoileno  
que tiene de 2 a 6 átomos de carbono que pueden, además, in-  
cluir otro heteroátomo seleccionado entre el grupo constituido  
por nitrógeno, azufre y oxígeno;

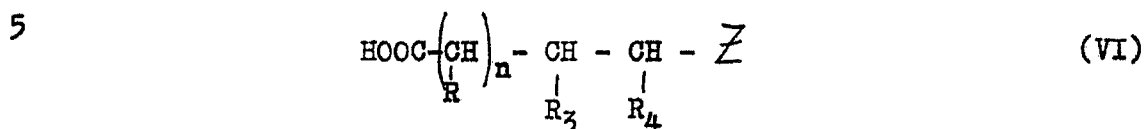
$R_3$  y  $R_4$  representan simultánea o distintamente hidró-  
geno o un radical alcoilo inferior, y los substituyentes  $R_1$ ,  
 $R_2$ , A, B, R y n mantienen los significados dados anteriormente.

25 caracterizado porque se condensa sobre una orto-alcoxi  
anilina de fórmula general II:



1 en donde los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  tienen el signi-  
 ficado dado anteriormente,

un ácido alcoilcarboxílico  $\omega$ -sustituido de fórmula  
 general VI:

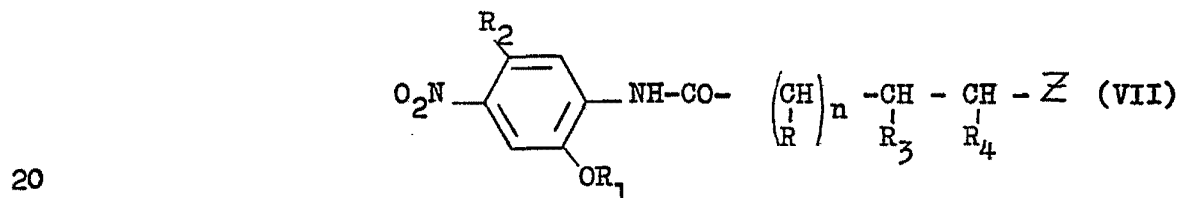


en donde R es hidrógeno o un radical alcoilo inferior,  
 n es un número entero de 0 a 3,

10  $R_3$  es hidrógeno o un radical alcoilo inferior.

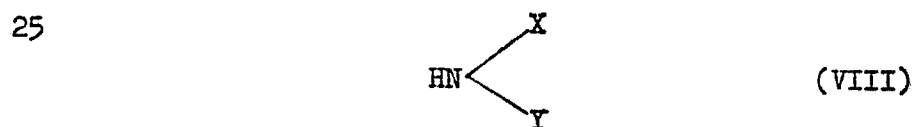
$R_4$  es hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

y Z es un sustituyente fácilmente separable selec-  
 cionado entre un radical arilsulfoniloxi, alcoil sulfoniloxi,  
 un halógeno y un radical trialcoilsililoxi o uno de sus deri-  
 vados funcionales, para obtener una anilida sustituida que  
 15 responde a la fórmula general VII:



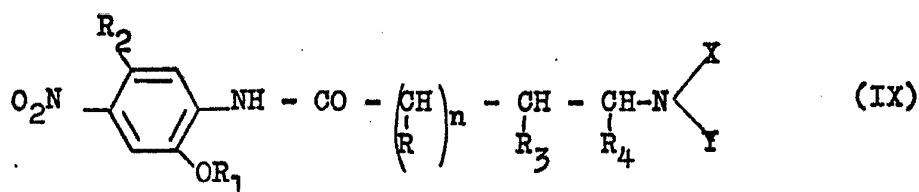
en donde el significado de los sustituyentes permanece inalterado,

que se hace reaccionar con un derivado aminado de  
 fórmula general VIII:



en donde X e Y tienen los significados dados anterior-  
 mente, y se obtiene una anilida de fórmula general IX:

1



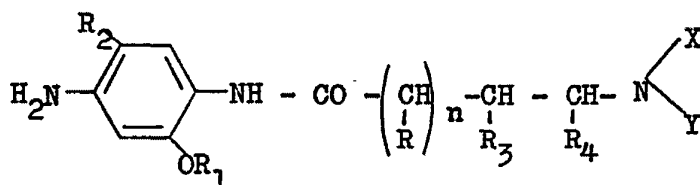
5

en donde el significado de los sustituyentes permanece inalterado,

10

que se puede eventualmente reducir en el derivado aminado correspondiente por medio de un agente reductor metálico o de un hidruro mixto de metal alcalino y aisla un compuesto de fórmula general:

15



en donde el significados de los sustituyentes permanece inalterado,

20

y, si se desea, se salifica éste mediante adición de un ácido mineral u orgánico o se desdobla cuando la cadena aminoalcoilcarboxilica comprende por lo menos un átomo de carbono asimétrico o se somete a una acilación y/o a una alcoilación.

25

De un modo preferido, el sustituyente Z en la fórmula general VI o en la fórmula general VII es un halógeno como el fluor o el cloro, en presencia o en ausencia de un yoduro de metal alcalino, un radical metano sulfonyloxi, p-toluensulfonyloxi, o naftalenosulfonyloxi.

30

El compuesto de fórmula general VI puede ser el ácido propiamente dicho, una sal de éste o un derivado funcional como, por ejemplo, un halogenuro de ácido, un éster de alcoil

1 inferior, un éster de arilo, el anhídrido o un anhídrido mixto  
El halogenuro puede formarse "in situ" por reacción del ácido  
libre con un agente de halogenación como, por ejemplo, el clo-  
ruro de tionilo en presencia de un disolvente polar tal como  
5 la hexametilfosforotriamida.

La condensación entre el ácido alcoilcarboxílico de  
fórmula general VI y la orto-alcoxi anilina de fórmula gene-  
ral II se realiza en un disolvente inerte tal como un disol-  
vente halogenado, el acetonitrilo, un disolvente carbonilado,  
10 un éter lineal o cíclico en un disolvente nitrogenado tal como  
la piridina, la dimetilanilina, la 4-dimetilaminopiridina,  
la dimetilformamida, la dimetilacetamida o en un disolvente  
polar aprótico tal como la hexametilfosforamida, la divinil-  
sulfona o el dimetilsulfóxido.

15 En las definiciones que anteceden, el término alcoilo  
inferior designa una cadena hidrocarbonada lineal o ramifica-  
da que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo,  
un metilo, un etilo, un isopropilo o un ter-butilo.

El término alquenilo inferior designa una cadena hi-  
drocarbonada que lleva un doble enlace carbono-carbono, que  
20 tiene de 2 a 6 átomos de carbono como un alilo o un pentenilo.

Cuando X e Y o  $R_3$  y X o  $R_4$  y X o bien A y B forman  
juntos una cadena alcoileno, los ciclos formados son princi-  
palmente los de la piperidina, la pirrolidina, la hexameten-  
25 imina o la hexahidroazocina. Estas cadenas pueden estar inte-  
rrumpidas por un heteroátomo como, por ejemplo, nitrógeno,  
azufre u oxígeno, dando lugar a una oxazolidina, tiazolidina,  
morfolina, tiamorfolina, homomorfolina, imidazolidina, una  
isoxazolidina o una tetrahidro m-oxazina.

30 Los compuestos de la presente solicitud se distinguen

1 por unas interesantes propiedades farmacológicas. Los com-  
puestos manifiestan particularmente unas propiedades inhibido-  
ras en las secreciones gástricas y un importante efecto en  
la velocidad de evacuación gástrica. Los compuestos tienen  
5 una escasa toxicidad y no presentan propiedades depresoras  
en el sistema nervioso central en un grado significativo.  
Para la mayoría, los compuestos no presentan efecto anti-  
emético .

No obstante, se puede citar el 1-[N-2-etilpirroli-  
10 dinil) acetilamino] 2-metoxi-4-amino-5-clorobenceno que pre-  
senta unas propiedades protectoras respecto a los vómitos  
provocados por la apomorfina, muy intensas, superiores a las  
de la metoclopramida.

Este conjunto de propiedades farmacológicas los hace  
15 aptos para ser utilizados como medicamento, particularmente  
como anti-secretorio gástrico. Por esto, encuentran un empleo  
en medicina humana o veterinaria para la prevención o el tra-  
tamiento de las molestias digestivas o de las úlceras gástri-  
cas.

20 Los compuestos de fórmula general I se utilizan en  
forma de composiciones farmacéuticas que incluyen como prin-  
cipio activo por lo menos uno de los compuestos de fórmula  
general I en forma libre o salificada en mezcla con un exci-  
piente inerte farmacéutico.

25 Las composiciones se presentan en una de las formas  
adecuadas para la administración por vía bucal parenteral,  
rectal, perlingual, o percutánea como, por ejemplo, los com-  
primidos revestidos o no, las suspensiones o soluciones in-  
yectables acondicionadas en ampollas, en frascos de dosis múl-  
30 tiples o en jeringas auto-inyectables, los supositorios, los

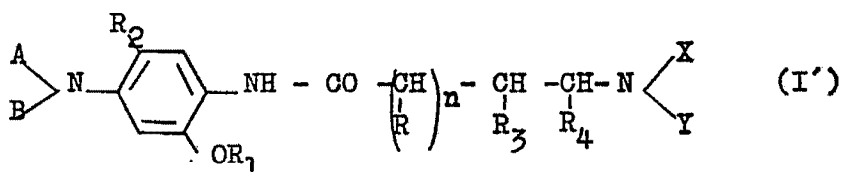
1 comprimidos sub-lingüales o las soluciones de uso percutáneo.

La posología puede variar según la edad del sujeto, la indicación terapéutica o la vía de administración. Esta posología puede principalmente escalonarse entre 20 y 400 mg por día, y entre 10 y 100 mg por toma.

Entre los compuestos del invento, obtenidos según los procedimientos del invento, se pueden citar más particularmente:

los compuestos de fórmula general I' :

10



15

en donde n representa un número entero que varia de cero a tres.

R representa un radical alcoilo inferior, o hidrógeno.

R<sub>1</sub> representa un radical alcoilo inferior, un radical alquenido inferior o un radical fenilo alcoilo inferior,

20

R<sub>2</sub> representa un radical alcoxi inferior o un átomo de halógeno,

25

R<sub>3</sub> representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior o forma con X una cadena alcoileno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono que puede estar interrumpida por uno o dos heteroátomos y, en éste caso, Y representa un radical alcoilo inferior y R<sub>4</sub> representa hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

30

R<sub>4</sub> representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior o forma con X una cadena alcoileno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, eventualmente interrumpida por uno o dos heteroátomos y, en éste caso, Y representa un radical alcoilo inferior.

1 X e Y, idénticos o diferentes, representan un radical  
alcoilo inferior o forman juntos con el átomo de nitrógeno al  
cual están unidos una estructura heterociclica saturada, even-  
tualmente interrumpida por uno u otros dos heteroátomos, y  
5 que comprende de 3 a 7 enlaces.

A y B representan simultánea o distintamente hidróge-  
no, un alcoilo inferior, un radical acilo derivado de un ácido  
orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, o  
bien representan cada uno un átomo de oxígeno o incluso forman  
10 juntos una cadena alcoileno que tiene de 2 a 6 átomos de car-  
bono, y particularmente el 1- $\int$ (N-2-metilpiperidil)acetilamino  
2-metoxi-4-amino-5-clorobenceno,

- el 1-(N-3-etilpiperidilcarboxamido) 2-metoxi-4-amino  
5-clorobenceno,

15 - el 1- $\int$  $\beta$  NN-dietilamino propionilamino  $\int$  2-metoxi-4-  
nitro-5-clorobenceno.

- el 1-( $\beta$  NN-dietilamino propionilamino) 2-metoxi-4-  
amino-5-clorobenceno.

- el 1-(N-2-etilpirrolidinil) acetilamino 2-metoxi-4-  
20 amino-5-clorobenceno.

El invento abarca, además, los compuestos de fórmula  
general VII como medios necesarios para la obtención de los  
compuestos de fórmula general I, y particularmente el 1( $\beta$ -  
cloropropionilamino) 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenceno.

25 Los siguientes ejemplos ilustran el invento sin, no  
obstante, limitarlo.

EJEMPLO 1

1- $\int$ (NN-dietilaminopropionil)amino  $\int$  2-metoxi-4-nitro-5-cloro-  
benceno y su clorhidrato.

30 Se ponen en solución 3,6 g de clorhidrato del ácido

1 NN-dietilaminopropiónico en 90 ml de hexametilfosforotriamida.  
La solución se enfría entre +5 y +10°C y se añade a la misma  
progresivamente 1,5 ml de cloruro de tionilo. Se mantiene bajo  
5 agitación a +5°C durante una hora. Luego se añade, a pequeñas  
cantidades 4g de 2-amino-4-cloro-5-nitro anisol y se mantiene  
la agitación durante una noche a temperatura ambiente.

El precipitado de clorhidrato de 1-[ (NN-dietilamino-  
propionil)amino ] 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenceno se separa  
entonces por filtración, se lava con hexametilfosforotriamida  
10 y luego con éter y se seca a vacío a 60°C.

Después de la recristalización del isopropanol, se re-  
cogen 5,7 g de 1-[ (NN-dietilaminopropionil)amino ] 2-metoxi-4-  
nitro-5-clorobenceno purísimo que funde entre 215 y 220°C (con  
sublimación), o sea un rendimiento del 78%.

15 El espectro IR muestra la presencia de una función ami-  
da secundaria (bandas de 1700  $\text{cm}^{-1}$  y de 1530  $\text{cm}^{-1}$ ) y de un  
grupo nitro (bandas de 1510  $\text{cm}^{-1}$  y de 1330  $\text{cm}^{-1}$ ).

Análisis:  $\text{C}_{14} \text{H}_{20} \text{Cl} \text{N}_3 \text{O}_4$ ,  $\text{ClH} = 366,25$ .

	C%	H%	N%	Cl%
Calculado:	45,92	5,78	11,47	19,37
20 Encontrado:	45,85	5,94	11,33	19,02

El clorhidrato de 1-[ (NN-dietilaminopropionil)amino ]  
2-metoxi-4-nitro-5-clorobenceno disuelto en agua se transforma  
en base mediante adición de lejía de sosa hasta una clara al-  
calinidad.

25 Operando del mismo modo partiendo del 2-amino-4- cloro-  
5-nitro anisol y del ácido (N-2-metilpiperidil) acético, se  
obtiene el 1-[ (N-2-metilpiperidil)acetilamino ] 2-metoxi-  
4-nitro-5-clorobenceno en forma de su clorhidrato.

#### EJEMPLO II

30 1-(NN-dietilaminopropionil)amino 2-metoxi-4-amino-5-cloroben-

1            ceno y su clorhidrato.

          Se disuelven 3,6 g de clorhidrato de 1-[ (NN-dietil-aminopropionil) amino ] 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenceno obtenido en el ejemplo I en 120 ml de metanol. Se añaden 0,5 g de níquel de Raney y se purga el medio con nitrógeno. A continuación se hidrogena a temperatura y presión ambiente. Después de la absorción del volumen teórico de hidrógeno, se separa el catalizador y se lava con metanol. Las soluciones metanólicas juntas se evaporan en seco a vacío. El residuo se toma de nuevo con 30 ml de metanol en caliente de donde cristaliza por enfriamiento. Se separan los cristales, se lavan con metanol frío y se secan a vacío. Así se obtienen 2g de clorhidrato de 1-[ (NN-dietilaminopropionil) amino ] 2-metoxi-4-amino-5-clorobenceno, o sea un rendimiento del 60%. El producto puro funde a 218-220°.

          El espectro IR muestra la presencia de una función amina primaria (bandas de 3460 cm<sup>-1</sup> y 3360 cm<sup>-1</sup>) e indica la ausencia de bandas debidas a un grupo nitro.

          Presencia amida secundaria (banda I 1680 cm<sup>-1</sup>, banda II 1520 cm<sup>-1</sup>)

Análisis:	C <sub>14</sub>	H <sub>22</sub>	Cl	N <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>	ClH = 336,26.
	C	H		N		Cl%
Calculado:	50,01	6,90		12,50		21,09
Encontrado	49,97	7,06		12,33		20,82
	50,23	7,10		12,29		20,94

          Por alcalinización de una solución de clorhidrato, se obtiene el 1-[ (NN-dietilaminopropionil) amino ] 2-metoxi-4-amino-5-clorobenceno.

          De una manera similar se reduce el 1-(N-2-metilpiperidil) acetilamino 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenceno (clorhidrato

1 en 1-[ (N-2-etilpiperidil acetilamino) ] 2-metoxi-4-amino-5-clorobenceno que se aísla y purifica en forma de clorhidrato.

Este, después de recristalización de una mezcla de acetonitrilo y etanol funde entre 135 y 142°. Es muy soluble en agua.

5 EJEMPLO III

1-[ (N-2-etilpirrolidinil) acetilamino ] 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenceno.

Operando como en el ejemplo I partiendo del clorhidrato del ácido (N-2-etilpirrolidinil) acético y del 2-amino-4-cloro-5-nitro-anisol, se obtiene el clorhidrato de 1-[ (N-2-etilpirrolidinil) acetilamino ] 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenceno.

Igualmente es posible obtener el 1-[ (N-2-etilpirrolidinil) acetilamino ] 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenceno condensando el 2-amino-4-cloro-5-nitro anisol con el (N-2-etilpirrolidinil) acetato de etilo en el dimetilsulfóxido en presencia de amiduro de sodio. El rendimiento es del 85%.

El (N-2-etilpirrolidinil) acetato de etilo se obtiene por el método descrito por F.P. Doyle J. Chem. Soc. 1958, 4458

20 Por reducción del 1-[ (N-2-etilpirrolidinil) acetilamino ] 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenceno mediante el borohidruro potásico en presencia de una traza de cloruro de paladio, se obtiene el 1-[ (N-2-etilpirrolidinil) acetilamino ] 2-metoxi-4-amino-5-clorobenceno. Este se transforma en clorhidrato mediante adición de la cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico.

Después de la recristalización del metanol, funde a 211-213°.

EJEMPLO IV

30 1-[ (N-3-etilpiperidil) carboxamido ] 2-metoxi-4-nitro-5-cloro-

1 benceno.

Se disuelven en 50 ml de dimetilsulfóxido 1,85 g de (N-3-etilpiperidil) carboxilato de etilo, 2,02 g de 2-amino-4-cloro-5-nitro anisol y 0,5 g de una dispersión de hidruro sódico en aceite de vaselina. Se agita durante una noche a la temperatura del laboratorio y luego se vierte el medio reaccional en una mezcla de hielo y agua. El precipitado cristalino se separa, se lava con agua, se filtra y luego se aclara con algunos ml de pentano y se seca a vacío.

5  
10 De este modo se aislan 2,39 g de 1-[ (N-3-etilpiperidil) carboxamido ] 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenceno que se recristaliza para el análisis del éter isopropílico.

EJEMPLO V

15 1-[ (N-3-etilpiperidil) carboxamido ] 2-metoxi-4-amino-5-cloro benceno.

El 1-[ (N-3-etilpiperidil) carboxamido ] 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenceno obtenido en el ejemplo IV se pone en solución en 50 ml de metanol. Se añaden 0,2 ml de una solución de cloruro de paladio al 0,5% y 20 ml de una solución de borohidruro potásico al 5% en la sosa N. Se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente, luego se filtra el precipitado de óxido de paladio; la solución se acidifica entonces mediante adición de ácido clorhídrico al 5%, luego se seca por destilación a vacío.

25 El residuo se toma de nuevo con 25 ml de metanol. Se calienta hasta disolución del residuo, se filtra en caliente y luego se deja enfriar. El clorhidrato de 1-[ (N-3-etilpiperidil) carboxamido ] 2-metoxi-4-amino-5-clorobenceno se separa por enfriamiento. Después se deja reposar en el frigorífico, se filtra el precipitado, se lava con metanol frío y luego se

30

1        escurre y seca a vacío. Después de recristalización del aceto-  
nitrilo, <sup>se</sup> funde a 201-206°. El clorhidrato de 1-[(N-3-etilpi-  
peridil) carboxamido] 2-metoxi-4-amino-5-clorobenceno <sup>puede transformarse</sup> en  
base por alcalinización de las soluciones acuosas.

5                Del mismo modo, partiendo del (N-2-metilpiperidinil) acetato de etilo y del 2-amino-4-cloro-5-nitro fenetol, se obtiene el 1-[(N-2-metilpiperidinil)acetilamino] 2-etoxi-4-nitro-5-cloro-benceno.

10                Por reducción catalítica de éste según el modo operativo del ejemplo II, se obtiene el 1-[(N-2-metilpiperidinil)acetilamino] 2-etoxi-4-amino-5-clorobenceno.

#### EJEMPLO VI

1-(NN-dietilamino propionilamino) 2-metoxi-4-dimetilamino-5-clorobenceno.

15                Se introducen bajo agitación 0,91 g de 1-(NN-dietilamino propionilamino)2-metoxi-4-amino-5-clorobenceno en 10 ml de formaldehído al 40%, a continuación se añaden 2 g de polvo de zinc y 10 ml de ácido acético. La agitación se mantiene durante tres horas y media a una temperatura próxima a los 20°. A continuación se separa el precipitado que se escurre, se lava con ácido acético y luego con agua, se juntan los filtrados que se alcalinizan a un pH de 10 mediante adición de lejía de sosa y se extrae <sup>al</sup> cloruro de metileno.

25                La solución orgánica se separa, se lava con agua, se seca y luego se destila a vacío; el residuo seco, tomado de nuevo en éter isopropílico se cristaliza. Por filtración, se separan 0,69 g de 1-( $\beta$  NN-dietilamino propionilamino)2-metoxi-4-dimetilamino-5-clorobenceno.

#### EJEMPLO VII

30                1-( $\beta$  -morfolinil propionilamino) 2-metoxi-4-amino-5-cloroben-

1 ceno.

Etapa A

1-( $\beta$  cloropropionilamino) 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenceno.

5 Se disuelven 17,2 g de 2-metoxi-4-nitro-5-cloroanilina en 150 ml de benceno y se añade a esta solución una solución de 11,1 g de cloruro de ácido  $\beta$ -cloropropiónico en 40 ml de benceno y 2 ml de piridina. La mezcla reaccional se mantiene bajo agitación a la temperatura del laboratorio durante 2 horas y luego se adicionan 250 ml de agua. Se deja en contacto durante una hora y luego se separa la fase bencénica. La fase acuosa se decanta y se agota en tres tomas con algunos ml de benceno. Las soluciones bencénicas se juntan, se lavan con ácido 2-N clorhídrico y luego con agua, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y evaporan a sequedad. El residuo seco se toma de nuevo mediante éter isopropílico caliente y se recristaliza por enfriamiento.

10

15

Se recogen de este modo 11,1 g de 1-( $\beta$ -cloropropionilamino)-2-metoxi-4-nitro-5-clorobenceno que funde a 101-110° (des).

20 Etapa B

1-( $\beta$ -morfolinil propionilamino) 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenceno.

A una solución de 10,6 g de 1-( $\beta$ -cloropropionilamino) 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenceno obtenido en la etapa A se añaden 50 ml de tetrahidrofurano, 1,8 g de carbonato potásico anhidro y luego 3,85 g de morfolina en pequeñas cantidades. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas y luego se deja a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se separa entonces por filtración y luego se lava con algunos ml de tetrahidrofurano. Los filtrados se juntan y luego se

25

30

1 destilan a medio-volumen bajo presión reducida. Se añade en-  
tonces una cantidad igual de ciclohexano y se inicia la cris-  
talización del derivado morfolinilado por raspadura. La sus-  
pensión se coloca en el refrigerador durante una noche y luego  
5 se separan los cristales por filtración, se escurren, se lavan  
con ciclohexona y se secan en estufa. De este modo se obtienen  
11,62 g de ( $\beta$  -morfolinil propionilamino) 2-metoxi-4-nitro-5-  
clorobenceno, o sea un rendimiento del 77%. Después de recrís-  
talización, el producto puro funde a 161-163°.

10 Etapa C

1-( $\beta$  -morfolinil propionilamino) 2-metoxi-4-amino-5-cloroben-  
ceno.

Operando de acuerdo con el modo operatorio descrito  
en el ejemplo II, se obtiene con un rendimiento del 81% el  
15 1-( $\beta$  -morfolinil propionilamino) 2-metoxi-4-amino-5-cloroben-  
ceno. Después de recrystalización del metil celosolve, éste fun-  
de a 192-196°.

Análisis: C<sub>14</sub> H<sub>20</sub> Cl N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> = 313,78

	C	H	N	Cl%
20 Calculado:	53,60	6,42	13,39	11,30
Encontrado:	53,55	6,40	13,05	11,18

Por disolución en la cantidad estequiométrica de ácido  
clorhídrico y evaporación a sequedad se obtiene el clorhidrato  
de 1-( $\beta$  -morfolinil propionilamino) 2-metoxi-4-amino-5-cloro-  
25 benceno.

De un modo similar a la etapa B, substituyendo la  
morfolina por la piperidina o la diisopropilamina, se obtienen  
respectivamente el 1-( $\beta$ -piperidinil propionilamino) 2-metoxi-  
4-amino-5-clorobenceno y el 1-( $\beta$  -diisopropilamino propionil-  
30 amino) 2-metoxi-4-amino-5-clorobenceno.

1 EJEMPLO VIII

1-[N-2-etilpirrolidinil) acetilamino] 2-metoxi-4-nitro-5-cianobenceno.

5 Se disuelven 7 g de 1-[N-2-etilpirrolidinil)acetil-  
amino] 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenceno preparado de acuerdo  
con el modo operatorio del ejemplo III en 60 ml de dimetilsul-  
fóxido y a continuación se añaden 4 g de cianuro de plata.  
La mezcla reaccional se lleva a reflujo durante 5 horas y se  
deja a continuación que vuelva a la temperatura ambiente. El  
10 precipitado se filtra y el filtrado se concentra a vacío en  
20 ml. Seguidamente se añaden 200 ml de agua. Se obtiene un  
precipitado que se mantiene en suspensión bajo agitación du-  
rante una hora en baño de hielo. A continuación se filtran los  
cristales, se lavan con agua y se secan a vacío.

15 Para el análisis el 1-[N-2-etilpirrolidinil)acetil-  
amino] 2-metoxi-4-nitro-5-cianobenceno se recristaliza con  
éter isopropílico caliente. De este modo se obtienen 4,98 g  
de producto puro.

20 Substituyendo el cianuro de plata por el etilmercapta-  
no sódico se obtiene el 1-[N-2-etilpirrolidinil)acetilamino]  
2-metoxi-4-nitro-5-etiltio benceno. Substituyendo el cianuro  
de plata por el trifluormetilato potásico, se obtiene el 1-  
[N-2-etilpirrolidinil)acetilamino] 2-metoxi-4-nitro-5-tri-  
fluormetoxibenceno.

25 Estos derivados nitrados pueden ser reducidos fácil-  
mente en derivados 4-aminados según el modo operatorio del  
ejemplo II. El rendimiento aproximado es del 80%

EJEMPLO IX

Estudio farmacológico de los compuestos del invento

30 A) Estudio toxicológico y estudio del comportamiento de los

1 animales:

a) en el ratón: la primera dosis activa sobre el comportamiento es de 25 mg/kg por via intra peritoneal. Se observa una disminución de la actividad de exploración y una disminución del ritmo respiratorio. Con dosis más elevadas, se observa una disminución de la movilidad, una disminución de la contracción muscular, analgesia y ataxia. Las dosis más elevadas soportadas traen consigo convulsiones después del tratamiento de los animales.

5  
10 Las dosis letales medias calculadas gráficamente oscilan entre 50 y 250 mg/kg por via intra peritoneal. Por lo general, se sitúan entre 100 y 175 mg/kg.

b) en la rata: se observa una ligera disminución de la movilidad y de la contracción muscular.

15 c) en el perro: se observa, por el contrario, una fase de excitación acompañada de un aumento del ritmo respiratorio y de un aumento de la movilidad.

Por ello se puede deducir que los compuestos están desprovistos de efecto neuroléptico. A dosis más elevadas, se muestran como ligeramente sedantes y miorelajantes.

20 B) Efecto en la evacuación gástrica

El efecto estimulante en la evacuación gástrica de los compuestos del invento se ha puesto en evidencia por la técnica descrita por Brodie (Feder - Proceed. 25, 1965/714). Según esta técnica, se determina la velocidad a la que se evacúan unas pastillas de resinas intercambiadoras de iones comercializadas bajo la marca Amberlite (Rohm et Haas) de diámetro calibrado, introducidas previamente en el estómago por entubado. Para estos ensayos se utilizan lotes de ratas a dieta desde 12 horas.

30

1 Los compuestos del invento se administran por via  
subcutánea y se determina, con relación a un lote testigo, la  
dosis media activa que aumenta un 50% la velocidad de evacua-  
ción de las pastillas. La dosis se gradua según los productos  
5 de 2,75 mg a 30 mg/kg.

La 1-[ (N-2-etilpirrolidinil) acetil ] 2-metoxi-5-  
sulfamoil anilina tomada como sustancia de referencia tiene  
una dosis media activa de 44 mg/kg.

C) Acción en la secreciones gástricas

10 Los compuestos del invento manifiestan un efecto inhi-  
bidor en la secreciones gástricas evidenciado en grupos de  
ratas por la técnica descrita por H.G. Shay y Col. Las secre-  
ciones gástricas se recogen 4 horas después de la ligadura  
del piloro y la acidez total del jugo gástrico se determina  
15 por medio de un sistema radiomedidor de autopipetado deter-  
minándose el grado mediante sosa 0. 1 N hasta un pH de 8,45.

Los compuestos se han administrado por via intra pe-  
ritoneal en dosis que van de 10 a 100 mg/kg. Las dosis medias  
inhibidoras oscilan entre 20 y 40 mg/kg.

20 En las mismas condiciones la 1-[ (N-2-etilpirrolidinil)  
acetil ] 2-metoxi-5-sulfamoil anilina, tomada como substan-  
cia de referencia, no tiene efecto a dosis de 30 mg/kg. Además  
la metoclopramida está desprovista de cualquier efecto en las  
secreciones gástricas.

25 EJEMPLO X

Comprimidos de 50 mg de [ (N-2-metilpiperidil) acetil-  
amino ] 2-metoxi-4-amino-5-clorobenceno,

1-[ (N-2-metilpiperidil) acetilamino ] 2-metoxi-4-amino  
5-clorobenceno 500 g  
30 Almidón de maiz 225 g

1	Etilcelulosa	5 g
	Carbonato cálcico	200 g
	Estearato magnésico	25 g
	Talco	25 g
5	Silice coloidal	20 g

para 10.000 comprimidos que pesan aproximadamente 100 mg.

EJEMPLO XI

Comprimidos de 30 mg de 1-[ (N-2-etilpirrolidinil) acetilamino ] 2-metoxi-4-amino-5-clorobenceno.

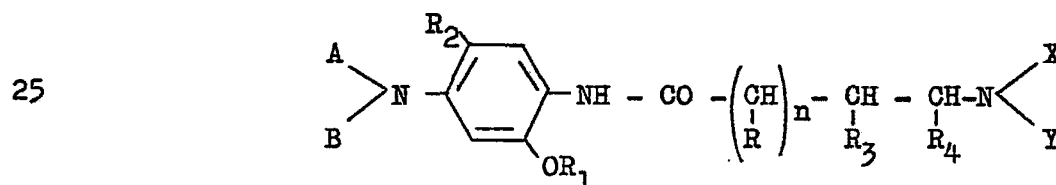
10	1-[ (N-2-etilpirrolidinil) acetilamino ] 2-metoxi-4-amino-5-clorobenceno	300 g
	Fosfato de magnesio	430 g
	Talco	1200 g
	Etilcelulosa	50 g
15	Metilcelulosa	25 g

para 10.000 comprimidos que pesan 200 mg aproximadamente.

NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, con domicilio en Francia, lo especificado en las

siguientes reivindicaciones:  
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas alcoxi anilidas de fórmula general I:



en donde n representa un número entero que varía de cero a tres.

R representa hidrógeno o un alcoilo inferior.

30 R<sub>1</sub> representa un radical alcoilo inferior, un radical alqueno inferior o un radical fenilo alcoilo inferior.

R<sub>2</sub> representa un radical alcoxi inferior, un átomo

1 de halógeno, un radical alcoiltio, un radical ciano o un radical trifluormetoxi.

5  $R_3$  representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior o forma con X una cadena alcoileno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono que puede estar interrumpida por uno o dos heteroátomos y, en éste caso, Y representa un radical alcoilo inferior y  $R_4$  representa hidrógeno o un radical alcoilo inferior.

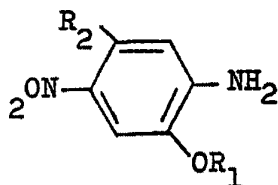
10  $R_4$  representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior o forma con X una cadena alcoileno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, eventualmente interrumpida por uno o dos heteroátomos y en este caso Y representa un radical alcoilo inferior.

15 X e Y, idénticos o diferentes, representan un radical alcoilo inferior o forman juntos con el átomo de nitrógeno, al cual están unidos, una estructura heterocíclica saturada, eventualmente interrumpida por uno o dos heteroátomos, y que incluye de 3 a 7 enlaces.

20 A y B representan, simultánea o distintamente, hidrógeno, un alcoilo inferior, un radical acilo derivado de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, o bien representan, cada uno, un átomo de oxígeno o incluso forman juntos una cadena alcoileno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono,

caracterizado porque se condensa una orto-alcoxi anilina de fórmula general II:

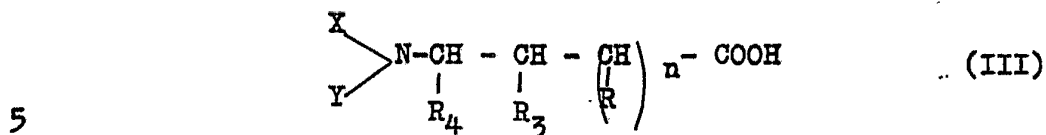
25



(II)

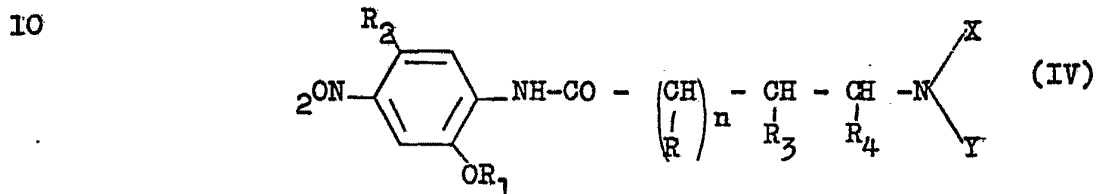
30 en donde los substituyentes  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado dado anteriormente,

1 con un ácido aminoalcooilcarboxílico de fórmula general III o  
 uno de sus derivados funcionales:



en donde la definición de los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X, Y y n permanece inalterada,

para formar una anilida de fórmula general IV:

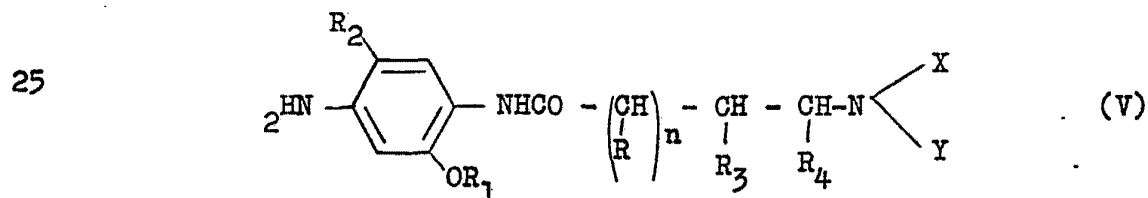


15 en donde los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X, Y y n tienen el significado dado anteriormente,

de los cuales se puede:

20 - cuando  $R_2$  representa un halógeno, intercambiar éste con un radical ciano, alcoiltio o trifluormetoxi mediante reacción con un cianuro de metal alcalino o de metal pesado, un mercaptido de metal alcalino o un alcoholato de metal alcalino

y/o, si se desea, reducir el grupo nitro por un reductor metálico o un hidruro mixto para formar la amina correspondiente de fórmula general V:



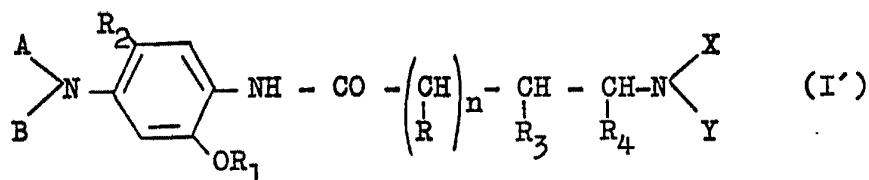
en donde el significado de los sustituyentes permanece inalterado,

30 que se puede, llegado el caso, alcoilar y/o acilar

1 para formar un compuesto de fórmula general I en donde A y/o  
B representan un radical alcoilo inferior o un radical acilo.

2a.- Procedimiento para la preparación de nuevas  
alcoxi anilidas de fórmula general I':

5



10

en donde n representa un número entero que varía de  
cero a tres.

R representa hidrógeno o un alcoilo inferior,

R<sub>1</sub> representa un radical alcoilo inferior, un radical  
alquenilo inferior o un radical fenilo alcoilo inferior,

15

R<sub>2</sub> representa un radical alcoxi inferior o un átomo  
de halógeno,

20

R<sub>3</sub> representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior  
o forma con X una cadena alcoileno que tiene de 2 a 4 átomos  
de carbono que puede estar interrumpida por uno o dos hetero-  
átomos y, en este caso, Y representa un radical alcoilo infe-  
rior y R<sub>4</sub> representa hidrógeno o un radical alcoilo inferior.

25

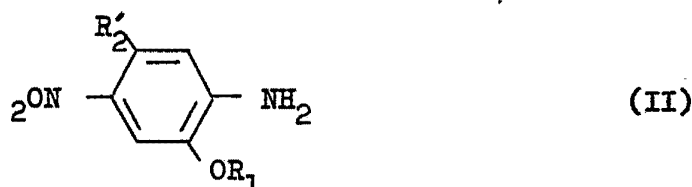
R<sub>4</sub> representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior  
o forma con X una cadena alcoileno que tiene de 2 a 4 átomos  
de carbono, eventualmente interrumpida por uno o dos hetero-  
átomos y, en este caso, Y representa un radical alcoilo infe-  
rior.

30

X e Y, idénticos o diferentes, representan un radical  
alcoilo inferior o forman juntos con el átomo de nitrógeno al  
cual están ligados una estructura heterocíclica saturada, even-  
tualmente interrumpida por uno o dos heteroátomos, y que  
incluye de 3 a 7 enlaces.

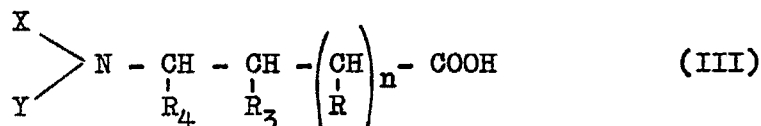
1 A y B representan simultánea o distintamente hidróge-  
 no, un alcoilo inferior, un radical acilo derivado de un ácido  
 orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, o  
 5 forman juntos una cadena alcoileno que tiene de 2 a 6 átomos  
 de carbono, eventualmente interrumpida por uno o dos hetero-  
 átomos  
 en forma libre o salificada,  
 caracterizado porque se condensa una orto-alcoxi anilina de  
 fórmula general II:

10



en donde los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  tienen el signifi-  
 ficado dado anteriormente,

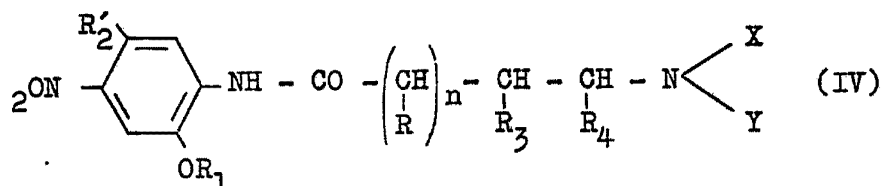
con un ácido aminoalcoilcarboxílico de fórmula III  
 15 o uno de sus derivados funcionales:



en donde la definición de los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_3$ ,  
 $R_4$ , X, Y y n permanece inalterada,

20

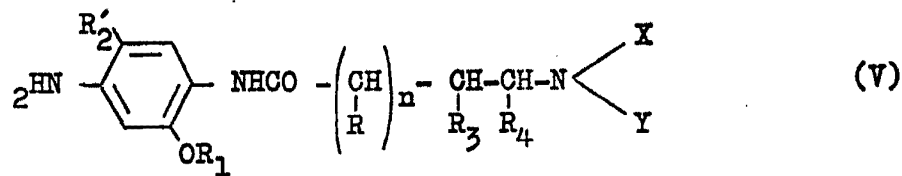
para formar una anilida de fórmula general IV:



en donde los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X, Y y n  
 25 tienen el significado dado anteriormente,

y, si se desea, reducir el grupo nitro mediante un

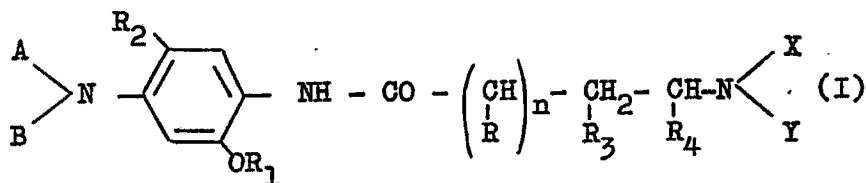
1 reductor metálico o un hidruro mixto para formar la amina co-  
 rrespondiente de fórmula general V:



5 en donde la definición de los sustituyentes permane-  
 ce inalterada,

que se puede, llegado el caso, alcoilar y/o acilar  
 para formar un compuesto de fórmula general I en donde A y/o B  
 representan un radical alcoilo inferior o un radical acilo.

10 3a.- Procedimiento para la preparación de nuevas  
 alcoxi anilidas de fórmula general I:



15 en donde X e Y son distintas o simultáneamente un  
 radical alcoilo inferior o forman juntos una cadena alcoileno  
 que tiene de 2 a 6 átomos de carbono pudiendo, además, incluir  
 otro heteroátomo seleccionado entre el grupo constituido por  
 nitrógeno, azufre y oxígeno.

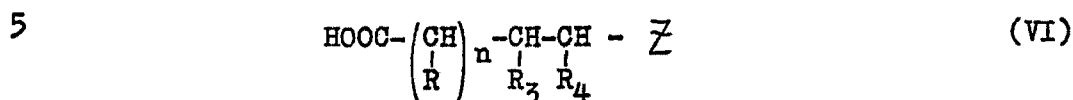
20  $R_3$  y  $R_4$  representan simultánea o distintamente hidró-  
 geno o un radical alcoilo inferior, y los sustituyentes  $R_1$ ,  
 $R_2$ , A, B, R y n mantienen los significados dados anteriormente,  
 caracterizado porque se condensa sobre una orto-alcoxi  
 anilina de fórmula general II:



25

1                    en donde los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  tienen el signi-  
ficado dado anteriormente,

                  un ácido alcoilcarboxílico  $\omega$ -sustituido de fórmula  
general VI:



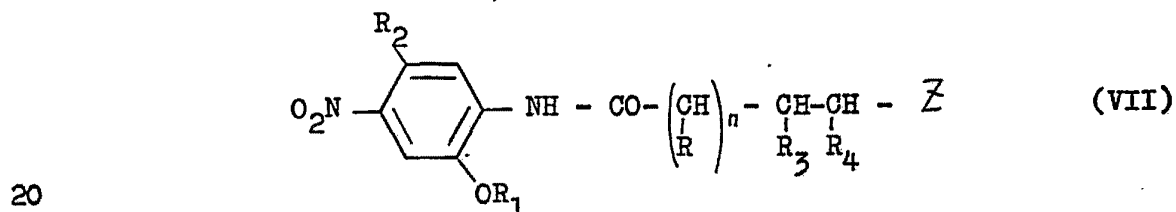
                  en donde R es hidrógeno o un radical alcoilo inferior,  
n es un número entero de 0 a 3,

10                     $R_3$  es hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

$R_4$  es hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

                  y Z es un sustituyente fácilmente desprendible selec-  
cionado entre un radical arilsulfoniloxi, alcoilsulfoniloxi,  
un halógeno y un radical trialcoilsililoxi,

15                    o uno de sus derivados funcionales, para obtener una  
anilida sustituida que responde a la fórmula general VII:



                  en donde la definición de los sustituyentes permane-  
ce inalterada,

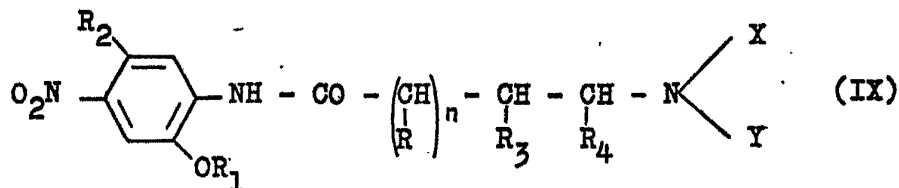
                  que se hace reaccionar con un derivado aminado de fór-  
mula general VIII:



                  en donde X e Y mantienen los significados dados anteriormente,  
y se obtiene una anilida de fórmula general IX:

30

1

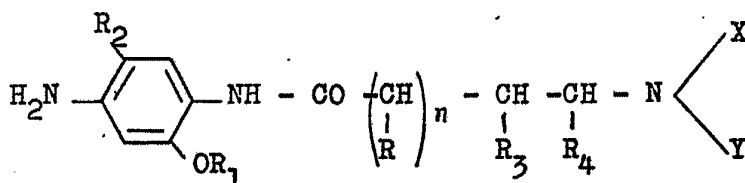


5

en donde la definición de los substituyentes permanece inalterada,

que se puede eventualmente reducir en el derivado aminado correspondiente por medio de un agente reductor metálico o de un hidruro mixto de metal alcalino y se aísla un compuesto de fórmula general:

10



15

en donde la definición de los substituyentes permanece inalterada,

y, si se desea, se salifica este mediante adición de un ácido mineral u orgánico o se desdobla cuando la cadena aminoalcoilcarboxilica comprende por lo menos un átomo de carbono asimétrico o se somete a una acilación y/o a una alcoilación.

20

#### 49.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ALCOXI ANILIDAS"

25

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

Madrid, 14 de Marzo de 1.975

P.A. de SCIENCE UNION ET CIE.,  
SOCIETE FRANÇAISE DE RECHERCHE MEDICALE

30

Victor Gil Vega

