



ESPAÑA

- 5 DIC. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con lo que se figura en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

19 ES	11 21	NUMERO 468464	10 A1
22	FECHA DE PRESENTACION 31 marzo 1.978		

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
5287/76	11.2.1976	Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C:AG1K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 455.817 de 10.2.1977
------------------------	---	--

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ARALQUILANILINAS.

71 SOLICITANTE (S)
BEECHAM GROUP LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Beecham House, Great West Road Brentford, Middlesex - Gran Bretaña.

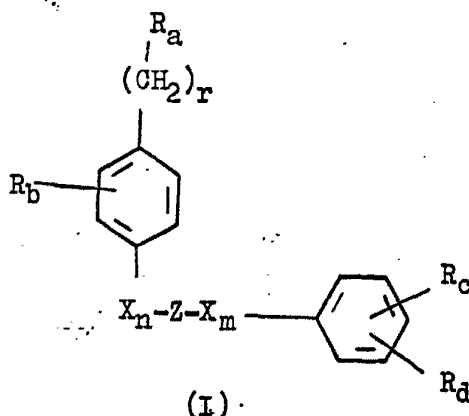
72 INVENTOR (ES)
Richard Mark Hindley y Keith Howard Baggaley, ambos de nacionalidad británica.

73 TITULAR (ES)
El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 Esta invención se refiere a compuestos con actividad
hipolipidémica y en especial a una clase de aralquilanilinas,
a un método para su preparación y a composiciones farmacéuti-
cas que las contienen.

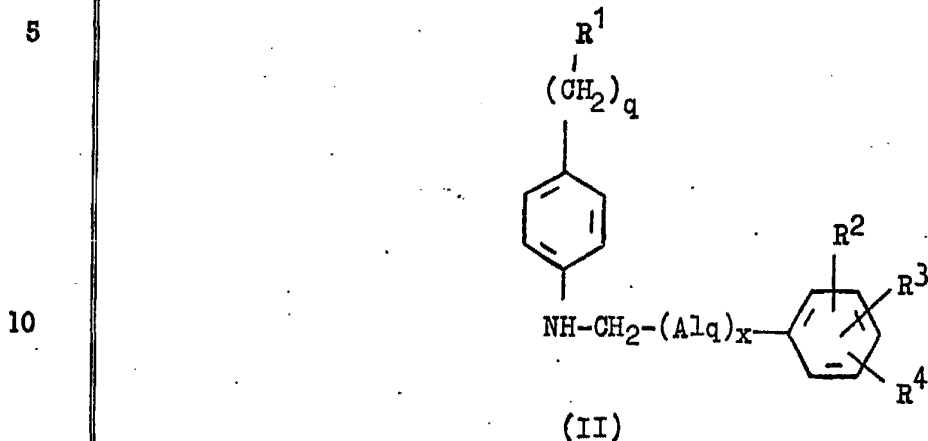
5 En nuestra patente alemana publicada nº 2.349.458, he-
mos descrito compuestos de fórmula (I) con actividad hipolipi-
démica:



20 donde R_a es un grupo ácido carboxílico o un grupo suscepti-
ble de ser convertido en el organismo humano en un grupo áci-
do carboxílico; R_b es hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi
inferior; R_c es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alco-
xi inferior; R_d es hidrógeno, halógeno, fenilo, alquilo in-
ferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, nitro o un
grupo éster carboxílico o bien R_c y R_d unidos forman el resto
de un anillo bencénico fusionado; Z es oxígeno o azufre; X es
un grupo alquileo inferior, alquilenoxi inferior, alquilen-
25 tio inferior o alquilencarbonilo inferior, de cadena lineal
o ramificada; r es 0 ó un número entero de 1 a 12 y uno de
los símbolos m o n es cero y el otro es uno.

30 Ahora hemos encontrado una clase de anilinas sustituí-
das, que contienen miembros individuales con útil actividad
hipolipidémica.

1 En consecuencia, esta invención proporciona una compo-
sición farmacéutica que comprende uno o más vehículos farma-
céuticamente aceptables, junto con un compuesto de fórmula
(II) o una sal de adición de ácido del mismo:



15 donde R¹ es un grupo ácido carboxílico o una sal o éster de
un grupo ácido carboxílico, farmacéuticamente aceptables;
un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más gru-
pos hidroxilo o un grupo ciano o acilo;

q es 0 ó un número entero de 1 a 12;

Alq representa un grupo alquileno de cadena lineal o
ramificada;

x es 0 ó 1;

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

25 R⁴ es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo
C₁₋₈, nitro, ácido carboxílico o una sal o éster
del mismo, hidroxilo, amino, alquilamino, acilamino
o fenilo; o bien dos cualesquiera grupos R², R³ y
R⁴, sobre átomos de carbono adyacentes, forman el
residuo de un anillo bencénico fusionado.

30 Los grupos éster adecuados para R¹ son los ésteres al-

1 quílicos, especialmente los ésteres alquílicos inferiores.
Los grupos éster preferidos R^1 son los ésteres metílico y etílico.

5 El grupo alquilo dentro de la definición de R^1 puede contener adecuadamente de 1 a 10 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo de cadena lineal ó ramificada y puede estar sustituido en cualquier posición con uno o más grupos hidroxilo.

10 Los grupos acilo adecuados para R^1 son los grupos alcanilo, especialmente acetilo, propionilo y butirilo.

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} , más adecuadamente un grupo alquileo C_{1-6} como metileno, etileno, propileno o butileno. Preferiblemente, "Alq" representa metileno.

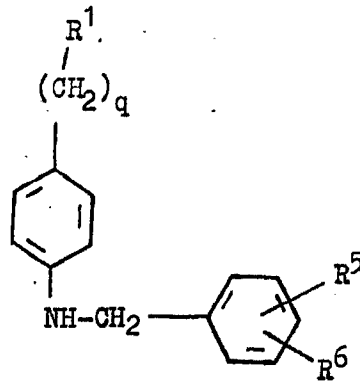
20 Los grupos R^2 y R^3 adecuados son hidrógeno, cloro, bromo, fluor, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

Preferiblemente, uno de los grupos R^2 y R^3 es hidrógeno.

25 Para que un compuesto presente la máxima potencia como agente hipolipidémico, debe reducir significativamente los niveles de lípidos en suero y ejercer poco o ningún efecto sobre el crecimiento, el peso del hígado y los lípidos del hígado. Una clase de compuestos dentro de la fórmula (II) que presenta una combinación ventajosa de estos factores responde a la fórmula (III):
30

1

5



(III)

10

donde R¹ y q son los definidos en relación con la fórmula (I) R⁵ es hidrógeno, halógeno o alcoxi y R⁶ es hidrógeno o hidroxilo. Entre los compuestos particulares dentro de la fórmula (III) donde q es cero, se encuentran los siguientes:

15

- 4-bencilaminobenzoato de etilo,
- 4-(4-clorobencilamino)benzoato de etilo,
- 4-(4-hidroxibencilamino)benzoato de etilo,
- 4-(4-hexiloxibencilamino)benzoato de etilo,
- 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilamino)benzoato de etilo,
- ácido 4-(4-fluorbencilamino)benzoico,
- ácido 4-bencilaminobenzoico,
- ácido 4-(2-metoxibencilamino)benzoico,
- ácido 4-(4-clorobencilamino)benzoico,
- 4-(3-clorobencilamino)benzoato de etilo,
- 4-(2-clorobencilamino)benzoato de etilo,
- 4-(4-clorobencilamino)benzoato de metilo,
- 4-(3-bromobencilamino)benzoato de etilo,
- 4-(2-bromobencilamino)benzoato de etilo,
- 4-(4-metoxibencilamino)benzoato de etilo,
- 4-(2-hidroxi-5-bromobencilamino)benzoato de etilo,

20

25

30

- 1 4-(4-bromobencilamino)benzoato de etilo,
4-(4-fluorbencilamino)benzoato de etilo,
4-(4-fluorbencilamino)benzoato de metilo.

5 Entre los compuestos de fórmula (III) donde q es un número entero de 1 a 6, se encuentran los siguientes:

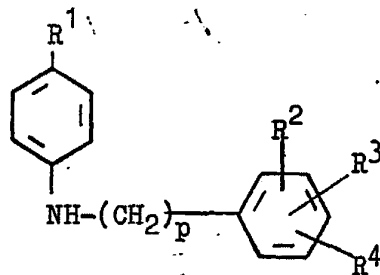
- ácido 4-(bencilamino)fenilacético,
ácido 4-{4-(bencilamino)fenil}butírico,
ácido 4-(4-clorobencilamino)fenilacético,
ácido 3-{(4-clorobencilamino)fenil}propiónico,
10 3-{(4-clorobencilamino)fenil}propionato de etilo,
3-{(4-clorobencilamino)fenil}propionato de metilo,

Otros compuestos de fórmula (II) donde q es de 1 a 6, son los siguientes:

- 3-{(4-fluorbencilamino)fenil}propionato de etilo,
15 3-{(4-fluorbencilamino)fenil}propionato de metilo,
3-{(3-trifluormetilbencilamino)fenil}propionato de etilo,
3-{(3-trifluormetilbencilamino)fenil}propionato de metilo,
20 4-(3-trifluormetilbencilamino)fenilacetato de etilo,
4-(3-trifluormetilbencilamino)fenilacetato de metilo,

Otro grupo de compuestos útiles en las composiciones de esta invención es el representado por la fórmula (IV):

25



(IV)

30

1 donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son los definidos con respecto a la fórmula (II) y p es un número entero de 1 a 6.

Como compuestos específicos de fórmula (IV) donde p es 1, citaremos los siguientes:

5 4-(4-metilbencilamino)benzoato de etilo,
4-(4-dimetilaminobencilamino)benzoato de etilo,
4-(4-carboxibencilamino)benzoato de etilo,
4-(1-naftilmetilamino)benzoato de etilo,
4-(3,5-di-t-butil-4-hidroxibencilamino)benzoato de
10 etilo,
4-(3,4-diclorobencilamino)benzoato de etilo,
4-(3,4-metilendioxibencilamino)benzoato de etilo,
4-(3,4-dimetoxibencilamino)benzoato de etilo,
4-(3-nitrobencilamino)benzoato de etilo,
15 4-(3-nitro-4-clorobencilamino)benzoato de etilo,
4-(3-etoxi-4-metoxibencilamino)benzoato de etilo,
4-(3-trifluormetilbencilamino)benzoato de etilo,

Un compuesto específico de fórmula (IV) donde p es 2-6 es el siguiente:

20 4-{2-(4-clorofenil)etilamino}benzoato de etilo.

Otra clase de compuestos útiles en las composiciones de esta invención son los compuestos de fórmula (II) donde el grupo R^1 representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o un grupo ciano o acilo y en especial este tipo de compuestos donde q representa un número entero de 1 a 12, especialmente de 1 a 6.

25 Dentro de esta subclase, cuando q es 0, se encuentran los siguientes compuestos específicos:

30 N-4-acetilfenil-N-4-clorobencilamina,
N-4-metilfenil-N-4-clorobencilamina,

1 N-4-hidroximetilfenil-N-4-clorobencilamina,
y cuando q es de 1 a 6, los siguientes:

N-4-acetilmetilfenil-N-4-clorobencilamina,

N-4-acetilmetilfenil-N-4-fluorbencilamina,

5 N-4-acetilmetilfenil-N-3-trifluormetilbencilamina,

N-4-(2-acetiletil)fenil-N-4-clorobencilamina,

N-4-(2-acetiletil)fenil-N-4-fluorbencilamina,

N-4-(2-acetiletil)fenil-N-3-trifluormetilbencilamina.

10 La composición puede ser formulada para su administra-
ción por cualquier vía, aunque se prefiere la administra-
ción oral. Las composiciones pueden adoptar la forma de ta-
bletas, cápsulas, polvos, gránulos, píldoras o preparados
líquidos, tales como soluciones o suspensiones orales o pa-
renterales estériles.

15 Las tabletas y cápsulas para administración oral pue-
den presentarse en forma de dosis unitaria y pueden conte-
ner los excipientes convencionales tales como agentes li-
gantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol,
tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lac-
20 tosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o
glicina; lubricantes para comprimidos, por ejemplo estearato
magnésico, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes,
por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes acepta-
bles como laurilsulfato sódico. Las tabletas pueden ser re-
25 vestidas siguiendo métodos conocidos en la práctica farma-
céutica normal. Los preparados líquidos orales pueden adop-
tar, por ejemplo, la forma de suspensiones, soluciones o
emulsiones acuosas u oleosas, jarabes o elixires, o pueden
presentarse como producto seco para su reconstitución con
30 agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Estos prepa-

1 rados líquidos pueden contener los aditivos convencionales
tales como agentes suspensores, por ejemplo sorbitol, metil-
celulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa,
5 carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas
comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo
lecitina, monooleato de sorbitano o acacia, vehículos no acu-
sados (entre los que pueden encontrarse los aceites comesti-
bles), por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco frac-
cionado, ésteres oleosos como glicerina, propilenglicol o
10 alcohol etílico; preservativos, por ejemplo p-hidroxibenzoa-
to de metilo o de propilo o ácido sórbico y, si se desea,
agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

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

15 Para administración parenteral, se preparan dosis uni-
tarias líquidas que utilizan los compuestos y un vehículo
estéril, siendo preferido el agua. El compuesto, de acuerdo
con el vehículo y con la concentración utilizados, puede es-
tar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación
20 de soluciones, el compuesto puede disolverse en agua para in-
yección y esterilizarse por filtración antes de introducirlo
en un vial o ampolla adecuados y cerrar. Ventajosamente, pue-
den disolverse en el vehículo coadyuvantes como anestésicos
locales, preservativos y agentes reguladores del pH. Para
25 aumentar la estabilidad, la composición puede ser congelada
después de introducirla en el vial y eliminar el agua a va-
cío. El polvo liofilizado seco se cierra después hermética-
mente en el vial. Las suspensiones parenterales se preparan
prácticamente de la misma forma, a excepción de que el com-
30 puesto está suspendido en el vehículo en lugar de estar di-

1 suelto y la esterilización no puede realizarse por filtra-
ción. El compuesto puede ser esterilizado por exposición al
óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo esté-
ril. Ventajosamente, se incluye un agente tensoactivo o hu-
5 mectante en la composición para facilitar la distribución
uniforme del compuesto.

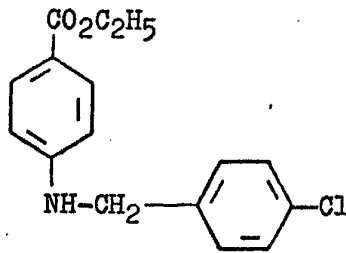
10 La composición puede contener de 0,1 a 99 % en peso,
preferiblemente de 10 a 60 % en peso, del material activo,
de acuerdo con el método de administración. Cuando las com-
posiciones constituyen dosis unitarias, cada unidad contie-
ne preferiblemente de 250 mg a 3 g de ingrediente activo. La
dosis empleada para el tratamiento de adultos humanos osci-
lará preferiblemente entre 1 y 10 g diarios, por ejemplo 3 g
al día, de acuerdo con la vía y la frecuencia de administra-
15 ción.

20 La mayoría de los compuestos de fórmula (II) son com-
puestos nuevos y, en otro aspecto, esta invención proporcio-
na un compuesto de fórmula (II) donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , q y x
son los definidos en relación con la fórmula (II), con la
condición de que, cuando q es 0, R^1 es un grupo ácido carbo-
xílico o un éster alquílico del mismo y R^2 es hidrógeno, en-
tonces R^3 y R^4 no son respectivamente:

- 25 a) hidrógeno y 2-metoxi,
b) hidrógeno y 4-hidroxi,
c) 3-metoxi y 4-hidroxi o
d) ambos hidrógeno.

30 Un nuevo compuesto preferido es el 4-(4'-clorobencil-
amino)benzoato de etilo de fórmula:

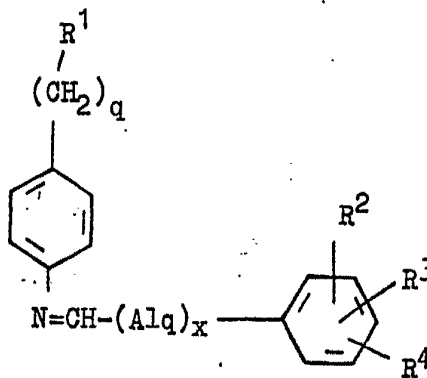
1



5

Los nuevos compuestos de esta invención pueden ser preparados por reducción de un compuesto de fórmula (V):

10



15

(V)

donde R¹, R², R³, R⁴, q y x son los definidos en relación con la fórmula (II).

20

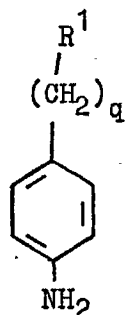
Un reactivo adecuado para efectuar esta reducción es un hidruro metálico como borohidruro sódico en un disolvente alcohólico, especialmente alcohol etílico. Alternativamente, puede emplearse la hidrogenación catalítica, por ejemplo utilizando un catalizador de óxido de platino.

25

Los intermediarios de fórmula (V) pueden ser preparados por reacción de una amina de fórmula (VI) con un aldehído de fórmula (VII):

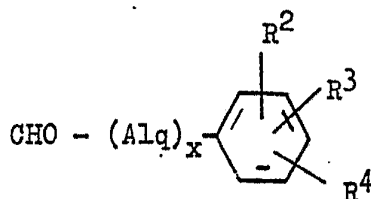
30

1



(VI)

5



(VII)

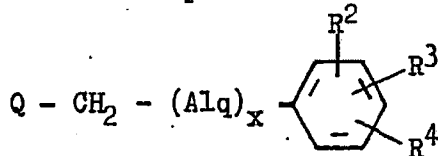
10

Puede ser conveniente generar el intermediario (V) in situ, por reacción de una amina de fórmula (VI) con un aldehído de fórmula (VII), en presencia de un agente reductor. En este caso, un agente reductor adecuado es el hidrógeno sobre un catalizador de óxido de platino en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de metanol y dioxano.

15

Un segundo método para la preparación de los compuestos de fórmula (II) consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VIII):

20



(VIII)

25

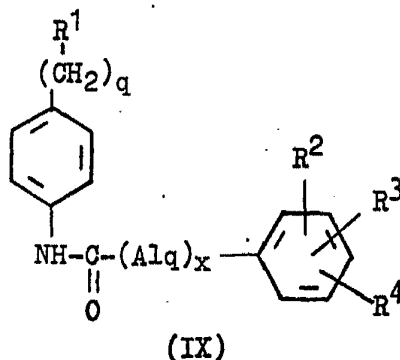
donde Q es un grupo fácilmente desplazable.

Por "grupo fácilmente desplazable" se entiende un átomo o un grupo desplazable por un centro nucleofílico, tal como el grupo amino de fórmula (VI). Estos grupos comprenden los haluros como yodo, bromo o cloro, los pseudohaluros

30

1 como el grupo azido; los ésteres activos como los grupos
alcano- y aril-sulfoniloxi, por ejemplo metanosulfoniloxi,
p-toluensulfoniloxi o los grupos alcoxicarboniloxi como
O-CO-OC₂H₅; los compuestos preparados in situ a partir de
5 agentes deshidratantes como carbodiimidias o carbonildiimi-
dazoles, pentacloruro de fósforo, cloruro de fosfonilo,
cloruro de tionilo, pentóxido de fósforo o ácido sulfúrico;
u otros grupos salientes de este tipo.

Los compuestos de fórmula (II) también pueden ser pre-
10 parados por reducción de un compuesto de fórmula (IX):

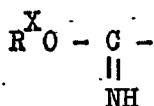


donde R¹, R², R³, R⁴, Alq, q y x son los definidos en rela-
ción con la fórmula (II) anterior. Un reactivo adecuado pa-
20 ra reducir el compuesto (IX) es el borano en sulfuro de di-
metilo.

Otros métodos de preparación de los compuestos donde
R¹ contiene un grupo éster son la esterificación del ácido
libre o de su sal o de otro derivado reactivo del ácido o la
25 transesterificación de un compuesto con un grupo éster di-
ferente. La esterificación puede realizarse por cualquier
método convencional, por ejemplo por reacción del ácido li-
bre con el alcohol apropiado en presencia de un catalizador
tal como un ácido fuerte, cloruro de hidrógeno seco o ácido
30 p-toluensulfónico.

1 La formación de los compuestos (II) donde R¹ es un éster también puede realizarse por métodos convencionales de transesterificación, por ejemplo reacción de un éster con el
5 segundo alcohol apropiado, en presencia de un catalizador como la sal sódica del alcohol, o cloruro de hidrógeno seco, ácido p-toluensulfónico o cianuro potásico.

 Los compuestos de fórmula (II) donde R¹ es un éster también pueden prepararse por alcanolisis del correspondiente compuesto ciano (R¹ es C≡N) o por hidrólisis de un imino-
10 éter de fórmula (II), donde R¹ es un grupo de fórmula:



 donde R^X es el resto hidrocarburado de un alcohol o fenol.

15 Los compuestos donde R¹ contiene un grupo ácido carboxílico también pueden ser preparados por hidrólisis catalizada por ácidos o bases del correspondiente compuesto de fórmula (II) donde R está seleccionado entre:

- a) un grupo amida de ácido carboxílico,
- b) un grupo ciano (-C≡N),
- 20 c) un grupo ácido carboxílico esterificado.

 La hidrólisis de las amidas puede llevarse a cabo empleando un ácido mineral como catalizador, adecuadamente ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. La hidrólisis catalizada por bases puede efectuarse utilizando un hidróxido metálico alcalino o alcalinotérreo, v.g. hidróxido sódico o
25 potásico. Adecuadamente, la reacción de hidrólisis se efectúa en solución acuosa, v.g. refluendo durante varias horas. El compuesto deseado puede aislarse como ácido libre por neutralización de la mezcla de reacción resultante o como la sal de adición de base apropiada (v.g. sal sódica si
30

1 se emplea hidróxido sódico) o la sal de adición de ácido
(v.g. el hidrocloreuro si se emplea HCl). Alternativamente,
el ácido libre puede convertirse en cualquier sal deseada
por los procedimientos habituales.

5 Para la hidrólisis de un compuesto donde R^1 es un gru-
po ciano, se libera amoniaco y por lo tanto el catalizador
preferido es un ácido que se combine con el amoniaco, v.g.
un haluro de hidrógeno tal como HCl o HBr. Si se utiliza una
hidrólisis catalizada por bases, se libera amoniaco y el
10 ácido se obtiene en forma de sal alcalina o, después de neu-
tralizar, en forma de ácido libre.

Para la hidrólisis de un grupo ácido carboxílico es-
terificado, el proceso implica preferiblemente la hidróli-
sis con una base fuerte como el hidróxido sódico. Los gru-
15 pos R^1 ácido carboxílico esterificado pueden ser, por ejem-
plo, grupos alcoxicarbonilo inferior como metoxicarbonilo
o t-butoxicarbonilo. También son aplicables en este caso las
observaciones realizadas antes sobre las sales del ácido li-
bre resultante.

20 Los procedimientos anteriores también constituyen un
aspecto de esta invención así como los nuevos intermediarios
útiles de fórmula (V).

También está incluido dentro del alcance de esta in-
vención un método para controlar o reducir los niveles de
25 lípidos en suero en los mamíferos, incluido el hombre, cuyo
método consiste en administrar al mamífero uno o más de los
compuestos de fórmula (II). Se prefiere la administración
por vía oral.

30 El compuesto puede ser administrado sólo o en combina-
ción con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables o

1 como parte de la toma dietética total. En este último caso,
la cantidad de compuesto empleada puede ser inferior al 1 %
del peso de la dieta y preferiblemente no es superior al
0,5 % en peso. La dieta para un hombre puede constar de los
5 alimentos normales a los que se ha adicionado el éster y
análogamente la dieta para los animales puede estar consti-
tuída por los piensos y el compuesto puede ser agregado só-
lo o en una premezcla.

Los siguientes ejemplos ilustran esta invención:

10

EJEMPLO 1

4-(4-Clorobencilamino)benzoato de etilo

15

Se mezclan 16,5 g (0,1 moles) de 4-aminobenzoato de
etilo y 14,0 g (0,1 moles) de 4-clorobenzaldehído en 100 ml
de alcohol absoluto y se calienta en un baño de vapor duran-
te 10 minutos. Al enfriar cristaliza el producto de la so-
lución caliente y se filtra y seca para dar 27,5 g de 4-clo-
robenzalamino-benzoato de etilo.

20

Este producto se disuelve en 200 ml de etanol caliente
y se trata poco a poco con 4 g de borohidruro sódico, con
agitación. La mezcla se hierve a reflujo durante 3 horas con
agitación, se enfría y se vierte en agua de hielo. El pro-
ducto sólido se filtra y se seca para dar 16,3 g de 4-(4-
clorobencilamino)benzoato de etilo, p.f. 151°C.

25

EJEMPLOS 2-13

Los siguientes compuestos se preparan por el método
del Ejemplo 1:

30

<u>Ej. nº</u>	<u>Compuesto</u>	<u>p.f. (°C)</u>
2	4-bencilaminobenzoato de etilo	96-7
3	4-(4-hidroxBencilamino)benzoato de etilo	145-6

	<u>Ej. nº</u>	<u>Compuesto</u>	<u>p.f. (°C)</u>
1	4	4-(4-hexiloxibencilamino)benzoato de etilo	121-2
	5	4-(4-hidroxi-3-metoxibencilamino)benzoato de etilo	146-7
5	6	Acido 4-(4-fluorbencilamino)benzoico	180-81
	7	Acido 4-bencilaminobenzoico	174-5
	8	Acido 4-(2-metoxibencilamino)benzoico	168-9
	9	Acido 4-(4-clorobencilamino)benzoico	206-8
10	10	4-(4-metilbencilamino)benzoato de etilo	118-9
	11	4-(4-dimetilaminobencilamino)benzoato de etilo	141-2
	12	4-(4-carboxibencilamino)benzoato de etilo	240-45 (sublima)
15	13	4-(1-naftilmetilamino)benzoato de etilo	88

EJEMPLO 14

{4-(4-Fluorbencil)amino}benzoato de etilo

Se hierven a reflujo durante 2 horas 9,92 g (0,08 moles) de 4-fluorbenzaldehido y 13,2 g (0,08 moles) de 4-aminobenzoato de etilo en 80 ml de etanol absoluto. La mezcla se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente y el producto cristalino se filtra, se lava con 40 ml de etanol frío y 80 ml de éter de petróleo (40-60°) y se seca a vacío a 40°C. El rendimiento de 4-(4-fluorbenzal)aminobenzoato de etilo es de 16,26 g.

Este se disuelve en 100 ml de etanol caliente y se trata poco a poco con 4,0 g (0,106 moles) de borohidruro sódico. Una vez completada la adición, la mezcla se hierve durante 30 minutos y después se agrega sobre 400 ml de agua de hielo. Se filtra el producto sólido, se seca a vacío a 70°C

1 y finalmente se cristaliza en etanol absoluto para dar
12,28 g (56 %) de {4-(4-fluorobencil)amino}benzoato de etilo
que funde a 109-110,5°C.

EJEMPLOS 15-30

5 Los siguientes compuestos se preparan por el método
del Ejemplo 14:

Ej. nº	Compuesto	p.f. (°C)
15	{4-(3,4-diclorobencil)amino}benzoato de etilo	135
10	{4-(3,4-metilendioxibencil)amino}benzoato de etilo	124-5
	{4-(4-hidroxibencil)amino}benzoato de etilo	145-6
	{4-(3-clorobencil)amino}benzoato de etilo	94-5
15	{4-(2-clorobencil)amino}benzoato de etilo	117-8
	{4-(3,4-dimetoxibencil)amino}benzoato de etilo	131-3
	{4-(3-bromobencil)amino}benzoato de etilo	98-9
	{4-(2-bromobencil)amino}benzoato de etilo	126-7
20	{4-(4-metoxibencil)amino}benzoato de etilo	128-9
	{4-(2-hidroxi-5-bromobencil)amino}benzoato de etilo	162
	{4-(4-acetamidobencil)amino}benzoato de etilo	195-6
25	{4-(3-nitro-4-clorobencil)amino}benzoato de etilo	117
	{4-(3-nitrobencil)amino}benzoato de etilo	113-5
	{4-(4-bromobencil)amino}benzoato de etilo	148
30	{4-(3-etoxi-4-metoxibencil)amino}benzoato de etilo	155-6
	Acido 4-[(4-clorobencil)amino]-fenilacético	155

EJEMPLO 31

Acido 4-((4-clorobencil)amino)benzoico

Se mezclan 13,7 g (0,1 moles) de ácido 4-aminobenzoico y 14,05 g (0,1 moles) de 4-clorobenzaldehido en 200 ml de benceno seco, se añaden 50 mg de ácido 4-toluensulfónico y la mezcla se hierve a reflujo en un aparato que incorpora un separador de agua, hasta que se ha recogido la cantidad teórica de agua (1,8 ml). La mezcla de reacción se enfría en agua de hielo, se filtra el producto, se seca y se hidrogena en condiciones normales de temperatura y presión en 500 ml de etanol, en presencia de óxido de platino (catalizador de Adams) (100 mg). Se filtra el catalizador y la solución se agrega sobre agua de hielo. Se filtra el producto, se seca y se cristaliza en etanol acuoso al 20 % para dar 17,32 g (78 %) de ácido 4-((4-clorobencil)amino)benzoico que funde a 206-8°C.

EJEMPLOS 32-34

Los siguientes compuestos se preparan por el método del Ejemplo 30:

<u>Ej. nº</u>	<u>Compuesto</u>	<u>p.f. (°C)</u>
32	ácido 4-((4-fluorbencil)amino)benzoico	180-81
33	ácido 4-((2-metoxibencil)amino)benzoico	168-9
34	4-((4-clorobencil)amino)acetofenona	162-3

EJEMPLO 35

4-(3-Trifluormetilbencil)amino)benzoato de etilo

Se agregan 8,25 g (0,05 moles) de 4-aminobenzoato de etilo y 9,45 g (0,05 moles) de cloruro de 3-trifluormetilbencilo a 80 ml de etanol absoluto conteniendo 10 g de carbonato potásico anhidro. La mezcla se hierve a reflujo con

1 agitación durante 16 horas, se enfría a la temperatura am-
biente y se filtra. El filtrado se evapora a sequedad, se
tritura con éter, se filtra y se evapora a sequedad. El re-
5 siduo se cromatografía sobre 400 g de gel de sílice en di-
clorometano para dar 3,82 g (24 %) de 4-(3-trifluormetil-
bencil)amino}benzoato de etilo que funde a 69-70°C.

EJEMPLO 36

4-(4-Clorobencil)amino}benzoato de isopropilo

10 Se agregan 7,0 g (0,024 moles) de 4-(4-clorobencil)-
aminobenzoato de etilo a una solución de 0,5 g (0,022 moles)
de sodio en 70 ml de alcohol isopropílico. La mezcla se
hierve a reflujo durante 16 horas, se enfría a la tempera-
tura ambiente y se agrega agua de hielo. Se filtra el sólido,
15 se seca y se cristaliza en alcohol isopropílico para
dar 5,38 g (74 %) de 4-(4-clorobencil)amino}benzoato de iso-
propilo que funde a 115°C.

EJEMPLOS 37-38

Los siguientes compuestos se preparan por el método
del Ejemplo 35:

Ej. nº	Compuesto	p.f. (°C)
37	4-(4-clorobencil)aminobenzoato de me- tilo	125-6
38	4-(4-fluorbencil)aminobenzoato de me- tilo	107-8

EJEMPLO 39

4-{2-(4-Clorofenil)etilamino}benzoato de etilo

25 Se disuelven 8,91 g (0,03 moles) de N-(4-etoxicarbonil
fenil)-(4-clorofenil)acetamida en 70 ml de tetrahidrofurano
seco, bajo nitrógeno, y se añaden 3,8 ml (0,03 moles) del
30 complejo de borano-sulfuro de dimetilo a la temperatura am-
biente. La mezcla se agita durante 30 minutos a la tempera-

1 tura ambiente, se hierve a reflujo con agitación durante
4 horas, se enfría y se añaden 70 ml de ácido clorhídrico
1 N. Se separa la fase orgánica, se extrae la capa acuosa
5 dos veces con 80 ml cada vez de diclorometano y las fases
orgánicas combinadas se lavan con 100 ml de agua y se secan
sobre sulfato magnésico anhidro. Por evaporación del disol-
vente se obtiene un aceite que se cromatografía sobre 120 g
de gel de sílice en diclorometano para dar 4,02 g (44 %) de
10 4-{2-(4-clorofenil)etilamino}benzoato de etilo que funde a
75-77°C.

Datos biológicos

Los efectos hipocolesterolémicos y/o hipotrigliceridi-
démicos de varios compuestos de esta invención fueron de-
mostrados en el siguiente experimento:

15 Unos grupos de 8 ratas albinas macho (variedad
C.F.Y.), pesando aproximadamente 150 g, recibieron una die-
ta comercial pulverizada (Oxoid) a la que se agregaron los
compuestos de esta invención en una proporción del 0,25 %.
Estas dietas se administraron durante 7 días. Después se
20 sacrificaron las ratas y se midió el colesterol y los tri-
glicéridos totales en suero mediante el autoanalizador
Technicon.

25 La Tabla I muestra los resultados, expresados como
porcentaje de reducción del colesterol y porcentaje de re-
ducción de los triglicéridos en comparación con los contro-
les.

TABLA I

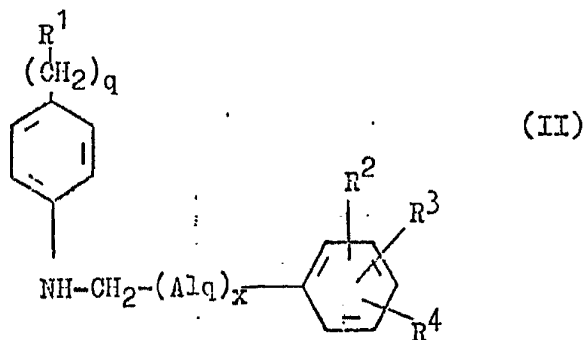
(N.S. = no significativo)

	<u>Compuesto del Ejemplo Nº</u>	<u>Porcentaje de reducción de</u>	
		<u>Colesterol</u>	<u>Triglicérido</u>
1	1	27	46
	2	17	26
	3	21	54
	4	24	36
	5	7	50
5	6	36	57
	7	32	60
	8	N.S.	44
	9	31	61
	10	N.S.	27
10	11	5	17
	12	N.S.	24
	13	26	30
	15	13	N.S.
	16	41	N.S.
15	18	32	29
	19	14	N.S.
	21	22	62
	23	N.S.	20
	25	33	36
20	27	N.S.	34
	28	21	39
	29	21	25
	30	23	N.S.
	35	41	51
25	37	50	54

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevas aralquilanilinas de fórmula (II) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de las mismas:



donde R^1 es un grupo ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un éster de un grupo ácido carboxílico; un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o un grupo ciano o acilo;

q es 0 ó un número entero de 1 a 12;

Alq representa un grupo alquileno de cadena lineal o ramificada;

x es 0 ó 1;

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-8} ;

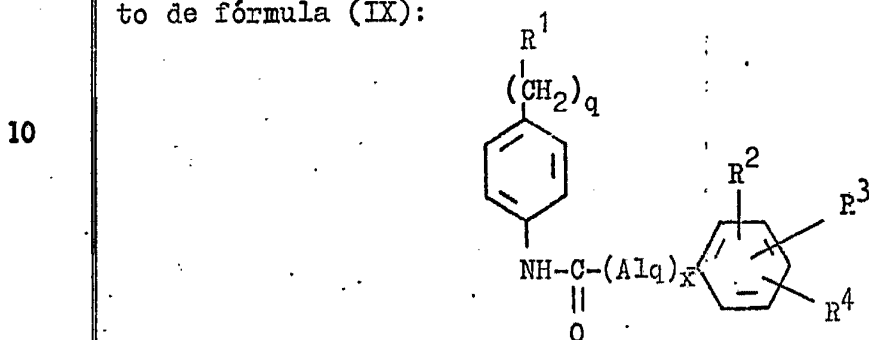
R^4 es hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , nitro, ácido carboxílico o una sal o éster del mismo, hidroxilo, amino, alquilamino, acilamino o fenilo o bien dos grupos cualesquiera R^2 , R^3 o R^4 , sobre átomos de carbono adyacentes, forman el resto de un anillo bencénico fusionado,

con la condición de que, cuando q es 0, R^1 es

1 un grupo ácido carboxílico o un éster alquílico del mismo y
R² es hidrógeno, entonces R³ y R⁴ no son respectivamente

- a) hidrógeno y 2-metoxi,
- b) hidrógeno y 4-hidroxi,
- 5 c) 3-metoxi y 4-hidroxi o
- d) ambos hidrógeno;

cuyo procedimiento consiste en (a) hacer reaccionar un compues
to de fórmula (IX):



15 (IX)

donde R¹, R², R³, R⁴, Alq, q y x son los definidos anterior
mente con borano en un disolvente orgánico, para reducir el
grupo -CO- a -CH₂- y obtener el compuesto de fórmula II.

- b) opcionalmente cuando R¹ representa un grupo
20 éster, esterificar el compuesto de fórmula (II)
donde R¹ representa un grupo ácido carboxílico
o una sal u otro derivado reactivo del ácido,
o transesterificar el compuesto de fórmula (II)
donde R¹ representa un grupo éster diferente.

25 2. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde R⁴ es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo
C₁₋₈, nitro, ácido carboxílico o una sal o éster del mismo,
hidroxi, amino, alquilamino o fenilo.

30 3. Un procedimiento según la reivindicación 2,
donde R⁴ es haloalquilo C₁₋₈, nitro, ácido carboxílico o una

1 sal o éster del mismo, hidroxilo, amino o alquilamino.

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^1 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o un grupo ciano o acilo.

5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde q es un número entero de 1 a 12.

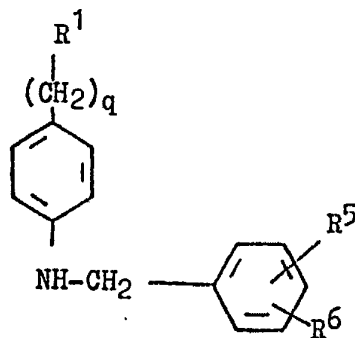
6. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde q es 1 ó 2.

7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R^2 y R^3 son ambos hidrógeno.

8. Un procedimiento según la reivindicación 7, donde R^4 es un sustituyente 4-halógeno.

9. Un procedimiento según la reivindicación 8, donde R^4 es un sustituyente 4-cloro.

10. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la fórmula del compuesto obtenido es:



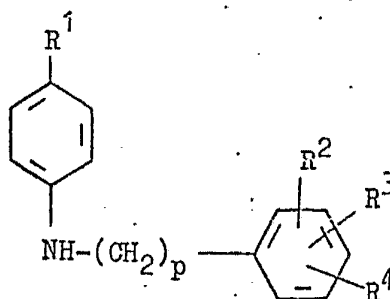
(III)

donde R^1 y q son los definidos en la reivindicación 1, R^5 es hidrógeno, halógeno o alcoxi y R^6 es hidrógeno o hidroxilo.

11. Un procedimiento según la reivindicación 10,

1 donde el nombre del compuesto obtenido es ácido 4-(4-cloro-
bencilamino)-benzoico o el éster metílico o etílico del mis-
mo.

5 12. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde la fórmula del compuesto obtenido es:



(IV)

10
15 donde R¹, R², R³, y R⁴ son los definidos en la reivindica-
ción 1 y p es un número entero de 1 a 6.

13. Un procedimiento según la reivindicación 3,
donde el nombre del compuesto obtenido es N-4-acetilfenil-
N-4-clorobencilamina.

20 14. Un procedimiento según la reivindicación 3,
donde el nombre del compuesto obtenido es N-4-acetilmetil-
fenil-N-4-clorobencilamina.

15. Un procedimiento según la reivindicación 3,
donde el nombre del compuesto obtenido es N-4-(2-acetile-
til)fenil-N-4-clorobencilamina.

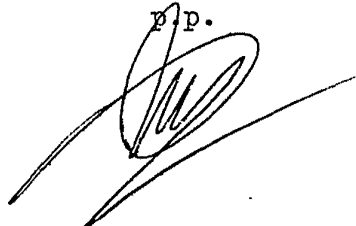
25 16. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ARALQUI-
LANILINAS.

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

Madrid, 31 marzo 1.978

BERNARDO UNGRIA

p/p.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'B. Ungria', written over the typed name and initials.

5

10

15

20

25

30