

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 SET. 1977

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NUMERO	16 A1
	21 453927	
22	FECHA DE PRESENTACION	

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
75 36 918	3 de Diciembre de 1.975	FRANCIA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVAS DIFENILACETAMIDAS"

71 SOLICITANTE (S)
SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
14, Rue du Val d'Or, SURESNES (Francia)

72 INVENTOR (ES)
D. Michel VINCENT; D. Georges REMOND; D. Michel LAUBIE y D. Jean-Claude POIGNANT

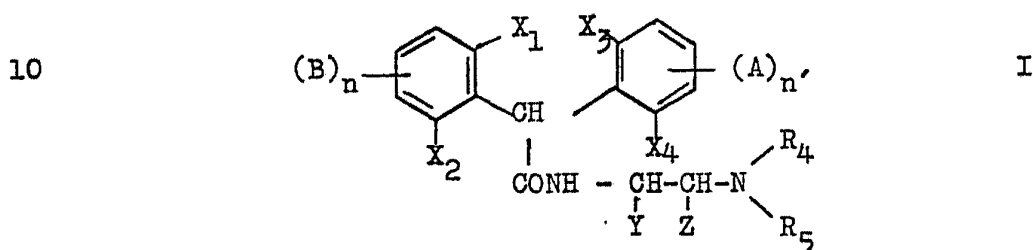
73 TITULAR (ES)
el solicitante

74 REPRESENTANTE
VICTOR GIL VEGA

1 La presente solicitud de patente tiene por objeto nuevas difenilacetamidas.

Esta solicitud tiene más particularmente por objeto nuevas difenilacetamidas sustituidas en nitrógeno amídico por una cadena aminoalcoileno.

La presente solicitud se refiere específicamente a un procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula general I :



en donde:

15 - X_1 y X_3 representan simultánea o distintamente, un radical alcoilo inferior, un radical alcoxi inferior o un radical alcóiltio inferior,

- X_2 y X_4 representan simultánea o distintamente hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

20 - A y B representan, simultánea o distintamente, un halógeno, un alcoilo inferior o un radical alcoxi inferior,

- n y n' son números enteros que varían de 0 a 3,

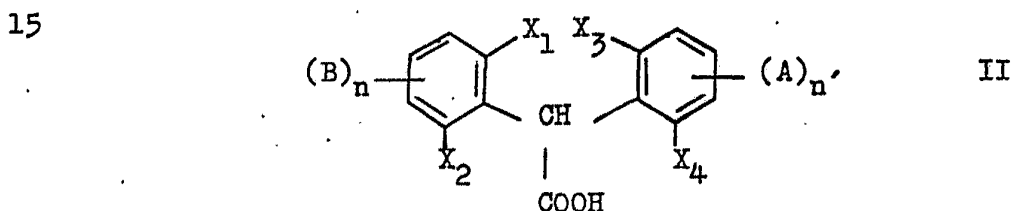
25 - Y y Z, simultánea o distintamente, son hidrógeno, un radical alcoilo inferior de cadena recta o ramifica

1 da, o formen una cadena alcoileno con R_4 que tiene de 4 a 6 átomos de carbono,

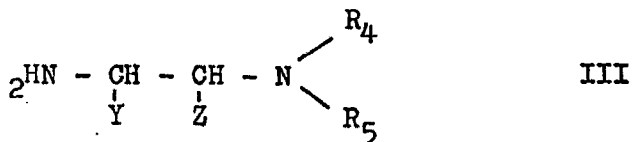
χ - R_4 representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior, un radical alquenilo inferior o un radical bencilo,

5 - R_5 representa un radical alcoilo inferior, alquenilo inferior, aralcoilo inferior,

- o bien R_4 y R_5 forman juntos una cadena alcoileno que tiene 4 o 5 eslabones, en la cual un grupo metile no puede sustituirse por un grupo imino $\text{>N} - R$ en el cual
 10 R es hidrógeno, un alcoilo inferior, un aciloxi alcoilo inferior o un alcoxí alcoilo inferior o un hidroxí alcoilo inferior, χ caracterizado porque se condensa un ácido di-aril acético de fórmula general II:



en donde la definición de los sustituyentes A, B,
 20 X_1 , X_2 , X_4 , n y n' permanece inalterada,
 o un derivado funcional de este, con una etilendiamina de fórmula general III



1 en donde los sustituyentes Y, Z, R₄ y R₅ tienen
el significado dado anteriormente,
para obtener una diarilacetamida de fórmula general I que
se puede, llegado el caso, salificar mediante adición de
5 un ácido mineral u orgánico, o cuando la molécula lleva un
átomo de carbono asimétrico, escindirse en sus isómeros
ópticos mediante salificación con ayuda de un ácido ópti-
camente activo, o sea cuando R₄ representa un radical ben-
cilo, someterlo a una desbencilación por hidrogenólisis
10 o acidólisis para obtener un compuesto de fórmula general
I en donde R₄ representa hidrógeno.

El procedimiento de obtención de los compuestos
de fórmula general I puede también caracterizarse por los
modos de realización siguientes:

15 1. La condensación entre el ácido diarilacético
de fórmula general II y la etilendiamina de fórmula III se
realiza en presencia de un agente activante del carboxilo,
como por ejemplo, una carbodiimida, el etoxiacetileno o un
alcoilisonitrilo.

20 2. El derivado funcional del ácido diarilacético
de fórmula general II es preferentemente un éster alcoilo
o arilo, un halogenuro, un anhídrido simétrico o mixto o
una azida.

25 3. La condensación de la etilendiamina de fórmu-
la general III con el derivado funcional del ácido diaril

1 acético II se realiza en presencia o en ausencia de una
base pirídica o de una amina terciaria como por ejemplo,
una triálcoilamina o una arildialcoilamina.

4. La hidrogenólisis de los compuestos de fórmula
5 la general I para los cuales R_4 es un radical bencilo, se
realiza en presencia de un catalizador de la familia
del platino como por ejemplo, el paladio o el platino.

5. Cuando los sustituyentes R_4 y R_5 forman juntos
una cadena alcoileno interrumpida por un grupo imino >N-R
10 en donde R es hidrógeno, el grupo imino puede hidroxialcoi-
larse mediante acción de una halohidrina o de un haloepóxi-
do como la epiclorhidrina y luego apertura del ciclo oxi-
rano o por acción de un epóxido como por ejemplo el óxido
de etileno o el óxido de propileno.

15 6. Cuando los sustituyentes R_4 y R_5 forman juntos
una cadena alcoileno interrumpida por un grupo imino >N-R
en el cual R es un radical hidroxialcoilo inferior, el com-
puesto correspondiente puede acilarse por medio de un de-
rivado funcional de un ácido orgánico de bajo peso molecu-
20 lar, o alcoilado por acción de un agente de alcoilación
tal como una halogenuro o un sulfato de alcoilo inferior
en presencia de un agente básico.

Entre los ácidos ópticamente activos utilizados para
desdoblamiento, se pueden citar como ácidos carboxílicos,
25 el ácido dibenzoiltátrico o el ácido d-camfórico, como

1 ácido sulfónico el ácido d-camfosulfónico y como ácido fosfórico, el ácido 1-glucosafosfórico o el ácido 1,6-glucosa difosfórico.

5 Igualmente es posible utilizar como producto de partida una etilendiamina de fórmula III previamente desdobrada de tal modo que el compuesto de fórmula general I se obtiene bajo una forma ópticamente activa.

Entre los ácidos utilizados para salificar los compuestos de fórmula general I, se podrán citar como ácido mineral, el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico; como ácido orgánico, el ácido acético, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido 5-tiazolocarboxílico, el ácido 5-pirrolidinonacarboxílico, el ácido tártrico, el ácido piruvico, el ácido bencenosulfónico o el ácido pameico.

15 Los compuestos de la invención tienen unas propiedades farmacológicas interesantes. En particular, manifiestan una acción anticonvulsiva y una acción anti-agresividad. Los compuestos son poco tóxicos y en dosis no tóxicas, son muy poco neuro-depresores.

20 Por ello encuentran un empleo en terapéutica particularmente como medicamento anti-epiléptico en el tratamiento de esta enfermedad.

A este efecto, se utilizan en forma de composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo por lo menos un compuesto de fórmula general I en asocia-

1 ción con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamen
te aceptable. Además, las composiciones farmacéuticas pue-
den incluir otro principio activo de acción similar o si-
nergística o complementaria, como por ejemplo, el fenobar-
5 bital, la trimetadiona o la fenacetilurea.

Entre las composiciones farmacéuticas, se podrán
citar más particularmente las que son adecuadas para la ad-
ministración por vía parenteral, bucal, sublingüal o rec-
tal, como por ejemplo los comprimidos revestidos o no, las
10 grageas, las píldoras, las suspensiones bebibles, los ja-
rabes o los gránulos; los solutos inyectables presentados
en ampollas, frascos de dosis múltiples, jeringas auto-in-
yectables o cápsulas; los comprimidos sublingüales; los
supositorios.

15 La posología puede variar ampliamente en función
de la edad y del peso del paciente, de la vía de adminis-
tración y de la indicación terapéutica. La misma oscila
principalmente entre los 100 y 500 mg por unidad de toma
y entre 200 mg y 1500 mg por día.

20 Las formas farmacéuticas utilizadas pueden prepa-
rarse fácilmente de acuerdo con las técnicas habituales de
la farmacotécnica.

Con miras a la realización de composiciones farma-
céuticas, los compuestos de fórmula general I o una de sus
25 sales se adicionarán con uno o varios excipientes inertes

1 como el talco, el estearato de magnesia, la lactosa, el man
nitrol, el carbonato de calcio, la sílice coloidal, el óxi-
do de titanio para las formas sólidas, el agua o una solu-
ción salina para las formas líquidas, la manteca de cacao
5 o los estearatos de polietilenglicol para los supositorios.

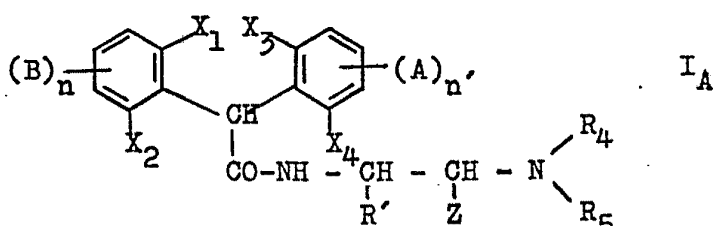
Igualmente, se podrán añadir diluyentes, emulsio-
nantes como los Tween y los Span, agentes ligantes como la
metilcelulosa, la etilcelulosa, la carboximetilcelulosa o
la hidroxipropilcelulosa, agentes espesadores o gelifican-
tes como una poliacrilamida o un alginato de metal alcalino.
10

Según las necesidades terapéuticas y la forma de
administración, la concentración de principio activo se en-
contrará comprendida entre el 10 y el 90% de la unidad to-
mada.

15 Entre los compuestos de fórmula general I obteni-
dos por el procedimiento de la invención, se podrán distin-
guir más particularmente:

- los compuestos de fórmula general I_A :

20

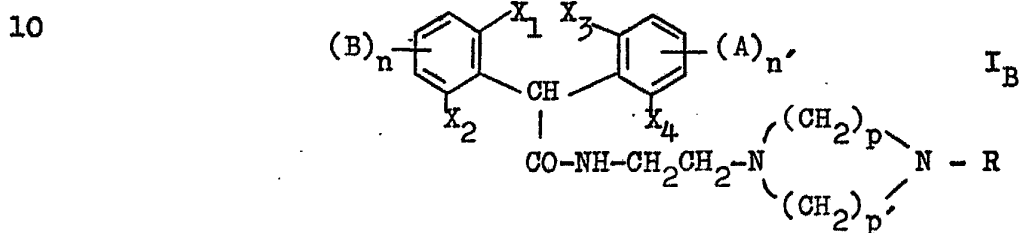


25

en donde A, B, X₁, X₂, X₃, X₄, n y n' tienen el
significado dado anteriormente,

- 1 R' es un radical alcoilo inferior,
 Z representa hidrógeno, un radical alcoilo infe-
 rior o forma con R₄ una cadena alcoileno que tiene de 4 a
 6 átomos de carbono,
 5 R₄ y R₅ representan un radical alcoilo inferior
 o forman juntos una cadena alcoileno que tiene 4 o 5 esla-
 bones;

- los compuestos de fórmula I_B :

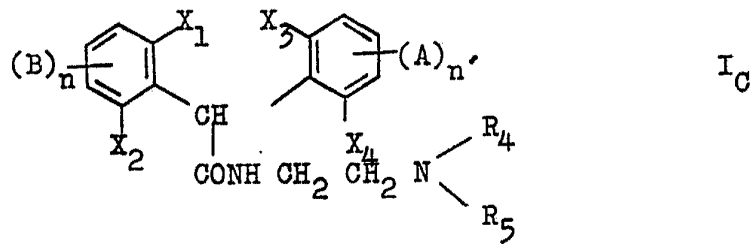


en donde:

- 15 A, B, X₁, X₂, X₃, X₄, n y n' tienen el significa-
 do dado anteriormente,
 p y p', idénticos o diferentes, representan un
 total de 3 o 4, y R representa hidrógeno, un radical alcoi-
 lo inferior, un radical hidroxialcoilo inferior, un radical
 20 aciloxi alcoilo inferior o un radical alcoxi alcoilo infe-
 rior;

- los compuestos de fórmula I_C :

1



5

en donde A, B, X₁, X₂, X₃, X₄, n y n' tienen el significado dado anteriormente,

R₄ y R₅ son radicales alcoilo inferior idénticos o diferentes.

10

A título de compuestos actualmente preferidos obtenidos por el procedimiento de la invención, se pueden citar :

15

- la dl N-(2-dimetilaminopropil) α-(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetamida y su metanosulfonato.

- la N-[2-(1-piperidino)etil] α-(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetamida y su metanosulfonato.

- la N-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil] α-(2,5-2',6'-tetrametildifenil)acetamida y su metanosulfonato.

20

- la N-[4-β-hidroxietyl-1-piperazinil)etil] α-(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetamida y su metanosulfonato.

- la N-(2-dietilaminoetil) α-(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetamida y su metanosulfonato.

25

En cuanto a la invención se refiere, el término alcoilo inferior designa un radical hidrocarbonado saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono de cadena recta o

1 ramificada. Tales radicales son por ejemplo, el radical me-
tilo, etilo, isopropilo, terbutilo, secbutilo, neopentilo y
n hexilo.

5 El término alqueniilo inferior designa un radical
hidrocarbonado que tiene uno o varios dobles enlaces, que
comprende de 2 a 10 átomos de carbono como por ejemplo ali-
lo, metilalilo, dimetilalilo, isopentenilo, butenilo, 1,4-
butadienilo y trialilmetilo.

10 Cuando R_4 y R_5 representan juntos un resto alcoi-
leno, forman con el átomo de nitrógeno un heterociclo nitro-
genado que tiene 5 o 6 eslabones como por ejemplo, la pirro-
lidina o piperidina. Cuando incluyen, además, un grupo imi-
no, pueden formar un ciclo pirazolina o piperazina. Estos
heterociclos pueden, además, sustituirse por uno o varios
15 radicales alcoilo inferior.

El término arilo designa un núcleo bencénico no
sustituido o sustituido por uno o varios sustituyentes se-
leccionados entre el grupo constituido por los halógenos,
un radical alcoxi inferior, trifluormetilo, alcoiltio, al-
20 coilendioxi, hidroxilo o alcoilo inferior, como por ejemplo,
3,4-dimetoxifenil, 2,4-diclorofenil, m.trifluormetilfenil,
3,4,5,-trimetoxifenil, 2,6-dimetilfenil, 3,5-dimetoxi 4-hi-
droxifenil.

El término aril (alcoilo inferior) está definido
25 del mismo modo. Por ejemplo incluye, los radicales 3,4-

1 dimetoxibencilo, m.trifluormetilbencilo, α -metilbencilo, feniletilo, fenilpropilo, β -metilfeniletilo, p.clorobencilo, metilendioxibencilo, y bencilo.

5 Entre los ácidos utilizados para esterificar los compuestos de fórmula general I, cuando R_4 y R_5 representan juntos una cadena alcoileno interrumpida por un grupo >N-R en el cual R es un radical hidroxil alcoilo, se podrán citar el ácido acético, el ácido butírico, el ácido di-(n.propil) acético, el ácido benzoico, el ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, el ácido o.carboetoxisiringoico, el ácido nicotínico, el ácido esteroilglicólico, el ácido naftalensulfónico, el ácido embónico o el ácido n.propiltiazol 5-carboxílico.

15 Los ácidos diarilacéticos de fórmula general II se obtienen de acuerdo con el procedimiento de la patente francesa 2.221.144. Las etilendiaminas de fórmula general III son productos ya descritos en la literatura. Pueden obtenerse fácilmente por condensación de la N-(β -bromoetil)ftalimida con una amina secundaria o primaria, lineal o cíclica y luego hidrazinolisis de la N-(β -aminoetil)ftalimida formada.

20 Los ejemplos siguientes ilustran la invención, no limitándola en modo alguno.

EJEMPLO 1

25 N-[N'-etil-2-pirrolidinil)metil] α -(2,6-2',6'-tetrametildifenil) acetamida.

1 En un matraz de tres bocas sobremontado por un a-
gitador mecánico, se hacen fluir 3,8 g de 1-etil-2-aminome-
tilpirrolidina y luego 4,2 ml de trietilamina y 25 ml de
éter. La mezcla se enfría a 10° aproximadamente y se añade
5 progresivamente una solución de 8,6 g de cloruro de (2,6-
2', 6'-tetrametildifenil)acetilo en 25 ml de éter manteni-
do la temperatura del medio a 10-15° y continuando la agi-
tación.

Una vez terminada la adición, se deja que vuelva
10 a la temperatura ambiente y se continua la agitación duran-
te dos horas.

Seguidamente se toma la suspensión formada duran-
te la reacción mediante 100 ml de una solución de 2 N de
sosa. Después de agitación, se separa la fase etérea y se
15 agota en dos tomas la fase acuosa mediante éter. Se juntan
las fases etéreas, se lavan con agua, se secan sobre sulfa-
to de magnesio, se filtran y luego se evaporan a sequedad
a vacío. Se recoge así un residuo seco, cristalizado, que
pesa 10,4 g. El producto bruto se purifica por recristali-
20 zación del ciclohexano. La N-[N'-etil-2-pirrolidinil]me-
til- α -(2,6-2', 6'-tetrametildifenil)acetamida funde a
118°. Es soluble en un exceso de ácido clorhídrico diluido.
Por evaporación, se obtiene el clorhidrato.

ANALISIS para C₂₅ H₃₄ N₂O = 378,56

1	C	H	N %
Calculado	79,32	9,05	7,40
Encontrado	79,09	9,11	7,43

EJEMPLO 2

5 dl N-[2-(dimetilamino)propil] α -(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetamida.

Operando del mismo modo que en el ejemplo 1, partiendo de 3,05 g de dl 2-dimetilaminopropilamina, se obtienen después de recristalización del éter de petróleo 6,6 g de producto puro que funde a 100°. El rendimiento es pues del 70%.

El producto es soluble en ácido metanosulfónico acuoso que da lugar al metanosulfonato.

ANALISIS para $C_{23}H_{32}N_2O = 352,51$

15	C	H	N %
Calculado	78,37	9,15	7,95
Encontrado	78,40	8,90	7,95

EJEMPLO 3

20 N-(2-dietilaminoetil) α -(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetamida.

Operando de acuerdo con el modo operatorio del ejemplo 1, partiendo de 3,48 g de N,N dietiletilendiamina, se obtienen 9,2 g de producto bruto que funde a 100° aproximadamente.

25 Después de la recristalización del pentano, se

1 aislan 8,90 g de N-(2-dietilaminoetil) α -(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetamida que funde a 103°. El rendimiento es pues del 82%.

ANALISIS para C₂₄ H₃₄ N₂O = 366,55

5

	C	H	N %
Calculado	78,64	9,35	7,64
Encontrado	78,25	9,26	7,63

La N-(2-dietilaminoetil) α -(2,6-2',6'-tetrametil-
10 difenil) acetamida es soluble en la cantidad estequiométrica de ácido metanosulfónico en solución acuosa. Por evaporación a sequedad, se aísla el metanosulfonato.

EJEMPLO 4

N-[2-(1-piperidino)etil] α -(2,6-2',6'-tetrametildifenil) acetamida.

15 Operando de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, partiendo de 2,3 g de N-(2-aminoetil)piperidina, se obtienen 6,6 g de producto bruto micro-cristalino. Por recristalización del éter de petróleo mediante calor y frío, se obtienen 3,6 g de producto puro que funde a 107°.

20 ANALISIS para C₂₅ H₃₄ N₂O = 378,56

	C	H	N %
Calculado	79,32	9,05	7,40
Encontrado	79,36	9,04	7,37

25 El producto es soluble en una solución acuosa de ácido metanosulfónico. Por evaporación, se obtiene el meta

1 nosulfonato.

EJEMPLO 5

N-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil] α -(2,6-2',6'-tetrametil-difenil)acetamida.

5 Operando como en el ejemplo 1, partiendo de 7,45 g de cloruro de ácido α -(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetilo y de 3,7 g de N-metil-N'- β -aminoetilpiperazina, se obtienen después de recristalización del ciclohexano 3,1 g de producto puro que funde a 114^o. El rendimiento es pues del
10 30%.

ANALISIS para C₂₅ H₃₅ N₃ O₄ = 393,58

	C	H	N %
Calculado	76,29	8,96	10,68
Encontrado	76,05	9,14	10,54

15 El producto es soluble en una solución acuosa de ácido metanosulfónico dando lugar al metanosulfonato.

EJEMPLO 6

N-[4-(2-hidroxietil)1-piperazinil]etil α -(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetamida.

20 Operando como en el Ejemplo 1, partiendo de 6,15 g de cloruro de ácido α -(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetilo y de 3,4 g de 4-(β -hidroxietil) 1-(β -aminoetil)piperazina, se obtienen después de recristalización del acetato de isopropilo 4,7 g de producto puro que funde a 138-139^o o sea
25 un rendimiento del 51,5%.

1 ANALISIS para $C_{26} H_{37} N_3 O_2 = 423,6$

	C	H	N %
Calculado	73,72	8,81	9,92
Encontrado	73,55	8,61	9,72

5 El producto es soluble en ácido metanosulfónico diluido. Después de la evaporación se aisla el metanosulfonato correspondiente. Por la acción del yoduro de metilo en presencia de óxido de plata sobre la N-[4-(2-hidroxietil)1-piperazinil]etil α -(2,6-2',6'-tetrametildifenil) acetamida, se obtiene la N-[4-(2-metoxietil)1-piperazinil]etil α -(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetamida.

10

Por acción del anhídrido acético en presencia de piridina sobre la N-[4-(2-hidroxietil)1-piperazinil]etil α -(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetamida, se obtiene el N-[4-(2-acetoxietil)1-piperazinil]etil α -(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetamida.

15

Del mismo modo, partiendo del ácido bis-(2,4-diterbutil-6-metil)difenil acético descrito por O. Akkerman, Rev. Trav. Chim. Pays Bas 86 1018 (1967) y de la 4-(β -hidroxietil)-1-(β -aminoetil)piperazina, se obtiene la N-[4-(2-hidroxietil)1-piperazinil]etil α -(2,4-2',4'-tetra-terbutil-6,6'-dimetil)difenilacetamida.

20

EJEMPLO 7

Estudio farmacológico de los compuestos de acuerdo con el invento.

25

1 a) Toxicidad aguda

La dosis letal media de los compuestos de fórmula general I ha sido determinada sobre lotes de 10 ratones machos, de la variedad CD, por administración intraperitoneal de dosis crecientes. Los animales se mantuvieron en observación durante 8 días y se contaron los muertos. La dosis letal media está determinada gráficamente.

Según los productos, la dosis letal media oscila entre los 100 y 150 mg/kg por esta vía. En las dosis subletales, los animales presentan una disminución de la actividad motriz y del tono muscular. Con dosis tóxicas, los animales mueren con convulsiones.

b) Protección contra las convulsiones provocadas por el electrochoque.

Unos lotes de ratones se sometieron a la acción anticonvulsiva de un choque eléctrico causado por una corriente de 100 V/300 Hz, durante 110 ms. Una hora antes del ensayo todos los lotes, salvo uno, recibieron el compuesto a ensayar por vía intraperitoneal en suspensión en una solución acuosa de goma arábica.

Un lote testigo recibe solamente la solución de goma arábica a un volumen de 0,5 ml.

Las dosis administradas oscilaron de 12,5 mg a 70 mg/kg y una protección del 50% es obtenida según los productos entre 30 y 50 mg/kg.

1 c) Protección contra las convulsiones cuasadas por el pentametilentetrazol.

5 La inyección de pentametilentetrazol provoca un espasmo por extensión cuya inhibición constituye un modo de medición del efecto anticonvulsivo de los compuestos del invento. Los compuestos del invento se administran por via intraperitoneal a dosis que oscilan entre los 25 y los 75 mg/kg. El pentametilentetrazol en dosis de 100 mg/kg se inyecta por la misma via una hora después. Se determina el tiempo de estado latente y la disminución del porcentaje de convulsiones clónicas con relación a los animales tes- tigo.

El aumento del tiempo del estado latente osciló entre 25 y 175%.

15 d) Efecto inhibitor sobre la agresividad

Este ensayo fué realizado sobre ratones aislados o ratas macho aisladas habiendo experimentado previamente la ablación de los bulbos olfativos de acuerdo con el método descrito por L. Valzelli, Aggressive Behaviour 1969 p. 70-76, Excerpta Medica Foundation (Amsterdam), y el descri- to por P. Karli, M. Vergnes y F. Didiergeorges, Aggressive Behaviour 1969, p. 47-55.

25 Con dosis de 10 a 50 mg/kg en el ratón, por via intraperitoneal, los compuestos del invento disminuyen de un 20 a un 100% el número de ataques entre animales y la

1 señal de agresividad.

En la rata, las dosis de 25 mg/kg y 50 mg/kg, por
via intraperitoneal, reducen el número de animales muridos
del 100% aproximadamente (lotes testigos) al 40% aproxima-
5 mente.

Los términos en que está redactada esta memoria
deberán ser siempre tomados en sentido amplio. no limitativo.

10

15

20

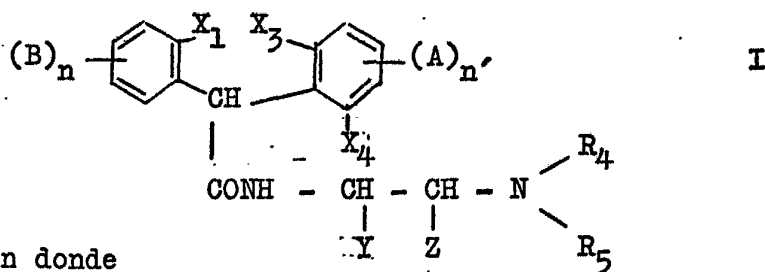
25

1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de obtención de nuevas difenil acetamidas, de fórmula general I:

5



10

en donde

- X_1 y X_3 representan simultánea o distintamente, un radical alcoilo inferior, un radical alcoxi inferior o un radical alcoiltio inferior.

15 - X_2 y X_4 simultánea o distintamente, representan hidrógeno o un radical alcoilo inferior.

- A y B representan simultánea o distintamente, un halógeno, un alcoilo inferior o un radical alcoxi inferior,

- n y n' son números enteros que varían de 0 a 3,

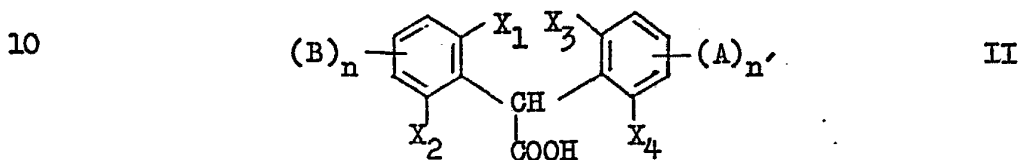
20 - Y y Z, simultánea o distintamente, son hidrógeno, un radical alcoilo inferior de cadena recta o ramificada, o forman con R_4 una cadena alcoileno,

- R_4 representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior, un radical alquenilo inferior o un radical bencilo,

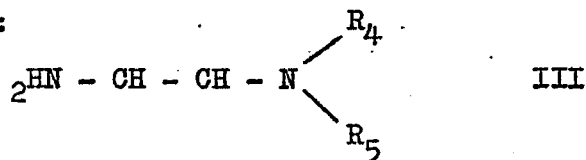
25 - R_5 representa un radical alcoilo inferior, alquenilo inferior, aralcoilo inferior.

1 - o bien R_4 y R_5 forman juntos una cadena alcoiloeno
 que tiene 4 o 5 eslabones, en la cual un grupo metilileno
 puede sustituirse por un grupo imino N - R en el cual R
 es hidrógeno, un alcoilo inferior, un aciloxi alcoilo in-
 5 ferior o un alcoxi alcoilo inferior o un hidroxil alcoilo
 inferior,

caracterizado porque se condensa un ácido diarilacético de
 fórmula general II:



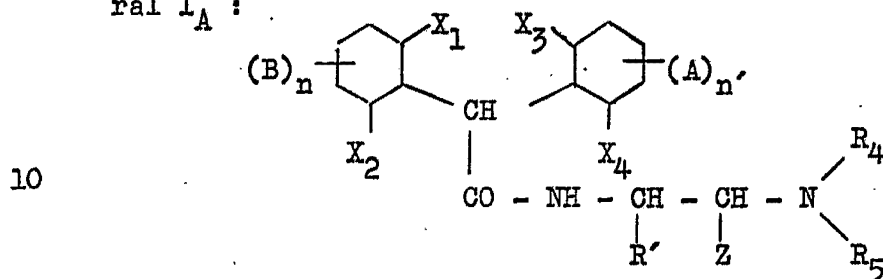
en donde la definición de los sustituyentes A, B, X_1 ,
 X_2 , X_3 , X_4 , n y n' permanece inalterada,
 15 o un derivado funcional de éste, con una etilendiamina de
 fórmula general III:



en donde los sustituyentes Y, Z, R_4 y R_5 tienen el
 20 significado dado anteriormente,
 para obtener una diarilacetamida de fórmula general I que
 se puede, llegado el caso, salificar por adición de un áci-
 do mineral u orgánico, o cuando la molécula comprende un
 átomo de carbono asimétrico, escindirse en sus isómeros
 25 ópticos por salificación con ayuda de un ácido ópticamente

1 activo, o cuando R_4 representa un radical bencilo, someterlo a una desbencilación por hidrogenólisis o por acidólisis, para obtener un compuesto de fórmula general I en donde R_4 representa hidrógeno.

5 2. Un procedimiento de obtención de los compuestos según la reivindicación 1, que responden a la fórmula general I_A :



en donde A, B, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n y n' tienen el significado dado anteriormente,

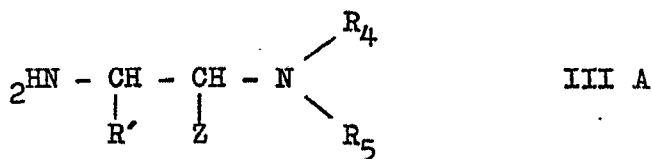
15 - R' es un radical alcoilo inferior

- Z representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior o forma con R_4 una cadena alcoileno que tiene de 4 a 6 átomos de carbono,

20 - R_4 y R_5 representan un radical alcoilo inferior o formán juntos una cadena alcoileno que tiene 4 o 5 eslabones,

caracterizado porque se condensa un ácido diarilacético de fórmula general II o uno de sus derivados funcionales con una etilendiamina de fórmula general III_A :

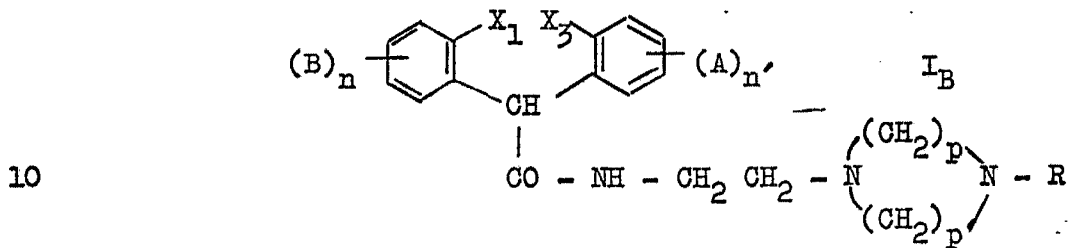
25



1 en donde los sustituyentes R', Z, R₄ y R₅, tienen los significados dados anteriormente,

y se obtiene el compuesto de fórmula general I_A deseado.

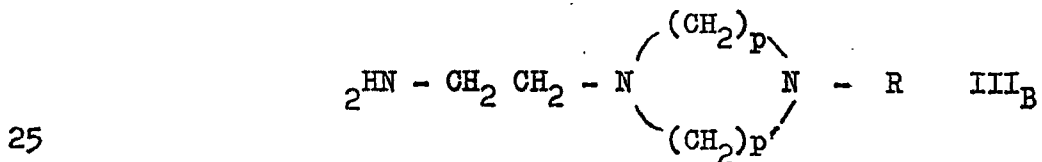
3. Un procedimiento de obtención de los compuestos
5 según la reivindicación 1, que responden a la fórmula general I_B :



en donde los sustituyentes A, B, X₁, X₂, X₃, X₄, n y n' tienen el significado dado anteriormente,

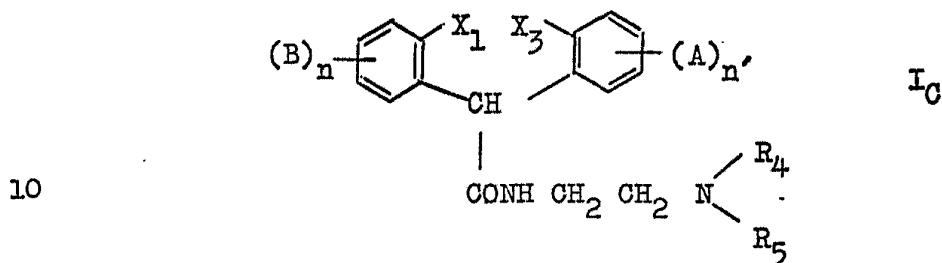
15 - p y p', idénticos o diferentes, representan un total de 3 o 4,

y R representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior, un radical hidroxialcoilo inferior, un radical aciloci alcoilo inferior o un radical alcoxi-alcoilo inferior, caracterizado porque se condensa un ácido diarilacético de
20 fórmula general II o uno de sus derivados funcionales, con una etilendiamina de fórmula general III_B :



1 en donde los sustituyentes p, p' y R tiene el significado
2 dado anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula
3 general I_B deseado.

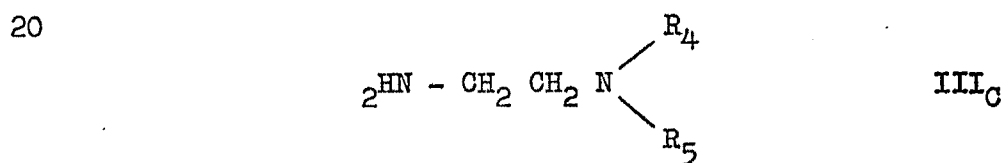
4. Un procedimiento según la reivindicación 1 para
5 la preparación de compuestos que responden a la fórmula
6 general I_C :



11 en donde A, B, X₁, X₂, X₃, X₄, n y n' tienen el sig-
12 nificado dado anteriormente,

13 y R₄ y R₅ son radicales alcoilo inferior idénticos
14 o diferentes.

15 caracterizado porque se condensa un ácido diarilacético de
16 fórmula general II o uno de sus derivados funcionales, con
17 una etilendiamina de fórmula general III_C :



21 en donde R₄ y R₅ son radicales alcoilo inferior idénticos
22 o diferentes,

23 para obtener el compuesto de fórmula general I_C deseado.

1 5. "UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVAS
DIFENILACETAMIDAS".-

5 Tal y como se deja descrito en la memoria prece-
dente que consta de veintiseis hojas foliadas y mecano-
grafiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 3 de Diciembre de 1.976

P.A. de Science Union et Cie.,
Société Française de
Recherche Medicale.

Victor Gil Vega:

