

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	467474		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			1. Marzo. 1.978		

PATENTE DE INVENCION

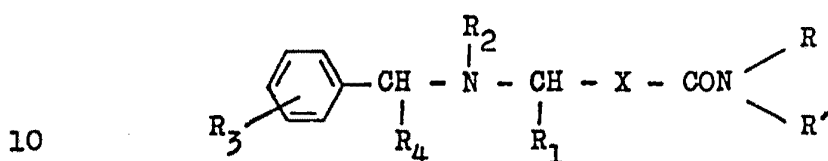
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
Como desglose y con la prioridad de la patente española nº 456.776 del 11.3.77, que a su vez tiene prioridad de la británica nº 9782 del 11.3.1976.		
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C AG1K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
" PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ESTERES DE ACIDOS-BENCILAMINOALCOILCARBOXILICOS "		
71 SOLICITANTE (S)		
SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
14, rue du Val d'Or, 92150, SURESNES (Francia)		
72 INVENTOR (ES)		
Charles MALEN; Pierre ROGER y Jean-Claude POIGNANT		
73 TITULAR (ES)		
El solicitante		
74 REPRESENTANTE		
VICTOR GIL VEGA		

1 La presente invención se refiere a alcoilamidas y a su procedimiento de obtención.

La presente invención se refiere más precisamente a (bencilamino) alcoil carboxamidas.

5 La invención tiene específicamente por objeto un procedimiento de obtención de ω -(bencilamino)alcoilcarboxamidas de fórmula general I



en la cual R_1 es un radical alcoilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono,

R_2 es hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

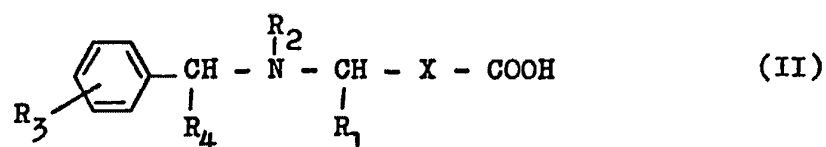
15 R_3 es un átomo de hidrógeno, halógeno, un radical alcoxi inferior, un radical trifluormetilo, trifluormetoxi, acetilamino, sulfamido, alcoil inferior aminosulfonil, di(alcoil inferior) amino sulfonil, ciano o acilo derivado de un ácido carboxílico de bajo peso molecular,

20 R_4 representa hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

X representa un radical alcoileno inferior que tiene de 4 a 10 átomos de carbono,

25 R y R', simultánea o distintamente, representan hidrógeno, un radical alcoilo inferior, un radical alquenilo

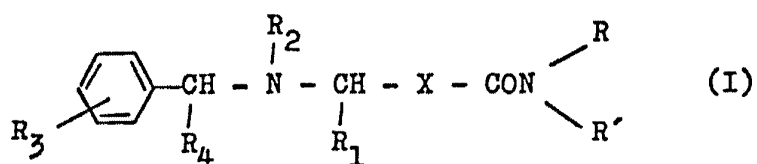
1 inferior, un radical fenilo, un radical fenilalcoilo inferior
 o bien R' y R forman juntos una cadena alcoileno con 2 a 6 áto-
 mos de carbono, eventualmente interrumpida por uno o dos hete-
 roátomos, que consiste en hacer reaccionar un ácido ω-bencil
 5 aminoalcoilcarboxílico de fórmula general II



10 en la cual R₁, R₂, R₃, R₄ y X tienen el significado dado an-
 teriormente o uno de sus derivados funcionales con una amina
 de fórmula general (III)



15 en la cual R y R' tienen el significado dado anteriormente
 para obtener un compuesto de fórmula general I



20

en la cual los sustituyentes R₃, R₄, R₂, R₁, X, R y R' man-
 tienen los significados dados anteriormente, que se puede si
 es necesario, salificar mediante adición de un ácido mineral
 en orgánico o escindir en sus isómeros ópticos con ayuda
 25 de un ácido orgánico ópticamente activo.

1 El procedimiento se realiza preferentemente utilizando un ácido de fórmula general (I) solo o en presencia de un agente susceptible de activar el carboxilo como una dialcoilarbodiimida o una dicitcloalcoilarbodiimida o de un agente deshidratante como el etoxiacetileno o el carbonildimidazol. El procedimiento puede igualmente llevarse a cabo utilizando el cloruro cúprico o el cloruro férrico como activador de la reacción.

La amidificación puede de este modo realizarse produciendo primeramente un derivado funcional de un ácido de fórmula general II formado "in situ" como por ejemplo un éster alcoilo o un cloruro ácido.

De este modo es posible formar "in situ" un éster metílico por acción del diazometano en solución en el cloruro de metileno sobre un ácido de fórmula general II y después de haber eliminado el exceso de reactivo, hacer reaccionar la amina de fórmula general IV en presencia de un agente básico.

También se puede formar un cloruro de ácido in situ haciendo reaccionar sobre un ácido de fórmula general II en solución en un disolvente polar aprótico un agente de halogenación como el cloruro de tionilo o el cloruro de sulfurilo. Se obtiene así un cloruro de ácido que se aísla y se pone directamente en reacción con una amina de fórmula general III.

1 El derivado funcional puede ser también un éster de alcohol inferior como un éster metílico, etílico o isopropílico o un éster arílico como un éster de fenilo, de clorofenilo o de nitrofenilo.

5 La amidificación se realiza preferentemente utilizando un agente básico de condensación como el metilato de sodio, el amiduro de sodio, un dialcoilamiduro de litio o el terbutilato de sodio o de potasio.

Los compuestos de fórmula general I son compuestos básicos y pueden formar sales por adición de un ácido mineral u orgánico, preferentemente un ácido terapéuticamente compatible. Los ácidos más generalmente utilizados para salificar los compuestos de fórmula general I son principalmente ácidos minerales como el ácido fluorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico o el ácido sulfúrico; o bien ácidos orgánicos carboxílicos, sulfónicos o fosfóricos como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido p.toluensulfónico, el ácido isetiónico, un ácido naftalensulfónico o el ácido etilfosfórico.

Se pueden formar igualmente sales con ácidos ópticamente activos, principalmente con miras a una escisión, como por ejemplo el ácido d-tárrico, el ácido ascórbico, el ácido NN-dimetil-d-tartrámico, el ácido camfosulfónico o un

1 ácido bis naftilfosfónico ópticamente activo.

Los compuestos de fórmula general I comprenden por lo menos un átomo de carbono asimétrico y pueden por ello escindirse en sus isómeros ópticos. La escisión puede efectuarse por salificación del compuesto de fórmula general I por medio de un ácido ópticamente activo o bien utilizando una materia prima ya escindida como por ejemplo un ácido aminoalcoilcarboxílico ya escindido o un éster alcoil del ácido aminoalcoilcarboxílico escindido.

10 Los compuestos de fórmula general I tienen unas propiedades farmacológicas interesantes y en particular unas propiedades anti-agresivas y ansiolíticas. Así en los roedores (ratas o ratones) vueltos agresivos por aislamiento o mantenimiento en la obscuridad, el instinto de combate o instinto muricida se calma sensiblemente o incluso se anula por administración de uno de los compuestos de fórmula general I o de una de sus sales.

Por ello y debido a su escasa toxicidad los compuestos encuentran un empleo en medicina humana o veterinaria principalmente para prevenir o tratar los estados agresivos como consecuencia de la ansiedad, estado de tensión o de stress. Los mismos no traen consigo ni estado de hiperagitación, ni estado de depresión. No son ni antidepresores ni neurolépticos.

25 La posología unitaria puede variar según la edad

1 o el peso del sujeto, la vía de administración y la severidad de la indicación terapéutica. De un modo general varía de 10 a 500 mg por toma unitaria. Esta dosis oscila entre los 50 y 2000 mg por día en el hombre.

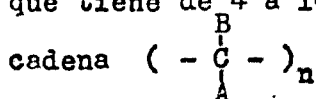
5 Las composiciones farmacéuticas están acondicionadas en una de las formas adecuadas para la administración por vía parenteral, bucal, perlingüal o rectal, como por ejemplo los comprimidos revestidos o no, las grageas, las píldoras, los granulados, las gotas, los solutos o suspensiones
10 inyectables presentadas en ampollas, en frascos de dosis múltiples, en ampollas-inyectables; en comprimidos sublinguales o en supositorios.

En lo que a la invención se refiere, el término "alcoilo inferior" se emplea para designar una cadena hidrocarbonada de 1 a 5 átomos de carbono; el término "alcoxi inferior" se utiliza para designar un radical alcoilo inferior, definido como anteriormente, unido a un átomo de oxígeno como por ejemplo metoxi, etoxi, butoxi, isopropoxi, etc...El término alquenilo inferior se utiliza para designar una cadena
15 hidrocarbonada que comprende uno o varios dobles enlaces que tiene de 2 a 10 átomos de carbono como por ejemplo alilo, metalilo, dimetilalilo, but-2-enilo, trialilmetilo.

Cuando R y R' forman juntos una cadena alcoileno, representan con el átomo de nitrógeno al cual están unidos
25 un heterociclo nitrogenado que tiene de 3 a 7 átomos como un

1 núcleo acetidina, aciridina, pirrolidina, piperidina o hexa-
metilenimina. Cuando la cadena alcoileno se interrumpe por
uno o dos heteroátomos, como por ejemplo el azufre, el oxí-
geno o el nitrógeno, el ciclo formado es principalmente la
5 morfolina, la tiamorfolina, la diazepina, la oxazepina, la tia-
zolidina, la pirazolidina o la oxazolidina.

El grupo X representa una cadena hidrocarbonada
que tiene de 4 a 10 átomos de carbono y principalmente una

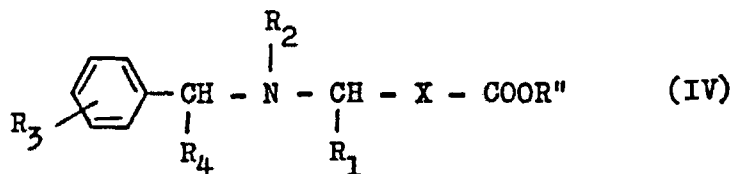


10 en la cual A y/o B son hidrógeno, un radical metilo o un ra-
dical etilo,

y n representa un número entero que varía de 4 a
10 con la limitación de que todos los átomos de carbono de
esta cadena no están sustituidos por un metilo y/o un etilo
15 simultáneamente.

Ejemplos del grupo X son más particularmente un ra-
dical n-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dietilbutilo,
etc...

20 El invento comprende también un procedimiento de
obtención de ésteres de ácidos de fórmula general II, es decir,
compuestos que responden a la fórmula general IV



25

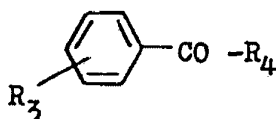
1 en la cual los sustituyentes R_3 , $\overset{\cdot}{R}_4$, R_2 , R_1 y X mantienen
los significados anteriores,
y R" es un radical alcoilo inferior, un radical alcoilo in-
ferior cuya cadena alcoilo está sustituida, un radical fenilo
5 o un radical fenilo sustituido.

Estos ésteres se preparan preferentemente haciendo
reaccionar una sal de metal alcalino de un ácido de fórmula
general II con un halogenuro de alcoilo o un halogenoarilo,
como por ejemplo un derivado bromado o clorado; o bien ha-
10 ciendo reaccionar un ácido de fórmula general II con un alca-
nol en presencia de un catalizador ácido.

El término "alcoilo sustituido" designa un radical
alcoilo inferior cuya cadena hidrocarbonada lleva uno o va-
rios sustituyentes tales como hidroxil, alcoxi inferior, acil-
15 oxi inferior, dialcoilamino o un heterociclo nitrogenado. A
título de ejemplo se pueden citar el radical dimetilamino-
propilo, β -etoxi β -etoxi, metoximetil, ribitil, pentaeritri-
til, 2,3-butanodiol, un piridil alcoil inferior, un morfolino-
alcoil inferior, un furilalcoil inferior, un (N-2-etilpirro-
20 lidinil)metil, un radical isopropilidendioxipropil, o un ra-
dical α - o β -gliceril.

Estos ésteres pueden igualmente existir en forma
racémica u ópticamente activa. Se obtienen los ésteres ópti-
camente activos por escisión de la forma racémica por sali-
25 ficación con ayuda de un ácido orgánico ópticamente activo.

1 Se puede también someter el éster a una desbencilación por
hidrogenólisis, salificar el grupo amino libre por un ácido
ópticamente activo, separar las sales diastereoisoméricas y
luego combinar el isómero buscado con un derivado fenilcarbo-
5 nilado de fórmula general



en la cual R₃ y R₄ tienen los significados dados anteriormen-
10 te, en unas condiciones reductoras como por ejemplo bajo
hidrogenación catalítica, para formar el éster ópticamente
activo de fórmula general IV.

Los ésteres de fórmula general IV son intermediarios
de síntesis muy útiles para formar principalmente las amidas
15 de fórmula general I.

También pueden encontrar un empleo en terapéutica
humana o animal en las mismas condiciones que los ácidos de
fórmula general II.

Se los mezcla con un excipiente inerte farmacéuti-
20 camente compatible y se distribuyen en formas farmacéuticas.

Los ácidos y las sales de partida que responden a
la fórmula general II se obtienen de acuerdo con el procedi-
miento descrito en la patente belga 833.238.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin
25 limitarla. Estas temperaturas se expresan en grados centígra-

1 dos.

PREPARACION DE MATERIAS PRIMAS

Preparación I

Acido 7-(p.fluorobencilamino)-8-metilnonanoico (i-
5 sómero levógiro)

Etapa A

Partiendo de 240 g de ácido dl 7-(p.fluorobencilami-
no)-8-metilnonanoico en 500 ml de etanol en presencia de 5 ml
de ácido sulfúrico, se obtienen 188,7 g de dl 7-(p.fluoro-
10 bencilamino)-8-metilnonanoato de etilo o sea un rendimiento
del 67%. El punto de ebullición del producto puro es de 142°-
147° bajo 0,01 mm de Hg.

Etapa B

Después de haber disuelto 125 g de dl 7-(p.fluoro-
15 bencilamino)-8-metil nonanoato de etilo en 550 ml de etanol
se añaden 8 g de carbón paladiado y se purga el recipiente
por barboteo de nitrógeno. Se realiza entonces la hidrogena-
ción a presión atmosférica a una temperatura aproximada a los
60°. Al cabo de una hora se absorbe la cantidad teórica de
20 hidrógeno, se separa el catalizador y se lava con varias
tomas de etanol. Los filtrados etanólicos se juntan, se deco-
loran mediante tratamiento con negro activado y se filtran.
A continuación se evapora el disolvente a sequedad. Se obtie-
nen así 92 g de dl 7-amino-8-metilnonanoato de etilo que se
25 purifica por destilación fraccionada. Se obtiene con un ren-

1 dimiento del 93% el dl 7-amino-8-metilnonanoato de etilo en forma líquida con un punto de ebullición a 84-87° bajo 0,01 mm Hg.

$$n_{D}^{20} = 1,4470$$

5

Titulación protométrica = 102 ± 2%

Etapa C

Se disuelven de nuevo 60,5 g de dl 7-amino-8-metilnonanoato de etilo en 400 ml de etanol. Después de la disolución se añaden 42 g de ácido d(+) tártrico bajo fuerte agitación. A continuación se inicia la cristalización mediante raspado y se deja la mezcla cristalina en reposo durante una noche en la nevera. Los cristales se separan por filtración, se escurren y luego purifican mediante una nueva cristalización de etanol. Se obtienen así 26 g de d(+)tartrato bruto que funde a 100-103°.

15

$$\text{poder rotatorio } [\alpha]_{578}^{22} = + 20,4^{\circ} \text{ (c = 1\% de agua)}$$

$$[\alpha]_{365}^{22} = + 47,9^{\circ} \text{ (c = 1\% de agua)}$$

20

El grado de pureza óptica se verifica por cromatografía en fase vapor. Es superior al 95%.

Etapa D

El d(+)tartrato de 7-amino-8-metilnonanoato de etilo (dextrógiro) se transforma en base por medio de una solución hidroetanólica de sosa. Seguidamente se evapora el disol

25

1 vente. Se obtienen así 12,8 g de 7-amino-8-metilnonanoato de etilo (isómero dextrógiro).

 Punto de ebullición = 85-89° bajo 0,05 mm Hg.

 Poder rotatorio

5 $[\alpha]_{578}^{22} = + 14,7^{\circ}$ (c = 1% de etanol)
 $[\alpha]_{365}^{22} = + 41,3^{\circ}$ (c = 1% de etanol)

Etapa E

 Se añaden 12 g de p.fluorobenzaldehido a una solución de 10 g de 7-amino-8-metilnonanoato de etilo (isómero dextrógiro). La mezcla se lleva a reflujo durante 90 mn y luego se deja enfriar a temperatura ambiente. Se añaden entonces 10 g de trietilamina y 0,5 g de óxido de platino. Se lleva la mezcla a una botella pequeña de hidrogenar y se efectúa la hidrogenación a presión ambiente hasta que sea absorbida la cantidad teórica de hidrógeno . Se separa el catalizador que se lava con varias tomas de etanol y se juntan los filtrados etanólicos con la solución de hidrogenación. El disolvente se destila entonces a sequedad y se recupera un residuo cristalino incoloro. Después de recristalización del éter isopropílico se recoge el 7-(p.fluorobencilamino)-8-metilnonanoato de etilo (isómero levógiro) con un rendimiento del 89%.

 Punto de ebullición: 128-134° bajo 0,02 mm Hg.

25 $[\alpha]_{578}^{22} = - 3,4^{\circ}$ (c = 1% de etanol)
 $[\alpha]_{365}^{22} = - 16,3^{\circ}$ (c = 1% de etanol)

1 De la misma forma utilizando en lugar de p.fluoro-
benzaldehido, el m.metoxibenzaldehido se obtiene el 7(m.me-
toxibencilamino)-8-metilnonanoato de etilo (isómero levógiro),
utilizando el p.clorobenzaldehido se obtiene el 7-(p.cloro-
5 bencilamino)-8-metilnonanoato de etilo (isómero levógiro) u-
tilizándo la acetofenona se obtiene el 7(α -metilbencilamino)-
8-metilnonanoato de etilo (isómero levógiro) utilizándo la
propiofenona se obtiene el 7-(α -etilbencilamino)-8-metilno-
nanoato de etilo (isómero levógiro).

10 Etapa F

Se disuelven 6,2 g de 7-(p.fluorobencilamino)-8-
metilnonanoato de etilo en 25 ml de etanol. Se añade a la so-
lución 100 ml de una solución 2 N de hidróxido de sodio en
etanol y la mezcla se enfría a 10° durante dos horas sin agi-
15 tación. Se acidifica a continuación ligeramente mediante adi-
ción de ácido acético y se deja reposar, la mezcla reacciona
durante una noche. Se separa lo insoluble por filtración y
el filtrado se evapora a sequedad. Se obtiene así el ácido
7-(p.fluorobencilamino)-8-metilnonanoico (isómero levógiro)
20 con un rendimiento del 90% - el ácido se purifica por recris-
talización del acetonitrilo. Funde a 91-100°.

$[\alpha]_{578}^{22} = -5,1^{\circ}$ (c = 1% de tampón pH 7)
 $[\alpha]_{365}^{22} = -16,5^{\circ}$ (c = 1% de tampón pH 7)
25 $[\alpha]_{578}^{22} = -8,2^{\circ}$ (c = 1% de tampón pH 10)
 $[\alpha]_{361}^{22} = -27,8^{\circ}$ (c = 1% de tampón pH 10)

1 De la misma forma los ésteres etílicos de los ácidos

7-(m.metoxibencilamino)-8-metilnonanoico,

7-(p.clorobencilamino)-8-metilnonanoico,

5 7-(α -metilbencilamino)-8-metilnonanoico,

7-(α -etilbencilamino)-8-metilnonanoico (isómeros levógiros) han sido saponificados para proporcionar el ácido levógiro correspondiente.

Preparación II

10 Acido 7-(fluorobencilamino)-8-metilnonanoico (isómero dextrógiro)

Etapa A

A partir de los licores madres de la etapa C de la preparación I se obtiene por concentración a presión reducida luego conversión en base, adición de ácido l(-) tártrico y luego aislamiento del l(-) tartrato que ha precipitado y recristalización del etanol, 30 g de l(-)tartrato de 7-amino-8-metilnonanoato de etilo.

20 El compuesto después de recristalización funde a 100-130°C.

$[\alpha]$ 578 = - 20° (c = 1% de agua)

$[\alpha]$ 365 = - 46,6° (c = 1% de agua)

El l(-)tartrato se transforma a continuación en base (rendimiento 15,4 g).

25 $[\alpha]$ 578 = - 14,5° (c = 1% de etanol)

1 $[\alpha]_{365} = -40,6^{\circ}$ (c = 1% de etanol)

Etapa B

Utilizando el modo operatorio de la etapa E de la preparación I se obtiene con un rendimiento del 82% el 7-(p. fluorobencilamino)-8-metilnonanoato de etilo (isómero dextrógiro)

Ebullición = 140- 141^o bajo 0,08 mm Hg.

$[\alpha]_{578}^{22} = +3,6^{\circ}$ (c = 1% de etanol)

$[\alpha]_{365}^{22} = +16,6^{\circ}$ (c = 1% de etanol)

10

Etapa C

Utilizando el modo operatorio de la etapa F de la preparación I se obtiene el ácido 7-(p.fluorobencilamino)-8-metilnonanoico con un rendimiento del 90%.

Fusión = 91-99^o

15

$[\alpha]_{578}^{22} = +5^{\circ}$ (c = 1% de tampón pH 7)

$[\alpha]_{365}^{22} = +15,7^{\circ}$ (c = 1% de tampón pH 7)

$[\alpha]_{578}^{22} = +7,9^{\circ}$ (c = 1% de tampón pH 10)

$[\alpha]_{365}^{22} = +26,9^{\circ}$ (c = 1% de tampón pH 10)

20

Preparación III

6-(p.fluorobencilamino)-7-metiloctanoato de etilo (isómero dextrógiro).

Utilizando el modo operatorio del ejemplo 1 se obtienen sucesivamente partiendo del ácido dl 6-p.fluorobencilamino)-7-metil-octanoico:

25

- 1 - dl 6-(p.fluorobencilamino)-7-metiloctanoato de etilo
Ebullición 0,02 = 138 - 142°
 $n_D^{23} = 1,4905$
- 5 -dl 6-amino-7-metiloctanoato de etilo:
Ebullición 0,08 = 84-86°
 $n_D^{32} = 1,4423$
-6-amino-7-metiloctanoato de etilo (isómero dextrógiro)
Ebullición 0,08 = 84-86°
- 10 $n_D^{32} = 1,4423$
-6-(p.fluorobencilamino)-7-metiloctanoato de etilo (isómero dextrógiro)
 $n_D^{24} = 1,4788$
 $[\alpha]_{589} = + 3,2^\circ$ (c = 1% de etanol)
- 15 $[\alpha]_{365} = + 15,5^\circ$ (c = 1% de etanol)

Ejemplo I

20

dl NN-dimetil-6-(p.fluorobencilamino)-7-metil octanamida.

Después de haber disuelto 14 g de ácido dl 6-(p.fluorobencilamino)-7-metil octanoico en 380 ml de hexametilfosforotriamida, se enfría la solución a 0° y luego se añade

25

1 gota a gota 3 ml de cloruro de tionilo recién destilado. La
mezcla se mantiene bajo agitación durante 4 horas y luego se
añaden 8 g de dimetilamina en 20 ml de hexametilfosforotriami-
da. Esta mezcla se mantiene bajo agitación durante 12 horas
5 a temperatura ambiente y luego se diluye con éter. El clorhi-
drato de NN-dimetil-6-(p.fluorobencilamino)-7-metil octanamida
comienza a precipitar. Se deja reposar durante 4 horas en
nevera y luego se separan los cristales por filtración, se
escurren y luego se lavan con éter y se secan. El clorhidra-
10 to de NN-dimetil-6-(p.fluorobencilamino)-7-metil octanamida
se obtiene puro por recristalización con etanol.

Se le transforma en base por disolución en agua y
alcalinización por adición de carbonato de sosa. La base
libre, insoluble en agua se separa por decantación, se lava
15 con agua y destila a vacío. La NN-dimetil-6-(p.fluorobencilami-
no)-7-metil octanamida destila a 178-182° bajo 0,1 mm Hg.

$$n_D^{21} = 1,5070$$

Ejemplo II

20 dl N-metil-6-(p.fluorobencilamino)-7-metil octana-
mida.

Operando de acuerdo con el modo operatorio del ejem-
plo I partiendo del ácido dl 6-(p.fluorobencilamino)-7-metil
octanoico y metilamina, se obtiene el dl N-metil-6-(p.fluoro-
bencilamino)-7-metil octanamida que destila a 180-190° bajo
25 0,1 mm Hg.

1 Ejemplo III

dl 7-(p.fluorobencilamino)-8-metilnonamida.

Operando según el modo operatorio del ejemplo I
partiendo del ácido dl 7-(p.fluorobencilamino)-8-metilnona-
5 noico y amoniaco se obtiene el dl 7-(p.fluorobencilamino)-
8-metilnonanamida en forma de un líquido que destila a 198-
204° bajo 0,01 mm Hg.

$$n_D^{26} = 1,5098$$

Ejemplo IV

10 dl morfolino-6-(p.fluorobencilamino)-7-metil octa-
namida.

Se disuelven 9 g de dl 6-(p.fluorobencilamino)-7-
metil octanoato de etilo en 50 ml de tetrahidrofurano y lue-
go se añaden 0,5 g de metilato de sodio seco bajo agitación.
15 Cuando la suspensión se hace homogénea, se lleva la mezcla a
50° aproximadamente y se añade progresivamente una solución
de 5 ml de morfolina en 25 ml de tetrahidrofurano. Se cambia
a reflujo disolvente durante 4 horas y luego se destila el
etanol formado. Se diluye entonces la mezcla con un volumen
20 igual de ácido acético al 50%. La suspensión formada se agota
tres veces con éter isopropílico. Se separan las fases orgá-
nicas que se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y
se filtran. La solución etérea se evapora entonces a seque-
dad. Se obtiene así el dl morfolino-6-(p.fluorobencilamino)-
25 7-metil octanamida.

1 Ejemplo V

N-(trialilmetil)-7-(p.fluorobencilamino)-8-metil nonanamida (isómero dextrógiro).

Utilizando el modo operatorio del ejemplo IV partiendo de 16 g de 7-(p.fluorobencilamino)-8-metilnonanoato de etilo (isómero dextrógiro) y 8 g de trialilmetilamina, se obtiene el N-(trialilmetil)-7-(p.fluorobencilamino)-8-metil nonanamida (isómero dextrógiro).

Ejemplo VI

10 dl N-(hexametileno)-2,8-dimetil-7-(p.fluorobencilamino)nonanamida.

Se disuelven 3,09 g de ácido dl 2,8-dimetil-7-(p.fluorobencilamino)nonanoico (mezcla de isómeros α y β) en 50 ml de acetona. Se añade entonces una solución de 7,9 g de trietilamina en 20 ml de acetona y se enfria la mezcla a + 5°. A continuación se introduce en pequeñas fracciones, manteniendo la temperatura del medio reaccional en la proximidad de 5° por enfriamiento externo, una solución de 6,8 g de cloroforniato de etilo en 25 ml de acetona. La mezcla se deja a continuación a la temperatura ambiente durante 40 minutos y se filtra.

Se adiciona el filtrado con una solución de 9,5 g de hexametenimina en 25 ml de acetona y la mezcla reaccional se mantiene a + 10° aproximadamente durante 18 horas. A continuación se elimina el disolvente por destilación a presión

1 reducida y el residuo seco se toma de nuevo mediante una
mezcla de 100 ml de éter y 10 ml de agua. A continuación se
separa la fase orgánica, se lava con una solución acuosa de
carbonato de sodio y luego con agua hasta neutralidad, se
5 seca sobre sulfato sódico, se filtra y se lleva a sequedad.

La dl N-(hexameten)-2,8-dimetil-7-(p.fluorobencilamino) nonanamida se purifica por recristalización de una mezcla agua-acetona.

El rendimiento global es del 65%.

10

Ejemplo VII

N-(β-metilfeniletíl) dl-N-metil-7-(p-fluorobencilamino)-8-metil nonanamida.

Etapa A

15 Partiendo del ácido dl 7-(p.fluorobencilamino)-8-metilnonanoico y del formol se forma el derivado N-metilénico que se reduce a continuación en derivado N-metilado por hidrogenación catalítica en presencia de dióxido de platino. El ácido dl N-metil-7-(p.fluorobencilamino)-8-metilnonanoico se aísla en forma de sal de sodio, el dl N-metil-7-(p.fluorobencilamino)nonanoato de sodio funde por encima de 260°C (con des.)
20

Análisis para $C_{17}H_{27}FN Na O_2 = 331,40$

	C	H	N%
Calculado	65,23	8,21	4,23
25 Encontrado	65,05	8,15	4,21

1

Etapa B

dl N-metil-7-(p.fluorobencilamino)-8-metil nonanoato de etilo.

Se disuelven 3,31 g de dl N-metil-7-(p.fluorobencil-
5 amino)-8metil nonanoato de sodio en 25 ml de agua y 100 ml de etanol. Se añade a la solución 7,5 ml de ácido sulfúrico con precaución y la mezcla se lleva a reflujo durante 3 horas. A continuación se destila el disolvente, se neutraliza el áci
do libre por adición prevista de bicarbonato de sodio y luego
10 se destila el residuo aceitoso a vacío. El dl N-metil-7-(p. fluorobencilamino)-8-metil monanoato de etilo es un líquido que hierve a 151-153° bajo 0,01 mm Hg. El rendimiento de la esterificación es del 43%.

Etapa C

15 Después de haber puesto 3,70 g de dl N-metil-7-(p. fluorobencilamino)-8-metilnonanoato de etilo en solución en 40 ml de tetrahidrofurano, se añaden 0,5 g de terbutilato de sodio. Se calienta esta mezcla a reflujo y se añade a la sus-
pensión una solución de 1,5 g de β -metilfeniletilamina en 20
20 ml de tetrahidrofurano. Se mantiene a la temperatura de reflujo durante 2 horas y luego se deja enfriar y se destila el disolvente a presión reducida. El residuo se toma de nuevo mediante 20 ml de ácido acético al 50%. Se agota la solución acética en tres tomas con éter isopropílico, se separan las
25 fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de bicar-

1 bonato sódico y luego con agua, se seca sobre sulfato magné-
sico y se evapora el disolvente a sequedad. Se obtiene así
la N-(β -metilfeniletil) dl N-metil-7-(p.fluorobencilamino)
8-metil nonanamida que se purifica por recristalización del
5 acetato de etilo.

El compuesto purificado funde a 74-76°.

Ejemplo VIII

N-(morfolino)-7-(m.trifluormetilbencilamino)-8-
metil nonanamida (isómero levógiro).

10 Etapa A

(7-m.trifluormetilbencilamino)-8-metilnonanoato
de etilo (isómero levógiro)

Partiendo de 10 g de 7-amino-8-metilnonanoato de
etilo (isómero dextrógiro) y 17,5 g de aldehido m.trifluor-
15 benzoico se obtienen según el modo operatorio descrito en
la preparación I etapa E el 7-(m.trifluormetilbencilamino)-
8-metil-nonanoato de etilo (isómero levógiro) con un rendi-
miento del 74%.

Ebullición 0,01 = 141-142°

20 Etapa B

N-(morfolino)-7-(m.trifluormetilbencilamino)-8-
metil nonanamida (isómero levógiro).

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo IV par-
tiendo de 3,70 g de 7-(m.trifluormetilbencilamino)-8-metilno-
25 nanoato de etilo y de 5 ml de morfolina, en solución en 40

1 ml de tetrahidrofurano se obtienen 2,85 g de N-(morfolino)-
7-(m.trifluormetilbencilamino)-8-metil nonanamida (isómero
levógiro) en forma de un líquido incoloro.

La N-morfolino-7-(m.trifluormetilbencilamino)-8-
5 metil nonanamida (isómero levógiro) se toma a continuación
mediante 40 ml de etanol . Después de completar la disolu-
ción se añade una solución de 2,9 g de ácido málico en 20 ml
de etanol. Se inicia la cristalización del malato por raspa-
do. Se deja a continuación la mezcla cristalina reposar en
10 nevera durante 12 horas. Se separan entonces los cristales,
que se escurren, se aclaran con algunos ml de etanol y se
secan a vacío.

El malato de N-morfolino 7-(m.trifluormetilbencil-
amino)-8-metil nonanamida funde a 240°.

15 Ejemplo IX

Estudio farmacológico de los compuestos de acuer-
do con el invento.

A) Determinación de la toxicidad aguda.

La toxicidad aguda de los compuestos de acuerdo con
20 el invento ha sido determinada en lotes de ratones de la va-
riedad CD pesando 20 g aproximadamente a los cuales les han
sido administrados los productos a unas dosis que oscilan
entre los 25 y 200 mg/Kg por via intraperitoneal. Los anima-
les se mantienen en observación durante 8 días y los muertos,
25 si los hay, son censados. La dosis letal media se determina por

1 el cálculo.

La primera dosis letal es por lo general de 100 mg/Kg con la cual mueren dos tercios de los animales. Con dosis de 200 mg/Kg todos los animales mueren. La DL_{50} puede por con
5 siguiente considerarse como próxima a los 75 mg/Kg.

B) Estudio neurológico de los compuestos de acuerdo con el invento.

En la rata LE una dosis de 10 mg/Kg por via intraperitoneal disminuye un poco la respiración. Una dosis de 25
10 mg/Kg trae consigo una pérdida de la motricidad y una disminución de la sensibilidad. La respiración se disminuye un poco.

Una dosis de 50 mg/Kg provoca en las ratas estornudos característicos de la excitación de las vias somestésicas.

15 A dosis más fuertes producen convulsiones.

La forma en que está redactada esta memoria deberá de ser tomada siempre en sentido amplio no limitativo.

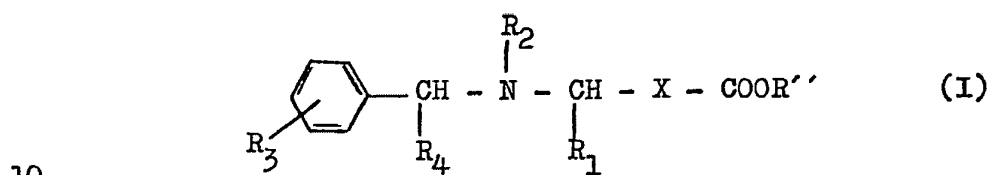
20

25

REIVINDICACIONES

Se reivindica como propia y nueva invención, a favor de Science Union et Cie., Société Française de Recherche Médicale, con domicilio en Suresnes (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

- 5 1. Un procedimiento de obtención de ésteres de ácidos -bencilaminoalcoilcarboxílicos de fórmula general I



en la cual R₁ es un radical alcoilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono,

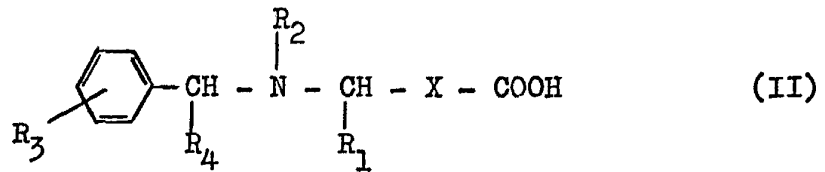
R₂ es hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

15 R₃ es un átomo de hidrógeno, halógeno, un radical alcoxi inferior, un radical trifluormetilo, trifluorometoxi, acetilamino, sulfamido, alcoil inferior aminosulfonil, di(alcoil inferior) amino sulfonil, ciano o acilo derivado de un ácido carboxílico de bajo peso molecular,

20 R₄ representa hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

X representa un radical alcoileno inferior que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, y

25 R'' es un radical alcoilo inferior, un radical alcoilo inferior sustituido, un radical fenilo o un radical fenilo sustituido, en forma racémica u ópticamente activa, caracterizado porque se hace reaccionar un ácido -bencilaminoalcoilcarboxílico de fórmula general II



5 en la cual los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X tienen el significado dado anteriormente, o una de sus sales con un agente de alcoilación para obtener el éster deseado.

3. PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ESTERES DE ACIDOS
-BENCILAMINOALCOILCARBOXILICOS.

10

Madrid, 1 de Marzo de 1.978

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

Victor Gil Vega: