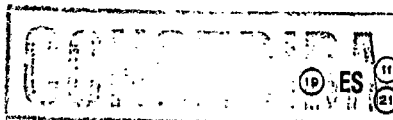




ESPAÑA



26 FEB 1976

458831

NUMERO

(10) A1

FECHA DE PRESENTACION

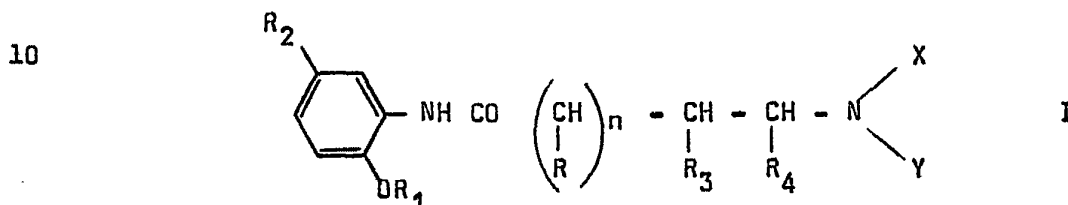
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
COMO DESGLOSE Y CON LA PRIORIDAD DE LA PATENTE ESPAÑOLA Nº 445.191, DEL 14.2.1976, QUE A SU VEZ TIENE PRIORIDAD DE LA PATENTE EN GRAN BRETAÑA Nº 6294/75, DEL 14.2.1975		
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D / A61K	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVAS ANILIDAD".		
(71) SOLICITANTE (S)		
Science Union et Cie., Société Française de Recherche Medicale		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
14, rue du Val d'Or, 92150 - SURESNES (Francia)		
(72) INVENTOR (ES)		
Charles MALLEN; Pierre ROGER, y Xavier PASCAUD		
(73) TITULAR (ES)		
Science Union et Cie., Société Française de Recherche Medicale		
(74) REPRESENTANTE		
VICTOR GIL VEGA		

Memoria Descriptiva

Esta invención tiene por objeto nuevas N-acil
lanilinas, procedimientos para prepararlas, así como las
composiciones farmacéuticas que las incluyen a título de
principio activo.

Esta invención tiene específicamente por ob
jeto un procedimiento de preparación de N-acilanilinas de
fórmula general I:



en donde n es un número entero que varía de
0 a 3,

- R representa hidrógeno o un radical alcoi
lo inferior,

- R₁ representa un radical alcoilo inferior,
un radical alquenilo inferior, un radical fenilalcoilo in
ferior o un radical cicloalcoilo inferior,

- R₂ es un radical de carácter electrofilo
seleccionado entre el grupo constituido por un radical cia
no, un radical trifluormetilo y un radical alcanilo infe
rior,

- R₃ representa hidrógeno o un radical alcoi
lo inferior,

- R₄ representa hidrógeno o un radical alcoi
lo inferior,

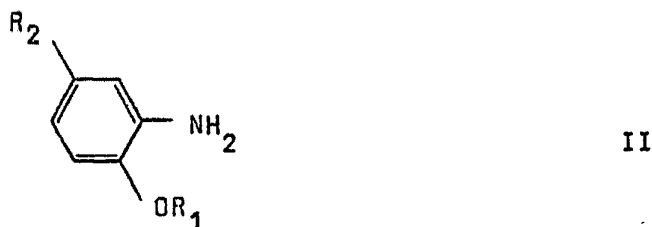
- X e Y, idénticos o diferentes uno del otro,
representa cada uno un radical alcoilo inferior o forman

juntos una cadena alcoileno eventualmente interrumpida por uno o dos heteroátomos, que tienen de 2 a 6 enlaces,

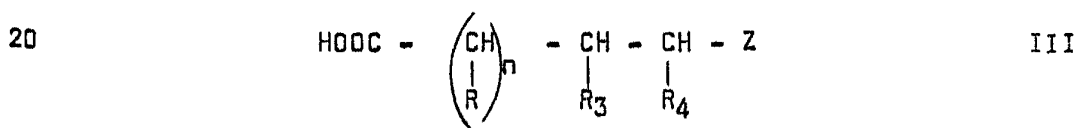
o bien X y R₃ forman juntos una cadena alcoi leno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono,

5 o bien X y R₄ forman juntos una cadena alcoi leno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, eventualmente interrumpida por uno o dos heteroátomos suplementarios,

y de sales de los compuestos de fórmula gene ral I con un ácido mineral u orgánico, preferentemente un ácido terapéuticamente compatible, caracterizado porque se
10 condensa una ortoalcoxianilina de fórmula general II:

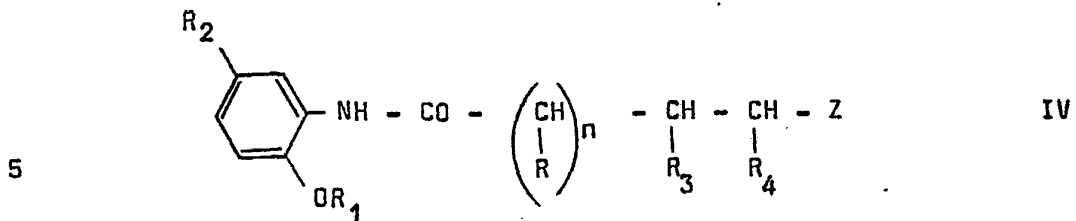


15 en donde R₁ y R₂ tienen el significado dado anteriormente, con un ácido alcoilcarboxílico ω-sustituido de fórmula ge neral III:



en donde R, R₃ y R₄ tienen el significado da do anteriormente, y

25 Z es un sustituyente que puede ser fácilmente escindido, seleccionado entre el grupo constituido por un radical arilsulfoniloxi, un radical alcoilsulfoniloxi infe rior, un halógeno o un radical trialcoilsililoxi; o bien un derivado funcional de éste, para formar una alco xianilida de fórmula general IV
30



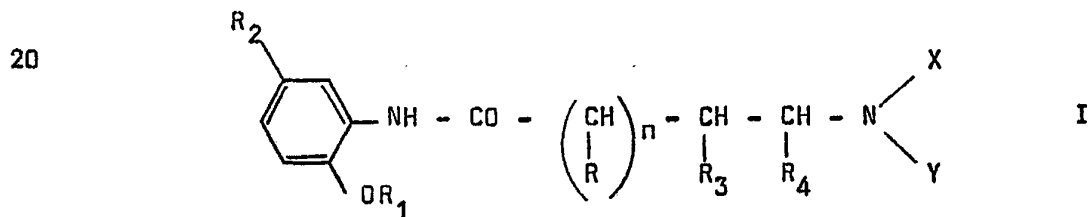
en donde la definición de los sustituyentes R, R₁, R₂, R₃, R₄, n y Z permanece inalterada, y se condensa éste último con un derivado animado de fórmula general V:

10



en donde X e Y representan cada uno un radical alcoilo inferior o forman juntos una cadena alcoileno eventualmente interrumpida por uno o dos heteroátomos y que tiene de 2 a 6 enlaces, para obtener un compuesto de fórmula general I:

15



en donde los sustituyentes R, R₁, R₂, R₃, R₄, n tienen el significado dado anteriormente, y

25

X e Y tienen los significados particulares dados anteriormente, que se puede, si se desea, salificar mediante adición de un ácido mineral u orgánico o desdoblar por salificación mediante un ácido ópticamente activo.

30 De un modo preferido, el sustituyente Z en -

los compuestos de fórmula general III es un átomo de halógeno como el flúor o el cloro en presencia o en ausencia de yoduro de metal alcalino. También puede ser un radical metanosulfoniloxi, un radical p-toluensulfoniloxi, o nafsulfoniloxi.

La reacción entre el compuesto de fórmula general III y la ortoalcoxianilina de fórmula general II se realiza en un disolvente inerte como, por ejemplo, un cloroalcano, acetonitrilo, nitrometano, una cetona alifática como la metiletilcetona o metilisobutilcetona o acetona, un éster lineal o cíclico como el éster isopropílico o el tetrahidrofurano, una base orgánica como la dimetilnilina, piridina o 4-dimetilaminopiridina, dimetilformamida, hexametilfosforamida o el dimetilsulfóxido.

El compuesto de fórmula general III puede encontrarse en forma ácida libre o salificada o en forma de derivado funcional como un halogenuro, éster de alcohol o arilo, el anhídrido o anhídrido mixto. De preferencia, el halogenuro se forma "in situ" por reacción en el disolvente de la reacción del ácido de fórmula III con un agente de halogenación tal como el cloruro de tionilo en un disolvente polar como por ejemplo, la hexametilfosforamida.

El derivado funcional puede ser igualmente un anhídrido mixto formado en el medio reaccional con un agente deshidratante como una carbodi-imida, etoxiacetileno o carbonildi-imidazol.

La reacción entre el compuesto de fórmula general IV y el derivado aminado de fórmula general V se efectúa preferentemente en un disolvente polar, como una

base pirídica o la dimetilformamida o en un hidrocarburo aromático como el benceno, tolueno o xileno.

5 En las definiciones proporcionadas, el término "alcoilo inferior" designa aquí y a continuación un radical hidrocarbonado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, n-hexilo o neo-pentilo. El término "alquenilo inferior" define una cadena hidrocarbonada que comprende un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 6 átomos
10 de carbono como por ejemplo, alilo o pentenilo.

El término "cicloalcoilo inferior" define una estructura cíclica saturada que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como, por ejemplo, ciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo o ciclohexilo.

15 El término "alcancilo inferior" define el radical acilo de un ácido alcoilcarboxílico inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono de cadena recta o ramificada como, por ejemplo, un radical acetilo, propionilo, butirilo o α -metilpropionilo.

20 Cuando X e Y juntos o X y R₃ juntos o X y R₄ juntos forman un radical alcoileno, el ciclo así formado puede ser de preferencia la piperidina, la pirrolidina, la hexametenimina o la hexahidroazocina. Estos heterociclos nitrogenados pueden incluir además, uno o dos heteroátomos como, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o
25 azufre. El heterociclo puede así ser una ciclooxazolidina, morfolina, tiemorfolina, homomorfolina, imidazolidina, isoxazolidina o tetrahidrooxazina.

Entre los compuestos de la invención, se
30 pueden citar más particularmente, a título de compuestos

actualmente preferidos:

- el 1- \int (N-metilpiperid-2-il)acetilamino \int 2-metoxi-5-tri-fluormetilbenceno y su clorhidrato;
- el 1- \int (N-etilpiperid-3-il)carboxamido \int 2-metoxi-5-trifluor metilbenceno;
- el 1-(β -morfolinilpropionilamino)2-metoxi-5-cianobence-
no;
- el 1-(β -pirrolidinil α -metilpropionilamino)2-metoxi-5-
acetilbenceno.

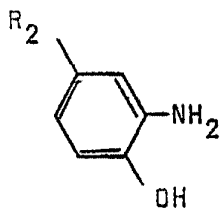
10 Los compuestos de la invención se distinguen por unas interesantes propiedades farmacológicas. Los com-
puestos manifiestan un efecto positivo en la evacuación -
gástrica y un claro efecto inhibitor de la secreción gás-
trica. Los compuestos no manifiestan casi o ningún efecto
15 en el sistema nervioso central. Además, los compuestos de
la invención no manifiestan propiedades anti-eméticas. Por
último, su toxicidad es muy reducida.

Los compuestos se emplean en forma de compo-
siciones farmacéuticas que incluyen a título de principio
20 activo por lo menos un compuesto de fórmula general I o -
una de sus sales con un ácido mineral u orgánico, en aso-
ciación con un excipiente inerte no tóxico farmacéuticamen-
te aceptable.

Entre las composiciones farmacéuticas, se -
25 citarán más particularmente las que convienen para la ad-
ministración por vía bucal, parenteral, perlingüal o rec-
tal; como por ejemplo, los comprimidos revestidos o no,
las grageas, las píldoras, las soluciones o suspensiones
inyectables acondicionadas en ampollas, frascos de tomas
30 múltiples o jeringas auto-inyectables, los supositorios,

los comprimidos sub-lingüales o las soluciones para uso per
cutáneo.

Los compuestos de partida de fórmula general
II se obtienen por métodos conocidos de la literatura prin
cipalmente efectuando la alcoilación, la alquenilación, la
5 cicloalcoilación o la fenilalcoilación de un aminofenol de
fórmula:



10 en donde R_2 representa un radical ciano, tri
fluormetilo o acilo inferior.

Los ejemplos siguientes están destinados a
15 ilustrar la invención sin, no obstante, limitarla.

EJEMPLO I

1-(β -morfolinilpropionilamino)2-metoxi-5-cianobenceno

Etapa A

1-(β -cloropropionilamino)2-metoxi-5-cia-
20 nobenceno.

Se disuelven en 100 ml de benceno y 8,6 g
de trietilamina, 12,5 g de 2-metoxi-5-cianoanilina prepa
rada de acuerdo con el método descrito por Blankema y Pa
tri [Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 66 (1947) 365-373]. A esta
25 solución se añaden 10,7 g de cloruro de ácido 3-cloropro
piónico en solución en 40 ml de benceno. La mezcla se -
mantiene a temperatura ambiente durante 12 horas. Aparece
un precipitado que se filtra a continuación, se lava con
agua y se seca. El compuesto aislado de este modo, se pu
30 rifica por recristalización de una mezcla de cloruro de

metilen-hexano. Una muestra analítica de 1-(β -cloropropionilamino)2-metoxi-5-cianobenceno funde a 137-141 $^{\circ}$.

Análisis para: C₁₁ H₁₁ Cl N₂O₂ = 238,67

	C	H	Cl	N %
5 Calculado	55,38	4,65	11,74	14,87
Encontrado	55,33	4,58	11,68	14,57

Etapa B

1-(β -morfolinilpropionilamino)2-metoxi-5-cianobenceno.

10 Se suspenden en 50 ml de tolueno 4,4 g de 1-(β -cloropropionilamino)2-metoxi-5-cianobenceno obtenido en la etapa A y 5 g de carbonato de potasio. A esta suspensión se añaden 1,6 g de morfolina gota a gota. La suspensión se lleva a reflujo del disolvente durante 15
15 horas. El compuesto insoluble se separa por filtración y se lava con un poco de tolueno. Las soluciones toluénicas juntas se colocan en el frigorífico y el derivado morfolino comienza a cristalizarse. Después de dos horas de reposo en el frigorífico, los cristales se separan por filtración, se filtran, se lavan con tolueno frío y luego se secan en estufa.

20 El producto se purifica de nuevo por cromatografía sobre gel de sílice y elución por una mezcla de cloroformo-metanol. El 1-(β -morfolinilpropionilamino)2-metoxi-5-cianobenceno cristaliza el eluado. El producto
25 funde a 148-150 $^{\circ}$.

 Mediante cromatografía en capa delgada, el producto

se presenta homogéneo.

Análisis para: C₁₅ H₁₉ N₃O₃ = 289,3

	C	H	N %
Calculado	62,28	6,62	14,53
Encontrado	62,02	6,81	14,08

5

Del mismo modo, partiendo de 1-(β -cloropropionilamino)2-metoxi-5-cianobenceno y una amina, se han obtenido respectivamente:

- 10 - el 1-(dimetilaminopropionilamino)2-metoxi-5-cianobenceno, F = 128-132°.
- el 1-(diethylaminopropionilamino)2-metoxi-5-cianobenceno cuyo clorhidrato funde a 237-240°.
- el 1-(β -piperidinopropionilamino)2-metoxi-5-cianobenceno, F = 136-140°.
- 15 - el 1-(β -pirrolidinilpropionilamino)2-metoxi-5-cianobenceno, F = 106-108°.
- el 1-(β -oxazolidinilpropionilamino)2-metoxi-5-cianobenceno.

20

EJEMPLO II

1-(β -pirrolidinil- α -metilpropionilamino)2-metoxi-5-acetilbenceno.

25

Etapa A

1-(β -cloro- α -metilpropionilamino)2-metoxi-5-acetilbenceno.

30

Después de haber disuelto 24,8 g de 2-metoxi-5-acetilaminilina obtenida de acuerdo con el procedimiento descrito por Olschäger [Arzneimitt. Forschung 8 532-539

(1958) en 150 ml de benceno, se añade una solución de 10,6g de cloruro de ácido 3-cloroisobutírico en 40 ml de benceno. La mezcla se mantiene durante dos horas bajo agitación a temperatura ambiente y luego se adicionan 250 ml de agua. La fase bencénica se decanta. La fase acuosa se agota dos veces con benceno. Se juntan las soluciones bencénicas, se lavan con ácido clorhídrico 2N y luego con agua. A continuación se seca la solución bencénica, se filtra y luego se evapora a sequedad. El residuo seco se cristaliza en éter isopropílico. De este modo se obtienen 15,5 g de 1-(β -cloro- α -metilpropionilamino)2-metoxi-5-acetilbenceno, o sea un rendimiento del 77%. El producto funde a 92-97°.

Análisis para: C₁₃ H₁₆ Cl NO₃ = 269,7

	C	H	N	Cl %
Calculado	57,90	5,98	5,20	13,15
Encontrado	58,15	6,04	5,47	13,34

Etapa B

1-(β -pirrolidinil- α -metilpropionilamino)
2-metoxi-5-acetilbenceno.

En 90 ml de benceno se añade a una solución de 8 g de 1-(β -cloro- α -metilpropionilamino)2-metoxi-5-acetilbenceno, 1,8 g de carbonato potásico anhidro y luego, gota a gota, 2,1 g de pirrolidina. La mezcla reaccional se lleva a reflujo del disolvente durante 5 horas y luego se filtra. El precipitado separado se lava en dos tomas con tolueno. Las soluciones toluénicas se juntan y luego se evaporan a sequedad. El residuo seco se toma de nuevo mediante una solución etérea saturada de gas clorhídrico. Se precipita el clorhidrato de 1-(β -pirrolidinil- α -metil

propionilamino)2-metoxi-5-acetilbenceno.

Se separa y purifica mediante cristalización en acetonitrilo. El clorhidrato puro funde a 115° y luego a 140° (con descomposición).

5	<u>Análisis para:</u> C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ , Cl H = 340,8															
	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%; text-align: center;">C</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">H</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">N</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">Cl %</td> </tr> <tr> <td>Calculado</td> <td style="text-align: center;">59,91</td> <td style="text-align: center;">7,40</td> <td style="text-align: center;">8,23</td> <td style="text-align: center;">10,41</td> </tr> <tr> <td>Encontrado</td> <td style="text-align: center;">59,63</td> <td style="text-align: center;">7,50</td> <td style="text-align: center;">8,13</td> <td style="text-align: center;">10,37</td> </tr> </table>		C	H	N	Cl %	Calculado	59,91	7,40	8,23	10,41	Encontrado	59,63	7,50	8,13	10,37
	C	H	N	Cl %												
Calculado	59,91	7,40	8,23	10,41												
Encontrado	59,63	7,50	8,13	10,37												

10 Del mismo modo, partiendo de 1-(β-cloro-α-metilpropionilamino)2-metoxi-5-acetilbenceno y de la amina apropiada, se han obtenido respectivamente:

- el 1-(β-dimetilamino-α-metilpropionilamino)2-metoxi-5-acetilbenceno.

15 - el 1-(β-dietilamino-α-metilpropionilamino)2-metoxi-5-acetilbenceno.

- el 1-(β-morfolinil-α-metilpropionilamino)2-metoxi-5-acetilbenceno.

20 - el 1-(β-piperidil-α-metilpropionilamino)2-metoxi-5-acetilbenceno.

EJEMPLO III

Comprimidos de 20 mg de 1-(β-morfolinilpropionilamino)2-metoxi-5-cianobenceno.

25	<u>1-(β-morfolinilpropionilamino)-2-metoxi-5-</u> <u>cianobenceno</u>	200 g
	Almidón de maiz	225 g
	Etilcelulosa	5 g
	Carbonato cálcico	1500 g
	Estearato magnésico	25 g
30	Talco	25 g
	Sílice coloidal	20 g

Para 10.000 comprimidos aproximadamente acabados en peso de 200 mg.

EJEMPLO IV

Estudio farmacológico de los compuestos de acuerdo con el invento.

a) Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de los compuestos de acuerdo con el invento se ha determinado en lotes de ratones de origen Rockland que pesan entre 18 y 22 g. Cada compuesto se administra en dosis crecientes por vía intraperitoneal en suspensión en un disolvente acuoso. Se censan los muertos cuando los hay. Después de 8 días de observación se determina para cada producto la dosis letal media por un método gráfico. De acuerdo con los compuestos, la DL₅₀ se sitúa entre los 250 y 500 mg/kg.

A título de comparación, la DL₅₀ de la Metoprololamida se encuentra comprendida entre 125 y 250 mg/kg.

b) Efecto en la evacuación gástrica

El efecto favorable en la velocidad de evacuación gástrica se ha determinado de acuerdo con el método descrito por Brodie [Fed. Proceed. 25 (1965) 714].

Se determina la velocidad a la cual unos comprimidos de Amberlita de tamaño corriente, introducidos previamente por entubado en el estómago, son evacuados por los lotes de ratas puestas a dieta doce horas antes.

Los compuestos de la invención se han administrado bien por vía subcutánea, o por vía bucal y se calcula la dosis eficaz mínima que aumenta el 50% la velocidad de evacuación.

De acuerdo con los compuestos, la dosis eficaz

mínima oscila entre 2 y 30 mg/kg.

A título de comparación, la 1-[(N-etil-2-pirrolidinil)acetil]2-metoxi-5-sulfamoilanilina, tomada como sustancia de referencia, tiene una dosis eficaz -
5 mínima de 44 mg/Kg.

c) Efecto en la secreción gástrica

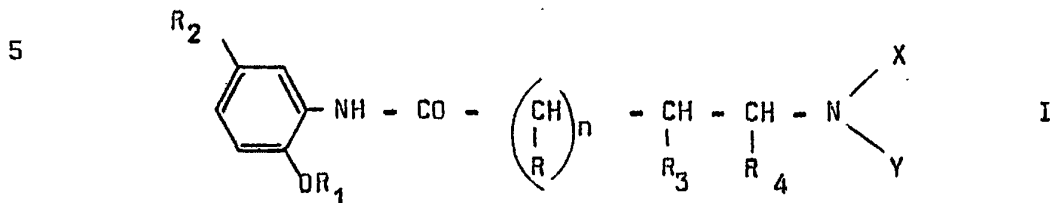
El efecto inhibitor de las secreciones gástricas se ha determinado en los lotes de ratas utilizando el método descrito por H.G. Shay y col. Las secreciones gástricas se recogen 4 horas después de la ligadura del
10 píloro y la acidez total de jugo gástrico se determina con ayuda de un aparato Radiometer mediante adición de sosa 0,1 N hasta un pH de 8,45.

Los compuestos que se trataban de ensayar fueron administrados bien por vía intraperitoneal o bien por vía intraduodenal a unas dosis que varían entre 1 y
15 30 mg/kg. La dosis eficaz media oscila de acuerdo con los compuestos entre 2 y 10 mg/kg. En condiciones experimentales similares, ni la Metoclopramida ni la 1-(N-etil-2-pirrolidinil)acetil-2-metoxi-5-sulfamoilanilina no tienen efecto en la secreción gástrica.
20

Los términos en que se ha redactado esta memoria deberán ser tomados siempre en sentido amplio, no limitativo.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de obtención de nuevas anilidas, de fórmula general I:



10 en donde n es un número entero que varia de 0 a 3,

- R representa hidrógeno o un radical alcoi lo inferior,

15 - R₁ representa un radical alcoilo inferior, un radical alquenilo inferior, un radical fenilalcoilo in ferior o un radical cicloalcoilo inferior,

- R₂ es un radical de carácter electrófilo seleccionado entre el grupo constituido por un radical - ciano, un radical trifluormetilo y un radical alcanilo inferior,

20 - R₃ representa hidrógeno o un radical alcoi lo inferior,

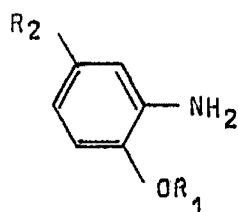
- R₄ representa hidrógeno o un radical alcoi lo inferior,

25 - X e Y, idénticos o distintos uno de otro, representan cada uno un radical alcoilo inferior o forman juntos una cadena alcoileno eventualmente interrumpida por uno o dos heteroátomos distintos al átomo de Nitrógeno al cual está ligada y que tiene de 2 a 6 eslabones,

30 o bien X y R₃ forman juntos una cadena alcoi leno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, eventualmente -

interrumpida por uno o dos heteroátomos suplementarios, y de sus sales con un ácido mineral u orgánico, caracterizado porque se condensa una ortoalcoxianilina de fórmula general II:

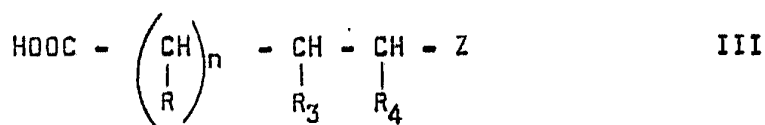
5



II

en donde R_1 y R_2 tienen el significado dado anteriormente, con un ácido alcoilcarboxílico ω -sustituido de fórmula general III:

10



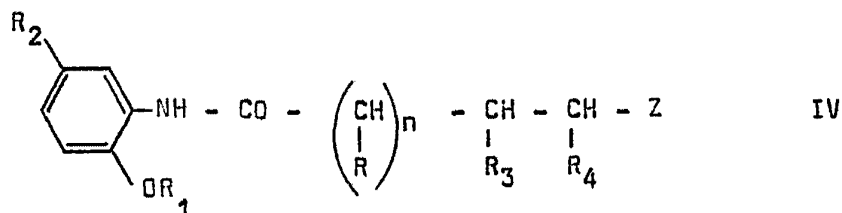
15

en donde R , R_3 y R_4 tienen el significado dado anteriormente, y

Z es un sustituyente que puede escindirse fácilmente, seleccionado entre el grupo constituido por un radical arilsulfoniloxi, un radical alcoil sulfoniloxi inferior, un halógeno o un radical trialcoilsililoxi, o bien un derivado funcional de éste, para formar una alcoxianilida de fórmula general IV:

20

25



IV

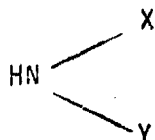
en donde la definición de los sustituyentes R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n y Z permanece inalterada, y

30

200

se condensa éste último con un derivado aminado de fórmula general V:

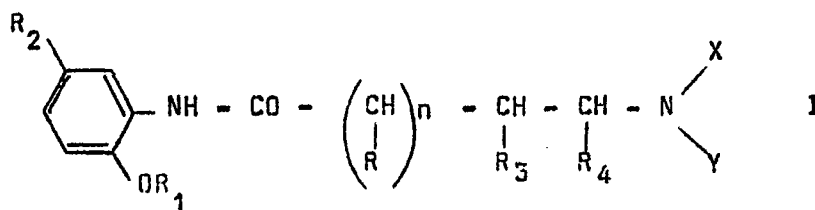
5



V

en donde X e Y representa cada uno un radical alcoilo inferior o forman juntos una cadena alcoilo-
 no eventualmente interrumpida por uno o dos heteroátomos
 10 y que tiene de 2 a 6 eslabones,
 para obtener un compuesto de fórmula general I:

15



I

20

en donde los sustituyentes R, R₁, R₂, R₃, R₄,
 n tienen el significado dado anteriormente, y
 X e Y tienen los significados particulares
 dados anteriormente, que se puede, si se desea, salificar
 mediante adición de un ácido mineral u orgánico o desdo-
 blar por salificación mediante un ácido ópticamente activo.

25

2.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVAS ANILIDAS".

Tal y como se deja descrito en la memoria

kp

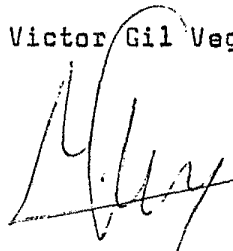
precedente que consta de diecisieste hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 16 de Mayo de 1977

P.A. de Science Unión et Cie.,
Société Française de
Recherche Médicale

5

Victor Gil Vega,

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Victor Gil Vega', written over the typed name. The signature is stylized and cursive.