



ESPAÑA

ES

11

21

22

NUMERO

466.257

FECHA DE PRESENTACION

23-1-78

A1

20 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

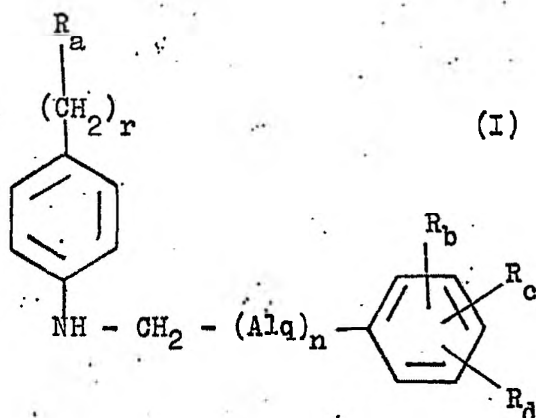
50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
2659/77	22-1-77	GRAN BRETAÑA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	54 CLASIFICACION INTERNACIONAL	63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ARAQUILANILINAS SUSTITUIDAS.		
71 SOLICITANTE (S)		
BEECHAM GROUP LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex - GRAN BRETAÑA		
72 INVENTOR (ES)		
RICHARD MARK HINDLEY, de nacionalidad británica.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

POOR
QUALITY

REF.: AH/DGS/B430

1 Esta invención se refiere a compuestos que poseen actividad hipolipidémica y en particular a una clase de aralquilanilinas sustituidas, a un método para su preparación y a composiciones farmacéuticas que las contienen.

5 En nuestra solicitud de patente británica nº 5287/76 describimos una clase de aralquilanilinas de fórmula (I) con actividad hipolipidémica:



15 donde

R_a es un grupo ácido carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptables del grupo ácido carboxílico; un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, ciano o un grupo acilo;

20 r es 0 ó un número entero de 1 a 12;

Alq representa un grupo alquileno lineal o ramificado;

n es 0 ó 1;

R_b y R_c son iguales o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-8} ó alcoxi C_{1-8} ;

25

R_d es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , nitro, ácido carboxílico o una sal o éster de este último, hidroxilo, amino, alquilamino, acilamino o fenilo o dos cualesquiera grupos R_b , R_c y R_d sobre átomos de carbono adyacentes forman el resto de un

30

1

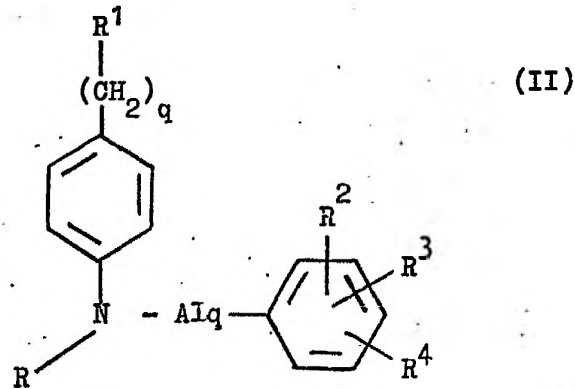
anillo bencénico fusionado.

Ahora hemos hallado que una serie de aralquilanilinas N-sustituídas también presentan útil actividad hipolipidémica.

5

Por consiguiente, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (II):

10



15

donde

R¹ representa un grupo ácido carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptables de un grupo ácido carboxílico o un grupo alquilo, hidroxialquilo, alcanoilalquilo, hidroxialcanoilo o un grupo carbóxialcanoilo opcionalmente salificado o esterificado;

20

q es 0 ó un número entero de 1 a 12;

Alq representa un grupo alquileo de cadena lineal o ramificada;

25

R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₈ ó alcoxi C₁₋₈;

30

R⁴ es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, nitro, ácido carboxílico o una sal o éster de este último, hidroxilo, amino, alquilamino o acilamino o dos grupos cualesquiera R², R³ y R⁴, sobre átomos de carbono adyacentes forman el resto de un anillo

1 bencénico fusionado;

R es un grupo éster carboxílico, un grupo formilo, alcanoilo o alquilo C₁₋₁₂ ó un grupo carbamilo sustituido de fórmula CO-NR^XR^Y donde R^X y R^Y son cada uno de ellos un grupo alquilo C₁₋₆ ó juntos forman un radical alquileno C₅₋₆.

Los grupos éster adecuados para R y R¹ son los grupos alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, aralquilo o heterociclo o un grupo conocido por hidrolizarse fácilmente en el organismo humano para producir el ácido original. Son ejemplos adecuados los grupos aciloxialquilo como acetoximetilo, pivaloiloioximetilo, α-acetoxietilo, α-acetoxibencilo y α-pivaloiloioxietilo; los grupos alcóxicarboniloalquilo como etóxicarboniloioximetilo y α-etóxicarboniloioxietilo; los grupos dialquilaminoalquilo como dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo o dietilaminoetilo y los grupos lactona como ftalidilo.

Los grupos éster preferidos para R y R¹ son los grupos éster alquílico C₁₋₆, especialmente los ésteres metílico y etílico.

El grupo alquilo dentro de la definición de R o R¹ puede contener adecuadamente de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo de cadena lineal o ramificada y pueden estar sustituidos en cualquier posición con uno o más grupos hidroxilo.

Los grupos alcanoilo adecuados dentro de las definiciones de R y R¹ son los grupos alcanoilo de 2 a 7 átomos de carbono, especialmente acetilo, propionilo y butirilo.

Son ejemplos adecuados del grupo R¹ los siguientes:

1 ácido carboxílico, $-\text{CO}_2\text{H}$ o una sal, especialmente cuando q es 0 ó 2;

metoxicarbonilo, CO_2CH_3 ;

etoxicarbonilo, $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$;

5 metilo;

hidroximetilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$;

acetilmetilo, $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$;

hidroxiacetilo, $-\text{COCH}_2\text{OH}$;

hidroxipropionilo, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

10 carboxiacetilo, $-\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

metoxicarbonilacetilo, $-\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$;

etoxicarbonilacetilo, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$.

Adecuadamente, q puede ser 0 ó un número entero de 1 a 6, especialmente 1 ó 2.

15 El grupo "Alq" puede ser adecuadamente una cadena alquilénica C_{1-10} y todavía mejor alquilenos C_{1-6} como metileno, etileno, propileno o butileno. Preferiblemente, "Alq" representa metileno.

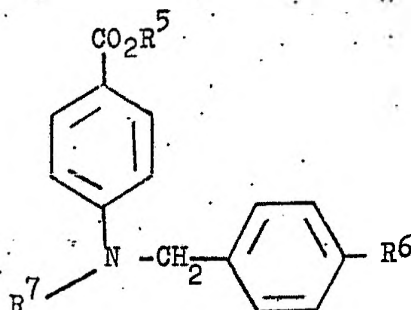
20 Los grupos R^2 y R^3 adecuados son hidrógeno, cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y t-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

25 Adecuadamente uno de los grupos R^2 y R^3 es hidrógeno. Preferiblemente R^2 y R^3 son ambos hidrógeno y R^4 es un átomo de halógeno, especialmente un sustituyente 4-cloro.

30 Así, una subclase importante de compuestos de esta invención es la representada por la fórmula (III):

1

5



(III)

10

donde R⁵ es hidrógeno, un ión salificante o un grupo alquilo C₁₋₆; R⁶ es halógeno, preferiblemente cloro y R⁷ es un grupo formilo, alcancilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ ó alcoxicarbonilo C₁₋₆.

Entre los compuestos específicos de esta invención podemos citar los siguientes:

15

- N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)formamida
- N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)carbamato de etilo,
- N-(4-metoxicarbonilfenil)-N-(4-fluorbencil)carbamato de etilo
- N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)metilamina
- N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)acetamida
- N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)etilamina
- N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)propilamina
- N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)heptilamina
- N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-fluorbencil)hexilamina
- N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)butilamina
- N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)decilamina
- N-(4-acetonilfenil)-N-(4-clorobencil)metilamina y
- N-[4-(2-etoxicarboniletíl)fenil]-N-(4-clorobencil)metilamina.

25

30

Los compuestos de esta invención pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto

1 de fórmula (V):

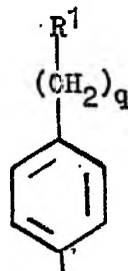


(IV)



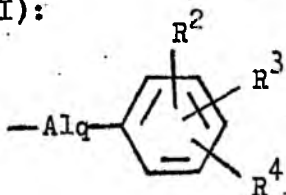
(V)

5 donde X representa un grupo reactivo; un grupo A, B o D representa un grupo de fórmula (VI):



10

(donde R^1 y q son los definidos anteriormente con respecto a la fórmula (I)); un grupo A, B o D representa un grupo de fórmula (VII):



(VII)

15

20

(donde Alq , R^2 , R^3 y R^4 son los definidos anteriormente con respecto a la fórmula (I)); el tercer grupo A, B o D representa el grupo R definido en relación con la fórmula (I); y opcionalmente convertir un grupo R^1 en otro grupo R^1 .

25

El grupo reactivo es tal que cuando el compuesto (V) se hace reaccionar con un compuesto (IV), se eliminan los elementos de un compuesto H-X y el grupo D queda unido al átomo de nitrógeno del compuesto (IV).

Preferiblemente los grupos A y B representan grupos (VI) y (VII) y el grupo D representa R.

30

Por lo tanto, la naturaleza del grupo X depende de la

1 naturaleza del grupo R al que está unido. Por ejemplo, el
grupo reactivo X puede ser un átomo de halógeno, especial-
mente cloro o bromo, cuando R es un grupo éster carboxíli-
co, un grupo acilo, un grupo alquilo o un grupo $\text{CO}-\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$
5 o bien X puede ser un grupo aciloxi, especialmente acetoxi
o propionoxi, cuando R es un grupo acilo. Alternativamente,
X puede ser un grupo alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi,
tal como metanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi o p-toluen-
sulfoniloxi, cuando R es un grupo alquilo.

10 Los intermediarios de fórmula (IV) donde A y B repre-
sentan grupos (VI) y (VII) pueden prepararse como se ha des-
crito en la solicitud de patente británica nº 5.287/76.

15 La reacción también puede llevarse a cabo convenientemente
cuando A representa el grupo de fórmula (VI), B re-
presenta R y D representa el grupo (VII).

La reacción es menos satisfactoria en el caso de que
A represente el grupo (VII), B represente R y D represente
el grupo (VI).

20 Después de la reacción anterior, el grupo R^1 puede
convertirse en un grupo R^1 diferente.

25 Otros métodos de preparación de los compuestos donde
 R^1 representa un grupo éster son la esterificación del
ácido libre o de sus sales u otros derivados reactivos del
ácido o la transesterificación de un compuesto con un gru-
po éster diferente. La esterificación puede realizarse por
cualquier método convencional, por ejemplo por reacción
del ácido libre con el alcohol apropiado, en presencia de
un catalizador como un ácido fuerte, cloruro de hidrógeno
seco o ácido p-toluensulfónico.

30 En la formación de los compuestos (II) donde R^1 es un

1 éster también puede realizarse por métodos convencionales
de transesterificación, por ejemplo reacción de un éster
con el segundo alcohol apropiado, en presencia de un cata-
lizador como la sal sódica del alcohol o cloruro de hidró-
5 geno seco, ácido p-toluensulfónico o cianuro potásico.

Los compuestos de fórmula (II) donde R¹ es un éster
también pueden prepararse por alcanolisis del correspondien-
te compuesto ciano (R¹ es C≡N) o por hidrólisis de un com-
puesto iminoéter de fórmula (II) donde R¹ es un grupo de
10 fórmula:



donde R² es el resto hidrocarbonado de un alcohol o fenol.

Los compuestos donde R¹ representa un grupo ácido car-
boxílico también pueden prepararse por hidrólisis cataliza-
15 da por ácidos o bases del correspondiente compuesto de fór-
mula (II) donde R¹ está seleccionado entre:

- a) un grupo amida de ácido carboxílico;
- b) un grupo ácido carboxílico esterificado.

20 La hidrólisis de las amidas puede llevarse a cabo
utilizando un ácido mineral como catalizador, adecuadamen-
te ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. La hidrólisis cata-
lizada por bases puede realizarse empleando un hidróxido de
metal alcalino o alcalino-térreo, v.g. hidróxido sódico o
25 potásico. Adecuadamente, la reacción de hidrólisis se rea-
liza en una solución acuosa, por ejemplo calentando a re-
flujo durante varias horas. El compuesto deseado puede ais-
larse como ácido libre por neutralización de la mezcla de
reacción resultante o como la sal de adición de base apro-
30 piada (v.g. la sal sódica si se emplea hidróxido sódico)

1 o la sal de adición de ácido (v.g. el hidrocloreuro si se
emplea HCl). Alternativamente, el ácido libre puede conver-
tirse en cualquier sal deseada por procedimientos habitua-
les.

5 Para la hidrólisis de un grupo ácido carboxílico es-
terificado, preferiblemente el procedimiento implica la hi-
drólisis con una base fuerte como hidróxido sódico. Los
grupos ácido carboxílico esterificado R¹ pueden ser, por
ejemplo, grupos alcóxicarbonilo inferior como metoxicarbo-
10 nilo o butoxicarbonilo terciario. Las observaciones anterio-
res sobre las sales del ácido libre resultante también son
aplicables en este caso.

Otro método para la preparación de compuestos de fór-
mula (II) donde R representa un grupo alquilo de dos o más
15 átomos de carbono es la reducción de un compuesto de fór-
mula (II) donde R representa un grupo alcancilo. Un reac-
tivo adecuado para este procedimiento es el borano en sul-
furo de dimetilo.

20 Esta invención también proporciona una composición
farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de
fórmula (II) como el definido anteriormente junto con un
vehículo farmacéuticamente aceptable por lo menos.

25 La composición puede formularse para su administra-
ción por cualquier vía, aunque se prefiere la administra-
ción oral. Las composiciones pueden adoptar la forma de
tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, píldoras o prepara-
dos líquidos tales como soluciones o suspensiones orales
o parenterales estériles.

30 Las tabletas y cápsulas para administración oral pue-
den presentarse en forma de dosis unitaria y pueden conte-

1 ner excipientes convencionales como agentes ligantes, por
ejemplo jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanta
o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa,
5 azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina;
lubricantes para tabletas, por ejemplo estearato magnésico,
talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo
almidón de patata; o agentes humectantes aceptables como
laurilsulfato sódico. Las tabletas pueden recubrirse por métodos
10 conocidos en la práctica farmacéutica habitual. Los preparados
líquidos orales pueden adoptar la forma, por ejemplo, de suspen-
siones, soluciones o emulsiones acuosas u oleosas, jarabes o
elixires o pueden presentarse como productos secos para su
reconstitución con agua o con otro vehículo adecuado antes de
15 su uso. Estos preparados líquidos pueden contener aditivos como
agentes suspensores, por ejemplo sorbitol, metilcelulosa, jarabe
de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelu-
losa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles
hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina,
20 monooleato de sorbitol o goma arábica; vehículos no acu-
sos (que pueden incluir los aceites comestibles) por ejemplo
aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres
oleosos como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico;
preservativos, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o
propilo o ácido sórbico y, si se desea, agentes sa-
25 borizantes o colorantes convencionales.

Los supositorios contienen las bases convencionales para
supositorios, v.g. manteca de cacao u otro glicérido.

Para administración parenteral, las dosis unitarias
30 fluídas se preparan utilizando los compuestos y un vehícu-

1 lo estéril, siendo preferida el agua. El compuesto, según
el vehículo y la concentración utilizados, puede estar sus-
pendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de so-
luciones, el compuesto puede disolverse en agua para in-
yección y esterilizarse por filtración antes de introducir-
5 lo en un vial o ampolla adecuados y cerrar. Ventajosamente,
pueden disolverse en el vehículo coadyuvantes como anesté-
sicos locales, preservativos y agentes reguladores del pH.
Para aumentar la estabilidad, la composición puede congelar-
10 se después de introducirla en el vial y el agua eliminarse
a vacío. El polvo liofilizado seco se cierra después her-
méticamente en el vial. Las suspensiones parenterales se
preparan prácticamente de la misma forma a excepción de
que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de di-
15 solverlo y la esterilización no puede realizarse por fil-
tración. El compuesto puede esterilizarse por exposición
al óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo
estéril. Ventajosamente, se incluye en la composición un
agente tensoactivo humectante para facilitar la distribu-
20 ción uniforme del compuesto.

La composición puede contener de 0,1 a 99 % en peso,
preferiblemente de 10 a 60 % en peso, del material activo,
de acuerdo con el método de administración. Cuando las com-
posiciones son dosis unitarias, cada unidad contiene pre-
feriblemente de 250 mg a 3 g del ingrediente activo. La
25 dosis empleada para el tratamiento de humanos adultos es
preferiblemente de 1 a 10 g al día, por ejemplo 3 g al día
de acuerdo con la vía y frecuencia de administración.

30 También está incluido dentro de esta invención un mé-
todo para controlar o reducir los niveles de lípidos en

1 suero en los mamíferos, incluido el hombre, cuyo método consiste en administrar al mamífero uno o más de los compuestos de fórmula (II) anterior. Se prefiere la administración por vía oral.

5 El compuesto puede administrarse sólo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables o como parte de la dieta total. En este último caso, la cantidad de dicho compuesto empleada puede ser menos del 1 % del peso de la dieta y preferiblemente no es superior
10 al 0,5 % en peso. La dieta de un hombre puede estar constituida por los alimentos normales a los que se ha agregado el éster y, análogamente, la dieta para los animales puede estar constituida por piensos y el compuesto puede agregarse sólo o en forma de premezcla.

15 Los siguientes ejemplos ilustran esta invención:

EJEMPLO 1

Preparación de N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)-
formamida

20 Se disuelven 7,2 g (0,025 moles) de 4-(4-clorobencilamino)benzoato de etilo en 70 ml de ácido fórmico al 80 % y la solución se calienta a 55°C con agitación. Se añaden gota a gota a esta temperatura 25 ml de anhídrido acético, se deja enfriar a la temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se agrega sobre
25 100 ml de agua de hielo y la mezcla acuosa se neutraliza con bicarbonato sódico sólido. El producto se extrae dos veces con 100 ml cada vez de diclorometano, se lava con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora. Se obtienen 5,32 g (67 %) de N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)formamida pura por cromatografía.

30

1 tografía en gel de sílice en diclorometano, seguido de
cristalización en etanol; p.f. 72-73°C.

Análisis:

		<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
5	C	64,25	63,95
	H	5,04	5,18
	N	4,41	4,30
	Cl	11,18	11,22

10 EJEMPLO 2

Preparación de N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)-
carbamato de etilo

15 Una solución agitada de 5,8 g (0,02 moles) de 4-(4-
clorobencilamino)benzoato de etilo en 50 ml de piridina
se trata gota a gota con 2,5 g (0,023 moles) de cloroformio
miato de etilo a la temperatura ambiente. La mezcla se ca-
lienta a 100°C durante 30 minutos, se enfría y se agrega
sobre 100 ml de agua de hielo. Después de neutralizar con
ácido clorhídrico diluido, el producto se extrae dos veces
20 con 100 ml cada vez de diclorometano, se lava con 100 ml
de agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se eva-
pora el disolvente. El aceite residual se purifica por
cromatografía sobre gel de sílice en diclorometano para
dar 4,86 g (56 %) de N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-cloro-
25 bencil)carbamato de etilo en forma de aceite incoloro que
solidifica al permanecer en reposo; p.f. 43-46°C.

Análisis:

		<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
30	C	63,07	63,19
	H	5,57	5,92
	N	3,87	3,95
	Cl	9,82	10,82

EJEMPLO 3

N-(4-Metoxicarbonilfenil)-N-(4-fluorbencil)carbamato de etilo

Este compuesto se prepara por el método del Ejemplo 2, empleando 4-(4-fluorbencilamino)benzoato de metilo en lugar de 4-(4-clorobencilamino)benzoato de etilo. El producto funde a 83-84°C.

EJEMPLO 4

Preparación de N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)metilamina

A 5,8 g (0,02 moles) de 4-(4-clorobencilamino)benzoato de etilo se añaden 30 ml de ácido fórmico al 80 % y 10 ml de solución de formaldehído al 40 % y la mezcla se calienta a 100°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente, se agregan 60 ml de agua y el producto se filtra, se seca a vacío a 60°C y se cristaliza en etanol para dar 4,86 g (80 %) de N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)metilamina, p.f. 106-107°C

Análisis:

	<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
C	67,21	66,96
H	5,93	5,99
N	4,61	4,55
Cl	11,70	11,89

EJEMPLO 5

Preparación de N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)acetamida

Se mezclan 11,56 g (0,04 moles) de 4-(4-clorobencilamino)benzoato de etilo, 40 ml de anhídrido acético y 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado y se calienta con agi-

1 tación en un baño de vapor durante 1 hora. La mezcla se en-
fría a la temperatura ambiente, se agrega sobre 100 ml de
agua de hielo y se neutraliza con bicarbonato sódico sólido.
5 El producto se extrae dos veces con 100 ml cada vez de
diclorometano, se lava con 100 ml de agua y se evapora pa-
ra dar un aceite del que se obtienen 8,32 g (63 %) de N-
(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)acetamida por cro-
matografía sobre gel de sílice en diclorometano y después
10 metanol al 2 % en diclorometano, seguida de cristalización
en etanol. P.f. 65-66°C.

Análisis:

	<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
C	65,16	65,27
H	5,43	5,38
15 N	4,22	4,22
Cl	10,71	10,20

EJEMPLO 6

Preparación de N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)-
20 etilamina

A una solución de 29,0 g (0,10 moles) de 4-(4-cloro-
bencilamino)benzoato de etilo en 300 ml de dimetilformami-
da seca, bajo nitrógeno, se añaden 2,64 g (0,11 moles) de
hidruro sódico con agitación. La mezcla se agita a 70°C
25 durante 4 horas y después a la temperatura ambiente duran-
te 16 horas. Se añaden gota a gota 31,2 g (0,2 moles) de
yoduro de etilo a la solución agitada, a lo largo de 45 mi-
nutos y la mezcla se calienta a 60°C durante hora y media.
La solución se enfría a la temperatura ambiente, se vierte
30 en 800 ml de agua de hielo y el producto se extrae dos ve-

1 ces con 500 ml de éter cada vez. Los extractos orgánicos se lavan dos veces con 700 ml de agua cada vez, se secan sobre sulfato magnésico y se separa el disolvente a presión reducida para dar 31 g de aceite amarillo.

5 Por cromatografía en 1 kg de gel de sílice en diclorometano y cristalización del producto en IPA se obtienen 15,5 g (49 %) de N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)etilamina, p.f. 48-50°C.

Análisis:

10

	<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
C	68,02	67,95
H	6,34	6,30
N	4,41	4,37
Cl	11,16	11,18

15

EJEMPLOS 7 y 8

Los siguientes compuestos se preparan por el método del Ejemplo 6:

EJEMPLO 7

20 Preparación de N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)-propilamina

P.e. 228-234°C (0,7 mm).

Análisis:

25

	<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
C	68,77	68,59
H	6,66	6,64
N	4,22	4,04

EJEMPLO 8

30 Preparación de N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-clorobencil)-heptilamina

P.f. 67-69°C.

1

Análisis:

5

	<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
C	71,21	70,91
H	7,80	7,77
N	3,61	3,55
Cl	9,14	9,34

EJEMPLO 9

Preparación de N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-fluorbencil)-
hexilamina

10

Se disuelven 4,98 g (0,02 moles) de 4-(N-hexilamino)-benzoato de etilo en una mezcla de 2,76 g (0,02 moles) de carbonato potásico en 30 ml de hexemetilfosforamida. Se añaden 2,90 g (0,02 moles) de cloruro de 4-fluorbencilo y la mezcla se calienta a 120°C, con agitación durante 36 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se agrega sobre 100 ml de agua de hielo y se extrae dos veces con 100 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato magnésico y el disolvente se separa a presión reducida para dar 16,8 g de un aceite verde.

15

20

Por cromatografía sobre 500 g de gel de sílice en diclorometano y cristalización en etanol se obtienen 1,57 g (22 %) de N-(4-etoxicarbonilfenil)-N-(4-fluorbencil)hexilamina, p.f. 41-42°C.

28

Análisis:

	<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
C	73,95	73,91
H	7,84	7,62
N	3,92	3,80

30

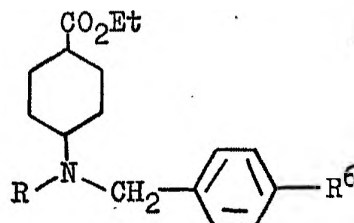
1 Datos biológicos

Los efectos hipocolesterolémicos y/o hipotrigliceridémicos de diversos compuestos de esta invención fueron puestos de manifiesto en el siguiente experimento:

5 A unos grupos de 8 ratas macho albinas (variedad C.F.Y.), de 150 g de peso aproximadamente, se administró una dieta comercial pulverizada (Oxoid) a la que se agregaron los compuestos en una proporción del 0,25 %. Estas dietas fueron administradas durante 7 días. Después se
10 sacrificaron las ratas y se midió el colesterol y los triglicéridos totales en suero mediante el autoanalizador Technicon.

15 La Tabla I muestra los resultados expresados en porcentaje de reducción del colesterol y porcentaje de reducción de los triglicéridos en comparación con los controles

TABLA I



20

<u>Ej. nº</u>	<u>R</u>	<u>R⁶</u>	<u>Reducción de colesterol, %</u>	<u>Reducción de tri glicérido, %</u>
1	-CHO	-Cl	22	79
2	-CO ₂ Et	-Cl	33	72
3	-CO ₂ Et	-F	33	23
4	-CH ₃	-Cl	27	74
5	-COCH ₃	-Cl	10	31
6	-CH ₂ CH ₃	-Cl	52	47

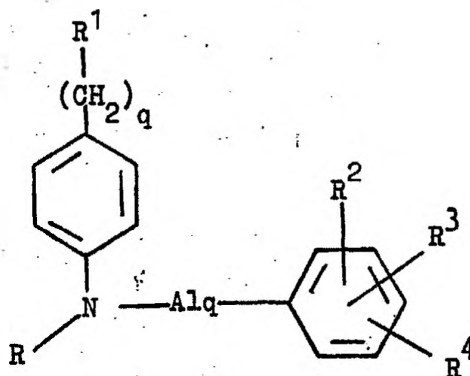
25

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevas aralquilanilinas sustituidas de fórmula (II):



donde

R¹ representa un grupo ácido carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptables de un grupo ácido carboxílico o un grupo alquilo, hidroxialquilo, alcanoilalquilo, hidroxialcanoilo o carboxialcanoilo opcionalmente salificado o esterificado;

q es 0 ó un número entero de 1 a 12;

Alq representa un grupo alquileo de cadena lineal o ramificada;

R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₈ ó alcoxi C₁₋₈;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, nitro, ácido carboxílico o una sal o éster de este último, hidroxilo, amino, alquilamino o acilamino o bien dos de los grupos R², R³ y R⁴ en átomos de carbono adyacentes forman el resto de un anillo bencénico fusionado;

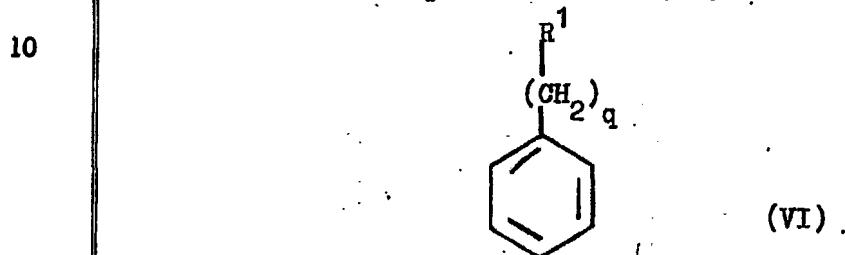
R es un grupo éster carboxílico, formilo, alcanoilo, alquilo C₁₋₁₂ ó carbamilo sustituido de fórmula CO-NR^xR^y donde R^x y R^y son cada uno de ellos un gru-

1 po alquilo C₁₋₆ ó juntos forman un radical alquile-
no C₅₋₆;

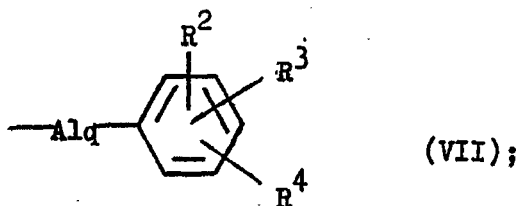
cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compues-
to de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V):



donde X representa un grupo reactivo; un grupo A, B o D
representa un grupo de fórmula (VI):



15 un grupo A, B o D representa un grupo de fórmula (VII):



20 y el tercer grupo A, B o D representa el grupo R; y opcio-
nalmente convertir un grupo R¹ en otro grupo R¹.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de R¹ es ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente
aceptable o un éster alquílico C₁₋₆ del mismo.

25 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de R¹ representa carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo,
metilo, hidroximetilo, acetilmetilo, hidroxiacetilo, hi-
droxipropionilo, carboxiacetilo, metoxicarbonilacetilo o
etoxicarbonilacetilo.

30 4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-

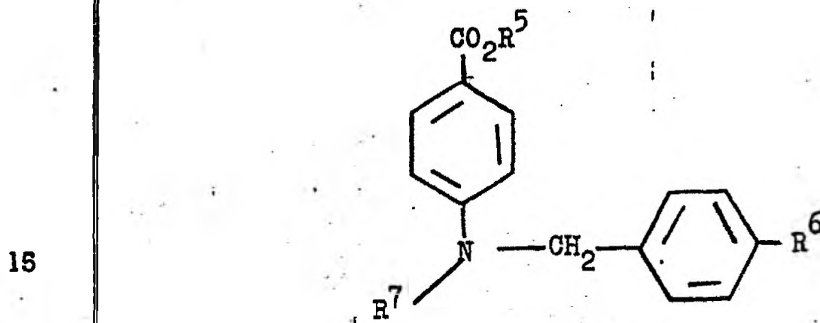
1 dicaciones 1 a 3, donde q es 0 ó un número entero de 1 a 6.

5 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde Alq representa una cadena alquílica de 1 a 6 átomos de carbono.

5 6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, donde R² y R³ son hidrógeno.

7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, donde R⁴ es un átomo de halógeno.

10 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la fórmula (III) del compuesto obtenido es:



donde R⁵ es hidrógeno, un ión salificante o un grupo alquilo C₁₋₆; R⁶ es halógeno y R⁷ es un grupo formilo, alcanilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ ó alcóxicarbonilo C₁₋₆.

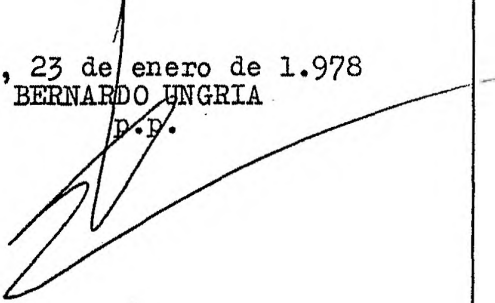
20 9. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ARALQUILANILINAS SUSTITUIDAS.

25

30

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de veintitres pá-
ginas mecanografiadas.

5 Madrid, 23 de enero de 1.978
 BERNARDO HUNGRIA
 D.P.



10

15

20

25

30