



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NUMERO 476.473	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION	

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 78.805	32 FECHA 30 diciembre 1977	33 PAIS LUXEMBURGO
--	-------------------------------	-----------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento para la preparación de ácidos acilhidrocarbamilami- noalcanoicos"
--

71 SOLICITANTE (S) Byk Gulden Lomborg Chemische Fabrik Gesellschaft mit beschränkter Haftung
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Byk-Gulden-Strasse 2, D-7750 Konstanz (Alemania)

72 INVENTOR (ES) Dr. Walter Krastinat y Dr. Richard Riedel

73 TITULAR (ES)

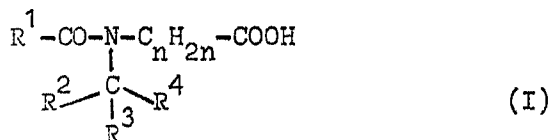
74 REPRESENTANTE Carlos Fernández Candelas

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de ácidos acilhidrocarbilaminoalcanoicos y a un procedimiento para su preparación.

Los ésteres bencílicos de ácidos N-(alcohol inferior)- γ -aminobutíricos o los ésteres alcohólicos inferiores de ácido N-fenil- γ -aminobutírico deben encontrar utilización para el tratamiento de úlceras gástricas [memoria de patente japonesa 38(63)-15368 o memoria de patente japonesa 38(63)-7324]. A los N-(2-alcoxibenzoil)-aminoácidos se les atribuye un efecto antipirético y analgésico (DT-OS 24 07 016). Los ácidos N-trialcoxibenzoil-aminoalcanoicos poseen en el caso del tratamiento de enfermedades cardíacas, por ejemplo infarto cardíaco, isquemia cardíaca o arritmia cardíaca, una gran importancia (DT-OS 2.034.192, 2.050.949, 2.131.626, 2.131.674 2.131.675, 2.131.679 y 2.131.680). El ácido N-propionil- ξ -aminocaproico está previsto (DT-AS 19 22 193) como sustancia activa para preparados cosméticos para el tratamiento de anomalías en la cicatrización de la piel, que dependen de perturbaciones de la formación de tejido conjuntivo (DT-AS 19 22 193). Ácidos N-acil-alcanoicos eventualmente sustituidos con un grupo alcoholilo con 1 a 3 átomos de carbono y preferiblemente sus ésteres alcohólicos de cadena larga son utilizados en agentes para la protección, el cuidado y el tratamiento de la piel (DE-OS 22 34 399). El ácido 4- γ -metil-benzoil-amino- γ -butírico y el ácido 6- γ -metil-benzoil-amino- γ -hexanoico-(1) son descritos en Beilsteins Handbuch der organis-

chem Chemie (EIII9, 1150 o 1158). Una descripción de la preparación de ácido 5-(N-metil-acetamido)-valérico se encuentra en J. Chem. Soc. [London] C 1969, 1863. Los N-benzoil-N-fenil- α - aminoácidos deben poseer efectos antiinflamatorios y analgésicos (DT-OS 17 68 173), mientras que en el caso de la investigación de ácidos N-benzoil-anilinoalcanocarboxílicos - [D. Evans y otros, J. Med. Chem 12 (1969) 1006-10] los correspondientes ácidos butíricos no manifestaron ningún efecto antiinflamatorio. En la DT-OS 19 17 036 se reivindican ácidos anilino-carboxílicos acilados con efecto colerético, a los cuales se atribuyen además otros efectos (DT-OS 24 50 680). Los ácidos α - fenil-benciliden- ω -aminoalcanocarboxílicos y sus derivados deben ser utilizados en agentes con efecto anti-epiléptico (DT-OS 2.634.288). Se ha sintetizado ahora una nueva clase de ácidos acilhidrocarbamilaminoalcanoicos, que ni son mencionados en las citadas publicaciones ni son hechos evidentes por ellas. Además se encontró que estos ácidos acilhidrocarbamilaminoalcanoicos tienen interesantes propiedades farmacológicas, especialmente ventajosas.

Es objeto del invento un procedimiento para la preparación de ácidos acilhidrocarbamilaminoalcanoicos de la fórmula general I



en donde

R¹ significa un radical hidrocarbonado alifático o alicíclico

co o un grupo fenilo eventualmente sustituido;

R^2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, un grupo alqueno o un grupo alquino;

R^3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, un grupo cicloalcoholo o un radical fenilo eventualmente sustituido;

R^4 significa un grupo alcoholo, un grupo cicloalcoholo, un grupo fenilo eventualmente sustituido o un grupo fenilalcoholo eventualmente sustituido, siendo al menos 3 la suma de los átomos de carbono de los sustituyentes alcoholo R^2 , R^3 y R^4 o

R^3 y R^4 significan conjuntamente un grupo alcoholeno o

R^2 , R^3 y R^4 con inclusión del átomo de carbono contiguo significan un radical adamantilo;

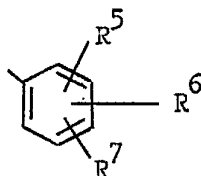
n significa 3, 4 ó 5;

así como sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.

Como radicales hidrocarbonados alifáticos entran en consideración radicales alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono. Radicales alcoholo de cadena recta son los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo, de los cuales se prefieren los de 1 a 5, sobre todo de 1 a 2, átomos de carbono. Radicales alcoholo ramificados con 3 a 7 átomos de carbono son, por ejemplo, los radicales isopropilo, isobutilo, sec-butilo o terbutilo, de los cuales se prefieren los de 3 a 5 átomos de carbono. Radicales alqueno y alquino con 2 a 7 átomos de carbono son, por ejemplo, los radicales etenilo, etinilo, 1-propenilo, 1,3-butadienilo y 2-butenilo. Como radicales hi

drocarbonados alicíclicos entran en consideración los de 3 a 10 átomos de carbono, por ejemplo los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, de los cuales se prefieren los de 5 a 8 átomos de carbono.

5 Como grupos fenilo eventualmente sustituidos entran en consideración los de la fórmula



en donde R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoholmercapto, un grupo aciloxi, un grupo amino eventualmente sustituido, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi o un grupo trifluorometilmercapto. Como átomos de halógeno R⁵, R⁶ y R⁷ entran en consideración flúor, cloro o bromo, preferiblemente flúor y cloro, especialmente cloro. Como grupos alcoholo o grupos alcoxi o grupos alcoholmercapto R⁵, R⁶ y R⁷ se mencionarán, entre otros, los de 1 a 4 átomos de carbono, de los cuales se prefieren los de 1 a 3 átomos de carbono y sobre todo los de 1 átomo de carbono. Como grupos aciloxi entran en consideración, entre otros, grupos -O-CO-R¹, en los cuales R¹ tiene el significado precedentemente indicado, de los cuales se prefieren los grupos alcanoiloxi con 1 a 7, especialmente con 2 a 5, átomos de carbono, sobre todo el grupo acetoxi. Junto con el grupo amino

no sustituido. entran en consideración como sustituyentes --
R⁵, R⁶ y R⁷ también grupos amino sustituidos, de los cuales
se mencionarán a modo de ejemplo grupos alcohilamino y dial-
cohilamino con 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2, átomos de carbo
5 no en el radical alcohilo así como grupos acilamino con los
grupos acilo usuales utilizados para la protección de grupos
amino, tales como grupos alcanóilo con 2 a 5 átomos de carbo
no.

Si R³ y R⁴ representan en común un grupo alcohileno,
10 se trata de los que tienen 2 a 8, preferiblemente 4 a 7, áto
mos de carbono. Si R², R³ y R⁴ con inclusión del átomo de -
carbono contiguo representan un radical adamantilo se entien
de como tal el radical adamantilo-(1).

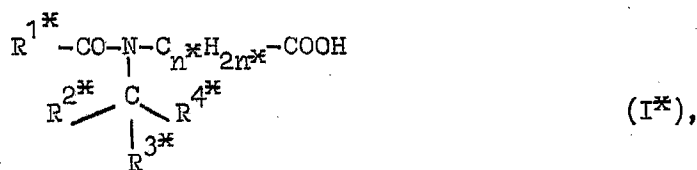
Como grupos fenalcohilo entran en consideración -
15 los que tienen grupos fenilo no sustituidos o sustituidos y
grupos alcohilo que contienen 1 a 4 átomos de carbono, de -
los cuales se prefieren los que tienen grupos fenilo no sus-
tituidos y 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcohilo, -
sobre todo con 1 átomo de carbono en el radical alcohilo. A
20 modo de ejemplo se mencionarán los grupos bencilo, fenetilo
y fenilpropilo, de los cuales se prefiere el grupo bencilo.
Entre los grupos fenalcohilo eventualmente sustituidos, por
ejemplo, con sustituyentes halógeno, metilo o metoxi se pre-
fieren los monosustituidos o disustituidos. en el radical fe
25 nilo. A modo de ejemplo se mencionarán los grupos para-cloro
bencilo, meta-clorobencilo, para-bromobencilo, orto-fluoro-

bencilo, para-fluorobencilo, para-metilbencilo, para-metoxibencilo, y el grupo 3,4-dimetoxibencilo.

Como sales entran en consideración sales con bases orgánicas e inorgánicas. Sales farmacológicamente no compatibles son transformadas según métodos en sí conocidos en sales farmacológicamente, es decir biológicamente, compatibles, que son preferidas de entre las sales de acuerdo con el invento. Como cationes para la formación de sales se utilizan sobre todo los cationes de los metales alcalinos, de los metales alcalino-térreos o de los metales térreos; pero entran en utilización sin embargo también los correspondientes cationes de bases nitrogenadas orgánicas, tales como aminas, aminoalcanoles, aminoazúcares, aminoácidos básicos, etc.

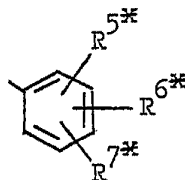
A modo de ejemplo se mencionarán las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, etilendiamina, dimetilamina, dietilamina, morfolina, piperidina, piperazina, N-(alcohol inferior)-piperazina (por ejemplo N-metilpiperazina), metilciclohexilamina, bencilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, tris-(hidroximetil)-aminometano, 2-amino-2-metilpropanol, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, glucamina, N-metilglucamina, glucosamina, N-metilglucosamina, lisina, ornitina, arginina y quinoleína.

Una forma de realización del invento la constituyen los ácidos acilhidrocarbilaminoalcanoicos de la fórmula general I*



en donde

5 R^{1*} significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidrocarbonado alicíclico con 5 a 7 átomos de carbono o un radical fenilo



R^{2*} significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, un radical alqueno o alquini-
lo con 2 a 5 átomos de carbono;

10 R^{3*} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono;

R^{4*} significa un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, siendo al menos 3 la suma de los átomos de carbono de los sustituyentes alcoholo R^{2*} , R^{3*} y R^{4*}

15 n^* significa 3, 4 ó 5,

R^{5*} , R^{6*} y R^{7*} son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcanoiloxi con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo nitro o un grupo trifluorometilo,

20

y sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.

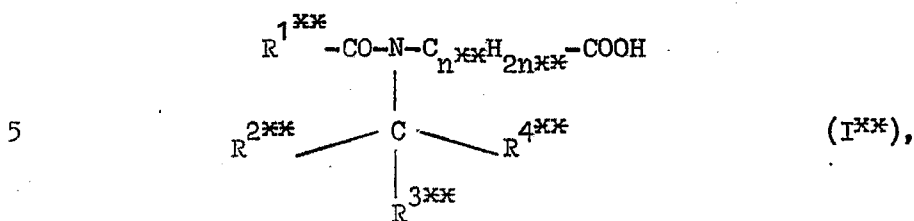
Representantes preferidos de la forma de realiza-

ción I^* son aquellos en los cuales R^{1*} significa un radical - hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido con R^{5*} , R^{6*} y R^{7*} , R^{2*} significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo etinilo, R^{3*} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, R^{4*} significa un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, siendo al menos 3 la suma de los átomos de carbono de los sustituyentes alcoholo R^{2*} , R^{3*} y R^{4*} , R^{5*} significa un átomo de hidrógeno y n^* significa 3, 4, ó 5, R^{6*} y R^{7*} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo amino o un grupo trifluorometilo, y sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.

Representantes especialmente preferidos de la forma de realización I^* son aquellos en los cuales R^{1*} significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido con R^{5*} , R^{6*} y R^{7*} , R^{2*} significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etinilo, R^{3*} significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R^{4*} significa un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono siendo al menos 3 la suma de los átomos de carbono de los sustituyentes alcoholo R^{2*} , R^{3*} y R^{4*} , R^{5*} significa un átomo de hidrógeno, R^{6*} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metoxi o un grupo trifluorometilo, R^{7*} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metoxi, n significa 4 ó 5, preferiblemente 3, y sus sales con bases orgánicas o inorgá-

nicas.

Otra forma de realización del invento la constituyen los ácidos acilhidrocarbamilaminoalcanoicos de la fórmula general I^{xxx}



en donde

R^{1xxx} significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidrocarbonado alicíclico con 5 a 7 átomos de carbono o un radical fenilo



R^{2xxx} significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, un radical alquenoilo o alquini_{lo} con 2 a 5 átomos de carbono;

15 R^{3xxx} significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono o un grupo cicloalcoholo con 5 a 7 átomos de carbono,

R^{4xxx} significa un grupo cicloalcoholo con 5 a 7 átomos de carbono o

R^{3xxx} y R^{4xxx} significan en común un grupo alcoholeno-(CH₂)_{qxxx}

R^{2***} , R^{3***} y R^{4***} con inclusión del átomo de carbono contiguo significan un radical adamantilo;

n^{***} significa 3, 4 ó 5,

q^{***} significa 4, 5, 6 ó 7,

5 R^{5***} , R^{6***} y R^{7***} son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcaniloxi con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo nitro o un

10 grupo trifluorometilo,

y sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.

Representantes preferidos de la forma de realización R^{***} son aquellos en los cuales R^{1***} significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono o

15 un radical fenilo sustituido con R^{5***} , R^{6***} y R^{7***} , R^{2***} significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo etinilo, R^{3***} significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo ciclohexilo, R^{4***} significa un grupo ciclohexilo, o R^{3***} y R^{4***} significan en

20 común un grupo alcoholeno $-(CH_2)_{q^{***}}$ o R^{2***} , R^{3***} y R^{4***} con inclusión del átomo de carbono contiguo significan un radical adamantilo-(1), n^{***} significa 3, 4 ó 5, q^{***} significan 4, 5, 6 ó 7, R^{5***} significa un átomo de hidrógeno, R^{6***} y R^{7***} son iguales o diferentes y representan un átomo de

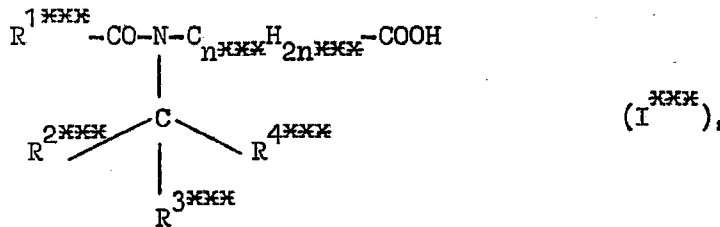
25 hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo amino o un grupo trifluorometilo, y sus sa-

les con bases orgánicas o inorgánicas.

Representantes especialmente preferidos de la forma de realización I^{xxx} son aquellos en los cuales R^{1xxx} significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido con R^{5xxx}, R^{6xxx} y R^{7xxx}, R^{2xxx} significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etinilo, R^{3xxx} y R^{4xxx} significan en común un grupo alcoholeno - (CH₂)_q ó R^{2xxx}, R^{3xxx} y R^{4xxx} con inclusión del átomo de carbono contiguo significan un radical adamantilo -(1), n^{xxx} significa 4 ó 5, preferiblemente 3, q^{xxx} significa 5 ó 7, R^{5xxx} significa un átomo de hidrógeno, R^{6xxx} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metoxi o un grupo trifluorometilo, R^{7xxx} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metoxi, y sus sa-

les con bases orgánicas o inorgánicas.

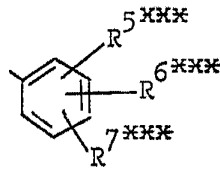
Otra forma de realización del invento la constituyen los ácidos acilhidrocarbamilaminoalcanoicos de la fórmula general I^{xxx}



20 en donde

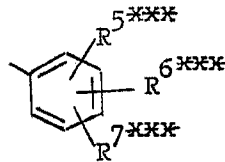
R^{1xxx} significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidrocarbonado alicí-

clico con 5 a 7 átomos de carbono o un radical fenilo

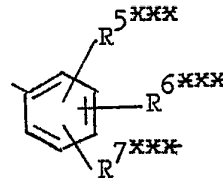


R² significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo -
con 1 a 5 átomos de carbono,

5 R³ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo -
con 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo



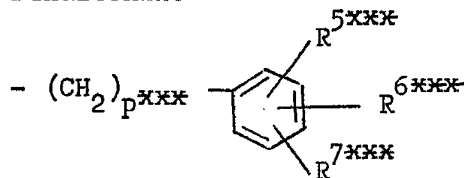
R⁴ significa un radical fenilo



o un ra

dical fenalcoholo

10



n significa 3, 4 ó 5

p significa 1, 2, 3 ó 4

R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y signifi-

can un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un

15

grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un

grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un -

grupo alcanoiloxi con 2 a 5 átomos de carbono, un gru

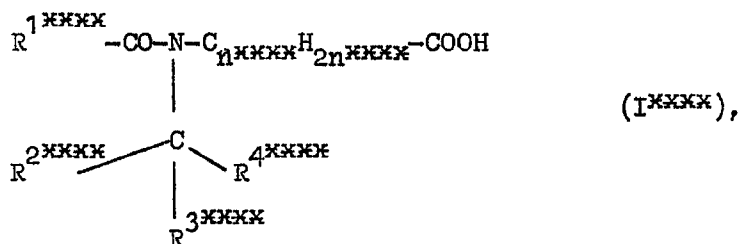
po amino, un grupo nitro o un grupo trifluorometilo, y sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.

Representantes preferidos de la forma de realización I^{XXXX} son aquellos en los cuales R^{1XXXX} significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido con R^{5XXXX}, R^{6XXXX} y R^{7XXXX}, R^{2XXXX} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, R^{3XXXX} significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido con R^{7XXXX}, R^{4XXXX} significa un radical fenilo sustituido con R^{7XXXX} o un radical bencilo sustituido con R^{7XXXX}, R^{5XXXX} significa un átomo de hidrógeno, y n^{XXXX} significa 3, 4 ó 5, R^{6XXXX} y R^{7XXXX} son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo amino o un grupo trifluorometilo, y sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.

Representantes especialmente preferidos de la forma de realización I^{XXXX} son aquellos en los cuales R^{1XXXX} significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido con R^{5XXXX}, R^{6XXXX} y R^{7XXXX}, R^{2XXXX} significa un átomo de hidrógeno, R^{3XXXX} significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un radical fenilo sustituido con R^{7XXXX}, R^{4XXXX} significa un radical fenilo sustituido con R^{7XXXX} o un radical bencilo sustituido con R^{7XXXX}, R^{5XXXX} significa un átomo de hidrógeno, R^{6XXXX} signifi

ca un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metoxi o un grupo trifluorometilo, R^{7XXXX} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metoxi, n^{XXXX} significa 4 ó 5, preferiblemente 3, y sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.

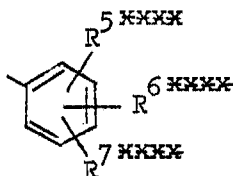
Una forma de realización alternativa del invento la constituyen los ácidos acilhidrocarbamilaminoalcanoicos de la fórmula general I^{XXXX}



10 en donde

R^{1XXXX} significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidrocarbonado alicíclico con 5 a 7 átomos de carbono o un radical fe-
nilo,

15

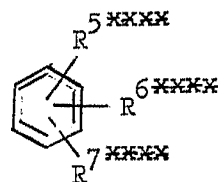


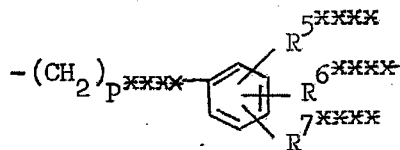
R^{2XXXX} significa un radical alquenoilo o alquiniilo con 2 a 5 átomos de carbono;

R^{3XXXX} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono;

20

R^{4XXXX} significa un radical fenilo un radical fenálcoholo





n^{XXXXX} significa 3, 4 ó 5,

p^{XXXXX} significa 1, 2, 3 ó 4,

R^{5XXXXX}, R^{6XXXXX} y R^{7XXXXX} son iguales o diferentes y significan

5 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcanoiloxi con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo nitro o un grupo trifluorometilo, y sus sales con bases

10 orgánicas o inorgánicas.

Representantes preferidos de la forma de realización I^{XXXXX} son aquellos en los cuales R^{1XXXXX} significan un -

radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido con R^{5XXXXX}, R^{6XXXXX} y R^{7XXXXX},

15 R^{2XXXXX} significa un grupo etinilo, R^{3XXXXX} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono,

R^{4XXXXX} significa un radical fenilo sustituido con R^{7XXXXX} ó un radical bencilo sustituido con R^{7XXXXX}, R^{5XXXXX} significa un -

átomo de hidrógeno y n^{XXXXX} significa 3, 4 ó 5, R^{6XXXXX} y R^{7XXXXX}

20 son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un - grupo amino o un grupo trifluorometilo, y sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.

25 Representantes especialmente preferidos de la forma de realización I^{XXXXX} son aquellos en los cuales R^{1XXXXX} -

— significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido con $R^{5\text{XXXX}}$, $R^{6\text{XXXX}}$ y $R^{7\text{XXXX}}$, $R^{2\text{XXXX}}$ significa un grupo etinilo, $R^{3\text{XXXX}}$ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, $R^{4\text{XXXX}}$ significa un radical fenilo sustituido con $R^{7\text{XXXX}}$ o un radical bencilo sustituido con $R^{7\text{XXXX}}$, $R^{5\text{XXXX}}$ significa un átomo de hidrógeno, $R^{6\text{XXXX}}$ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metoxi o un grupo trifluorometilo, $R^{7\text{XXXX}}$ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metoxi, n^{XXXX} significa 4 ó 5, preferiblemente 3, y sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.

15 La forma de realización I^{XXXX} es preferida frente a las restantes formas de realización. Las formas de realización I^* y I^{**} son preferidas frente a la forma de realización I^{XXXX} .

Como compuestos abarcados por la fórmula general I se mencionarán a modo de ejemplo:

Acido N-(2,6-dimetilbenzoil)-4- \sphericalangle (3-etil-1-pentil-3-il)-amino \sphericalangle -butírico;

20 Acido N-(3,4-diclorobenzoil)-5- \sphericalangle (1-etinil-ciclohexil-1)-amino \sphericalangle -valérico;

Acido N-(3-cloro-4-fluorobenzoil)-4- \sphericalangle (1-n-butil-ciclopentil-1)-amino \sphericalangle -butírico;

Acido N-isobutiril-4-(ter-butilamino)-butírico;

25 Acido N-propionil-6- \sphericalangle (3,4-dimetoxifenil)-etil)-amino \sphericalangle -caproico;

- Acido N-n-hexanoil-4- \int adamantil-(1)-amino \int -butírico;
- Acido N-n-heptanoil-5-(n-butilamino)-butírico;
- Acido N-crotonoil-4- \int (1-propil-ciclohexil-1)-amino \int -butírico;
- 5 Acido N-(3-nitrobenzoil)-4- \int (4-clorobencil)-amino \int -butírico;
- Acido N-(2-acetoxibenzoil)-4- \int (1,1,3,3-tetrametilbutil)-amino \int -butírico;
- Acido N-(2-bromobenzoil)-4- \int (3-etil-1-pentin-3-il)-amino \int -valérico;
- 10 Acido N-(3-clorobenzoil)-4- \int (1-etinil-ciclohexil-1)-amino \int -butírico;
- Acido N-(ciclohexilcarbonil)-4- \int (1-n-butil-ciclopentil-1)-amino \int -caproico;
- Acido N-(2-clorobenzoil)-4- \int (1-propil-ciclohexil-1)-amino \int -butírico;
- 15 Acido N-(2-fluorobenzoil)-4- \int (α -metilbencil)-amino \int -butírico;
- Acido N-(3-nitrobenzoil)-4- \int (1,2-difeniletíl)-amino \int -butírico;
- 20 Acido N-(4-nitrobenzoil)-5- \int (3,4-dimetoxibencil)-amino \int -butírico;
- Acido N-(3-trifluorometilbenzoil)-6- \int (α -metilbencil)-amino \int -caproico;
- Acido N-(3-toluoil)-4- \int benzhidrilamino \int -butírico;
- 25 Acido N-isovaleroil-5- \int (α -metilbencil)-amino \int -valérico.

Compuestos según el invento preferidos son

— Acido N-para-clorobenzoil-4-(1-feniletíl-amino)-butírico;
Acido N-acetil-4-benzhidrilamino-butírico;
Acido N-para-clorobenzoil-4-benzhidrilamino-butírico;
Acido N-para-clorobenzoil-4-bencilamino-butírico y sus sales.

5 Los ácidos acilhidrocarbíl-aminoalcanoicos de la fórmula general I o de las formas de realización I^{*}, I^{**}, I^{***} y I^{****} poseen junto al átomo de carbono, con el que están unidos R², R³ y R⁴ (o los correspondientes sustituyentes de las formas de realización), un centro de quiralidad, cuando R², R³ y R⁴ (o los correspondientes sustituyentes de las formas de realización) son diferentes entre sí. El invento concierne por consiguiente tanto a los racematos como también a los enantiómeros y a sus mezclas.

15 Los compuestos que pueden obtenerse según el procedimiento tienen valiosas propiedades farmacológicas que los hacen industrialmente utilizables. Aumentan la secreción del páncreas y además de ello desarrollan un efecto colerético y antihepatotóxico.

20 Como consecuencia de su ventajosa actividad, los ácidos acilhidrocarbíl-aminoalcanoicos son apropiados para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades, que se basan en inferioridades o meopragias del páncreas, de la bilis y/o del hígado. Por ejemplo, se tratan operaciones de Bilbroth II, insuficiencia del páncreas, Esprue o aftas tropicales, malas digestiones y malas absorciones de diversas génesis, pancreatitis agudas y crónicas, perturbaciones in-

25

directas de la función del páncreas (ayuda de la producción de secretina y pancreozimina), y además de ello inflamaciones de la vesícula biliar (colecistitis) y de las vías biliares (colangitis), perturbaciones del flujo biliar, perturbaciones de motilidad de las vías biliares, sensación de plenitud, flatulencias, meteorismo, estreñimientos, trastornos epigástricos, trastornos de la función hepatobiliar, hepatitis agudas y crónicas, intoxicaciones hepáticas, hígado adípso.

10 A partir de los compuestos obtenibles según el procedimiento, de la fórmula general I o de las formas de realización I^{*}, I^{**}, I^{***}, I^{****} y/o sus sales farmacológica-
mente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas se pueden preparar medicamentos según modos de procedimiento en -
15 sí conocidos. Como medicamentos pueden emplearse los nuevos compuestos como tales o eventualmente en combinación con -
sustancias excipientes farmacéuticas apropiadas. Si los nuevos preparados farmacéuticos, además de las sustancias acti-
vas, contienen sustancias excipientes farmacéuticas, el con-
20 tenido de sustancia activa de estas mezclas es de 1 a 95, -
preferiblemente 15 a 85 por ciento en peso de la mezcla total. Los medicamentos pueden ser administrados en el sector medicinal humano y veterinario en cualquier forma deseada,
por ejemplo sistémicamente, con la condición de que se ga-
25 rantee la formación o el mantenimiento de suficientes nive-
les en sangre y en tejidos o concentraciones locales de sus

tancias activas. Esto puede lograrse mediante administración por vía oral, rectal o parenteral en dosis apropiadas. Ventajosamente, el preparado farmacéutico de la sustancia activa se presenta en forma de dosis unitarias, que están adaptadas a la deseada administración. Una dosis unitaria puede ser por ejemplo una tableta, una gragea, una cápsula, un supositorio o una cantidad volumétrica medida de un polvo, de un granulado, de una solución, de una emulsión, de una suspensión, de un sol o de un gel.

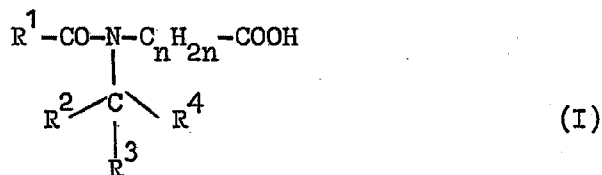
10 Los preparados farmacéuticos de acuerdo con el invento contienen, si se presentan en forma de dosis unitarias y son indicados para la administración, por ejemplo a un ser humano, aproximadamente 0,5 a 1.000 mg, ventajosamente 1 a 500 mg y especialmente 5 a 400 mg de sustancia activa.

15 Los preparados farmacéuticos consisten en general en las sustancias activas obtenibles según el procedimiento y en excipientes medicamentosos no tóxicos, farmacéuticamente compatibles, que entran en utilización como aditivos o diluyentes en forma sólida, semisólida o líquida o como medios de envoltura, por ejemplo en forma de una cápsula, de un revestimiento de tabletas, de una bolsa o de otro recipiente, para el componente terapéuticamente activo. Una sustancia excipiente puede servir, por ejemplo, como inductora de la absorción o ingestión de medicamentos por el cuerpo, como agente auxiliar de formulación, como agente edulcorante, como agente corrector del sabor, como colorante o co

mo agente de conservación.

Junto a los ácidos acilhidrocarbilaminoalcanoicos obtenibles según el procedimiento y sus sales, los preparados farmacéuticos pueden contener uno o varios otros componentes farmacológicamente activos de otros grupos de medicamentos, tales como antiácidos, por ejemplo hidróxido de aluminio, aluminato de magnesio; tranquilizantes tales como benzodiazepinas, por ejemplo Diazepam; espasmolíticos tales como por ejemplo Bietamiverina, Camilofina; anticolinérgicos tales como por ejemplo Oxifenciclimina, Fencarbamida; agentes antiespumantes, por ejemplo dimetilpolisiloxano; laxantes, por ejemplo Bisacodilo, agentes de hinchamiento; eventualmente también fermentos ácidos biliares, antibióticos, vitaminas, aminoácidos, mezclas de ácidos grasos, etc.

El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de los ácidos acilhidrocarbilaminoalcanoicos de la fórmula general I



en donde

- R^1 significa un radical hidrocarbonado alifático o alicíclico o un grupo fenilo eventualmente sustituido,
- R^2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo, un grupo alquenoilo o un grupo alquínilo;

R^3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, un grupo cicloalcoholo o un radical fenilo eventualmente sustituido;

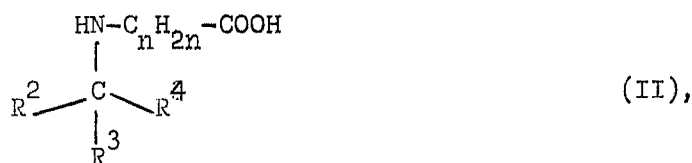
R^4 significa un grupo alcoholo, un grupo cicloalcoholo, un grupo fenilo eventualmente sustituido o un grupo fenilalcoholo eventualmente sustituido, siendo de al menos 3 la suma de los átomos de carbono de los sustituyentes alcoholo R^2 , R^3 y R^4 , o

R^3 y R^4 significan en común un grupo alcoholeno, o

R^2 , R^3 y R^4 con inclusión del átomo de carbono contiguo significan un radical adamantilo,

n significa 3, 4 ó 5, así como sus sales con bases orgánicas o inorgánicas, está caracterizado porque

a) se acila un ácido hidrocarbamilaminoalcanoico de la fórmula general II

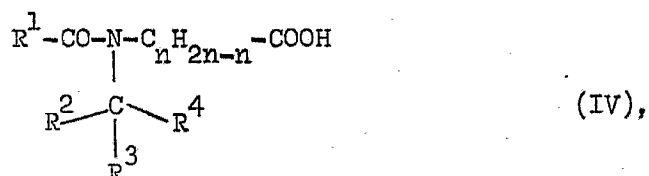


en donde R^2 , R^3 , R^4 y n tienen los significados precedentemente indicados, eventualmente con protección del grupo carboxilo, con un derivado acílico de la fórmula general III



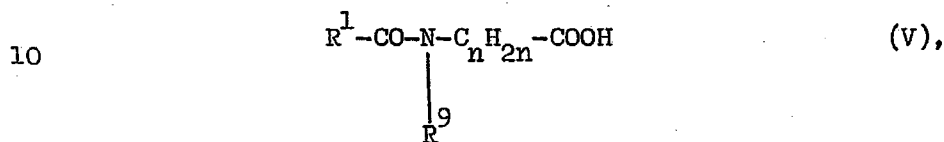
en donde R^8 significa un grupo sobrante activo o un grupo $\text{R}^1\text{-CO-O-}$ y R^1 tiene los significados arriba indicados, y eventualmente a continuación se transforma en las sales, o

b) se hidrogena un ácido hidrocarbamilaminoalquenoico de la +
fórmula general IV



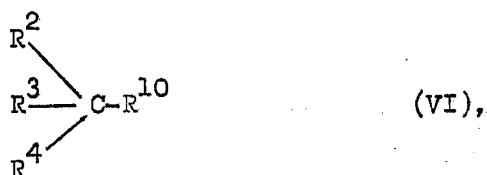
en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n tienen los significados prece-
5 dentemente indicados, eventualmente con protección del grupo
carboxilo, y eventualmente a continuación se transforma en -
las sales; o

c) se hace reaccionar un ácido acilaminoalcaico de la fórmula
la general V



10

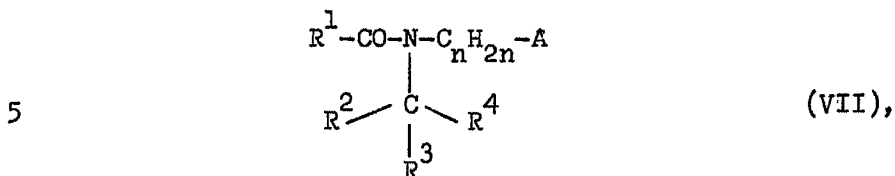
en donde R^1 y n tienen los significados arriba indicados y -
 R^9 significa un átomo de hidrógeno o un átomo metálico de un
metal alcalino-térreo, preferiblemente de un metal alcalino,
eventualmente con protección del grupo carboxilo, con un de-
15 rivado hidrocarbílico de la fórmula general VI



en donde R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados arriba indica-

dos y R^{10} representa un grupo sobrante activo, y eventualmente a continuación se transforma en las sales; o

d) se solvoliza un derivado funcional de ácido acilhidrocarbilaminoalcanoico de la fórmula general VII



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n tienen los significados arriba indicados y A significa un derivado funcional de un grupo carboxilo, y eventualmente a continuación se transforma en las sales.

10 Si los ácidos hidrocarbilaminoalcanoicos de la fórmula II son llevados a reaccionar con protección del grupo -carboxilo, pasan a emplearse aquellos representantes cuyos -grupos de protección no reaccionan con los derivados acíclicos III. Representantes apropiados son, por ejemplo, sales de bases orgánicas o inorgánicas, tales como sales de metales alcalinos o alcalino-térreos, sales amónicas, sales con bases terciarias (por ejemplo trietilamina, piridina) o sales de amonio cuaternario, o ésteres de alcoholes o fenalcoholes, tales como ésteres metílicos, propílicos, butílicos, bencílicos o fenetílicos.

15

20

En los derivados de cíclicos III un grupo sobrante activo R^8 es por ejemplo un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o bromo, un grupo alcohilsulfoniloxi o un grupo bencenosulfoniloxi, tal como un

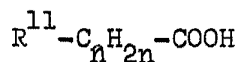
grupo mesiloxi o para-tolilsulfoniloxi, un grupo alcoxi, preferiblemente un grupo metoxi o etoxi, un grupo alcoholmercapto, tal como un grupo metilmercapto o etilmercapto.

La reacción de los ácidos hidrocarbilarminoalcanóicos II con los derivados acílicos III se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos en sí conocidos. Dicha reacción se lleva a cabo en disolventes apropiados, tales como agua o hidrocarburos, por ejemplo benceno, tolueno, xileno o éteres, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, o cetonas, por ejemplo etilmetilcetona, o amidas, por ejemplo dimetilformamida, o sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido. Convenientemente la acilación, cuando R^8 significa un grupo sobrante activo halogenado, se lleva a cabo en presencia de un agente fijador de ácidos (aceptador de protones). Como tales son apropiados, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, o aminas terciarias, tales como piridina, trietilamina, etildiisopropilamina. Si los derivados acílicos III constituyen anhídridos de ácidos, es decir R^8 significa un grupo R^1-CO-O , es suficiente también el calentamiento de los compuestos II y III en un disolvente inerte.

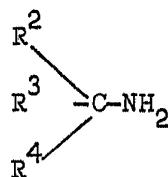
La reacción se puede llevar a cabo dentro de amplios límites de temperatura, por ejemplo de -20 a $+100^\circ C$, prefiriéndose temperaturas alrededor de la temperatura am-

biente (10 a 30°C). Si los compuestos II son acilados con -
protección del grupo carboxilo, después de la acilación el -
grupo protector es separado de nuevo de modo usual. Si como
grupos protectores se emplean sales, la liberación de los -
5 ácidos I obtenidos se efectúa por reacción con un ácido mine-
ral apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico,
etc. Si como grupos protectores se utilizan ésteres, a la -
acilación le sigue la saponificación del producto de reac- -
ción para formar compuestos de la fórmula I. La saponificación
10 se lleva a cabo preferiblemente con una solución alcohólica
(por ejemplo etanólica) de hidróxido de metal alcalino (por
ejemplo hidróxido de potasio) a la temperatura ambiente, - -
eventualmente con adición de un diluyente inerte, tal como -
dioxano o benceno.

15 Los compuestos de partida de la fórmula II son pre-
parados de acuerdo con diferentes procedimientos en sí cono-
cidos. Así, se obtienen por reacción de ácidos halógenoalca-
noicos de la fórmula VIII, eventualmente con protección del
grupo carboxilo como grupo éster, con una amina primaria de
20 la fórmula IX



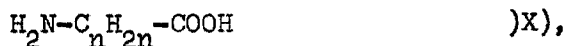
(VIII)



(IX)

en donde n , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados arriba indicados y R^{11} representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o bromo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo benceno, ciclohexano, dietiléter, con adición de un aceptador de protones. Como tal sirve preferiblemente un exceso de la amina IX empleada para la reacción, que también puede servir como disolvente. No obstante, en caso deseado se puede agregar también otro aceptador de protones.

Los productos previos II son obtenidos también por reacción de un aminoácido X

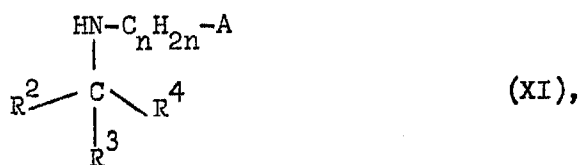


en donde n tiene los significados arriba indicados, preferiblemente con protección del grupo carboxilo, con un derivado hidrocarbílico VI. Grupos sobrantes activos R^{10} apropiados son átomos de halógeno, preferiblemente átomos de cloro o bromo, grupos triclorometilo o tribromometilo.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente inerte, tal como hidrocarburos, por ejemplo benceno, tolueno, xileno, o éteres, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, o cetonas, por ejemplo etilmetilcetona, o amidas, por ejemplo dimetilformamida, o sulfóxidos, por ejemplo dimetilsulfóxido. Convenientemente se emplea un aceptador de protones. Como tales son apropiados por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, tales como hi-

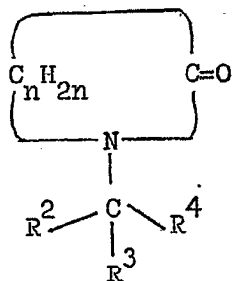
dróxido de sodio, hidróxido de potasio o carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, o aminas terciarias, tales como piridina, trietilamina, etildiisopropilamina. Si la preparación del compuesto II se efectúa a partir de aminoácidos X, cuyo grupo carboxilo está protegido, el grupo protector es separado convenientemente sólo después de haber reaccionado los productos intermedios II obtenidos con los derivados acílicos III, obteniéndose los productos finales I.

Los compuestos de partida II son obtenidos según procedimientos conocidos para el técnico en la materia, además por solvólisis de derivados funcionales de ácidos hidrocarbamilaminoalcanoicos de la fórmula general XI



en donde n, R², R³, R⁴ y A tienen los significados arriba indicados. Formas de realización conveniente son descritas bajo la variante de procedimiento d).

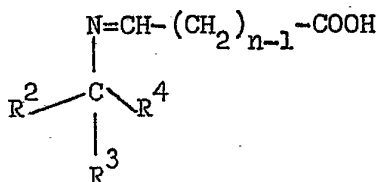
Los productos previos II son obtenidos, de modo en sí conocido, además por solvólisis de lactamas de la fórmula general XII



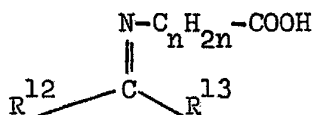
(XII),

en donde R^2 , R^3 , R^4 y n tienen los significados arriba indicados. La solvólisis se efectúa, por ejemplo, como hidrólisis por calentamiento del compuesto XII a temperaturas de 80 a 110°C son soluciones acuosas o acuoso-alcohólicas de hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de sodio), como alcoholisis por calentamiento hasta ebullición del compuesto de XII con alcoholes, tales como metanol, etanol, en presencia de ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico.

Los productos intermedios II son preparados alternativamente de manera en sí conocida por hidrogenación de ácidos hidrocarbilmiminoalcanoicos XIII o ácidos alcohilidena minoalcanoicos XIV



(XIII),

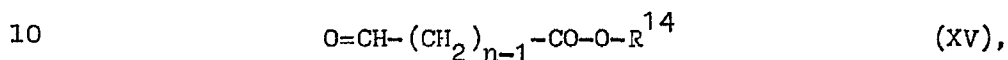


(XIV),

en donde R^2 , R^3 , R^4 y n tienen los significados arriba indicados y R^{12} significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo o un radical fenilo eventualmente sustituido y R^{13} significa un grupo alcoholo, un grupo alquínilo, un grupo fenilo

eventualmente sustituido o un grupo fenilalcoholo eventualmente sustituido, o R^{12} y R^{13} con inclusión del átomo de carbono contiguo representan un grupo cicloalcoholo, eventualmente con protección del grupo carboxilo. La hidrogenación se efectúa, por ejemplo, con níquel Raney bajo presiones de hidrógeno de 1 a 250 atmósferas a la temperatura ambiente en etanol absoluto.

Los ácidos XIII se pueden obtener por reacción de las aminas IX con ésteres de oxoácidos XV



en donde n tiene los significados arriba indicados y R^{14} significa un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono o un grupo bencilo. Los ácidos XIV son obtenidos por reacción de los aminoácidos X eventualmente con protección del grupo carboxilo, con los compuestos con agrupación oxo XVI

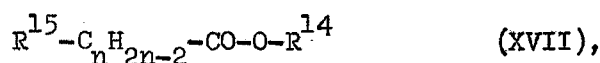


en donde R^{12} y R^{13} tiene los significados arriba indicados.

La hidrogenación de acuerdo con la variante de procedimiento b) se efectúa según métodos que son conocidos para el técnico en la materia. Así, por ejemplo, los ácidos hidrocárbilaminoalquenoicos IV son hidrogenados con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición o de metal noble, o de los correspondientes óxidos o complejos en

disolventes inertes. Metales apropiados son, por ejemplo, -
platino, paladio, iridio y rodio. Una reseña acerca de los -
procedimientos de hidrogenación se encuentra, entre otras ci-
tas bibliográficas, en Kirk-Othmer 11, 418-462; Ullmann 10,
5 109-114, 541-555; 14, 630-649. La separación de un grupo pro-
tector eventualmente presente se efectúa de modo usual.

Los ácidos alquenoicos IV son obtenidos, por ejem-
plo, a partir de los ésteres de ácido halogenoalquenoicos XVII



10 en donde R^{14} y n tienen los significados arriba indicados y
 R^{15} significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo
de bromo, por aminación con una amina de la fórmula general
IX, acilación con un derivado acílico III y de modo eventual
subsiguiente saponificación. La preparación se efectúa de -
15 acuerdo con procedimientos en sí conocidos, la halogenación
y la aminación, por ejemplo análogamente a J. Heterocycl. -
Chem. 8 (1971) 21; la acilación y la saponificación se des-
criben, entre otros lugares, en la presente solicitud.

La hidrocarbilarción de los ácidos acilaminoalcano*i*
20 cos V (variante de procedimiento c) se efectúa de modo usual.
Por ejemplo los compuestos V son desprotonizados en un disol-
vente anhidro inerte, apropiado, tal como benceno, tolueno,
xileno, tetrahidrofurano, dimetilglicol, dimetilformamida, -
dimetilsulfóxido, con un hidruro o una amida de metal alcali-
25 no, tal como hidruro o amida de sodio, y luego son tratados

— con el derivado hidrocarbílico VI, en donde R¹⁰ significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o bromo, un grupo alcohilsulfoniloxi o bencenosulfoniloxi, tal como — un grupo mesiloxi o para tolilsulfoniloxi. En el caso de uti
5 lizarse dimetilsulfóxido pueden emplearse también hidróxido de potasio como agente de desprotonización (véase Isele y — Lüttringhaus Synthesis 1971, 266).

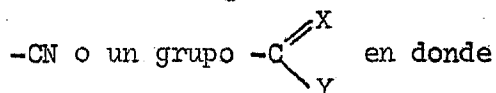
Los ácidos halogenoalcanoicos VIII y las lactamas — XII son compuestos conocidos o son preparados de acuerdo con
10 procedimientos análogos, por ejemplo, los ácidos halogenoalca noicos VIII pueden obtenerse por solvólisis, tal como hidróli sis y alcoholisis, de las correspondientes lactonas y subsi guiente halogenación, o a partir de las lactamas XII por hi drocarbílación en N de correspondientes lactamas no sustituf
15 das en N. .

La solvólisis según la variante de procedimiento — d) se efectúa de acuerdo con procedimientos conocidos para — el experto en la materia. Como un derivado funcional de áci do se entiende en tal caso un derivado cuyo grupo funcional
20 A puede ser transformado mediante solvólisis en el grupo car boxilo libre. Representantes típicas son, por ejemplo, aque llos en donde A significa un grupo -CN o un grupo $\begin{array}{c} \text{X} \\ \text{C} \\ \text{Y} \end{array}$, en donde
X significa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o un —
25 átomo de nitrógeno sustituido, especialmente un grupo imi nio, alcoholimino o hidroximino e

Y significa un grupo hidroxilo o un radical electrófilo eliminable monovalente, especialmente un grupo amino libre o sustituido, preferiblemente un grupo monoalcohilamino, dialcohilamino o arilamino, un grupo hidroxiamino o hidrazino, un grupo hidrazobenceno, un grupo 2-hidroxietilamino, un grupo morfolino o un grupo piperidino, un grupo mercapto libre o sustituido, preferiblemente un grupo alcoholitio, un grupo hidroxilo sustituido, preferiblemente un grupo alcoxi, un radical azido, un radical cloro o un radical bromo, no siendo Y un grupo hidroxilo cuando X representa un átomo de oxígeno.

Como un radical alcoholilo de un grupo alcoholimino, monoalcohilamino, dialcohilamino, alcoholitio o alcoxi se entiende un radical alcoholilo con hasta 6 átomos de carbono, y como un radical arilo de un grupo arilamino se entiende un radical arilo con hasta 10 átomos de carbono.

Representantes preferidos de los derivados de ácidos VII son aquellos en los cuales A significa un grupo



X significa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo imino e

Y significa un radical amino, monoalcohilamino, dialcohilamino, fenilamino, alcoxi, alcoholitio, cloro o bromo.

Representantes especialmente preferidos de los derivados de ácidos VII son los correspondientes amidas de ácidos, ésteres alcohólicos de ácidos y nitrilos, es decir los

compuestos de la fórmula VII, en los cuales A representa un grupo $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}^{14}$, $-\text{CO}-\text{NR}_2^{14}$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{14}$ o $-\text{CN}$, y R^{14} tiene los significados arriba indicados. Estos constituyen varios productos intermedios para la preparación de los compuestos I y sus sales.

Para la solvólisis de los derivados funcionales de ácidos carboxílicos VII se utiliza un medio donador de agua, que consiste total o parcialmente en agua o en medios que desprenden agua en las condiciones de hidrólisis. La reacción puede ser realizada como reacción homogénea, en cuyo caso se trabaja la mayor parte de los casos en presencia de un disolvente orgánico polar o de un inductor de disolución. Ventajosamente, se utilizan como disolventes, por ejemplo, alcoholes de bajo peso molecular, dioxano, acetona, ácidos carboxílicos de bajo peso molecular, N-metilpirrolidona, sulfolano o dimetilsulfóxido. No obstante, la hidrólisis puede ser realizada también como reacción heterogénea. El valor de pH del medio donador de agua se adapta a la naturaleza química del derivado de ácido empleado, pero también a la naturaleza del deseado compuesto de la fórmula general I, y por consiguiente puede ser neutro, ácido o básico. Es ajustado al deseado valor con ácidos, bases o agentes tampón.

Las temperaturas de hidrólisis se encuentran entre 0°C y el punto de ebullición del medio donador de agua, en general entre 0 y 150°C, especialmente entre 20 y 120°C. Las temperaturas de hidrólisis dependen en particular también de

que se trabaje bajo presión o sin presión. Los tiempos de -
reacción se encuentran entre 10 minutos y 20 horas, dependien-
do de la carga de reacción, de las temperaturas de reacción
y de los restantes parámetros de reacción. Una vez terminada
5 la hidrólisis, los ácidos I son aislados según métodos usua-
les, por ejemplo por recristalización o por acidificación de
sus soluciones, eventualmente con concentración de sus solu-
ciones. Para la purificación de los mismos su solución alcali-
lina se puede extraer con un disolvente orgánico, que no sea
10 miscible con la solubilidad alcalina, por ejemplo dietiléter,
benceno, clorobenceno, cloroformo o cloruro de metileno.

Los derivados de ácidos carboxílicos VII son obte-
nidos de acuerdo con métodos habituales para un técnico en -
la materia. Por ejemplo, éstos se obtienen por reacción de -
15 derivados funcionales de ácidos halogenoalcanoicos XVIII



en donde R^{11} , n y A tienen los significados arriba indicados,
con aminas IX y subsiguiente acilación con derivados acili-
cos III. Alternativamente, éstos pueden ser preparados por -
20 reacción de los derivados de ácidos acilaminoalcanoicos XIX



en los cuales R^1 , R^9 , A y n tienen los significados arriba -
indicados, con los derivados hidrocarbólicos VI.

Para la preparación de los compuestos de las formas de realización I^{*}, I^{3*}, I^{333*} o I^{3333*} se hacen reaccionar los correspondientes materiales de partida II^{*}, II^{3*}, II^{33*}, II^{333*} o III^{*}, III^{3*}, III^{33*}, III^{333*} o IV^{*}, IV^{3*}, IV^{33*}, IV^{333*} o V^{*}, V^{3*}, V^{33*}, V^{333*} o VI^{*}, VI^{3*}, VI^{33*}, VI^{333*} o VII^{*}, VII^{3*}, VII^{33*}, VII^{333*} en donde los sustituyentes tienen los significados correspondientes.

La transformación de los ácidos de la fórmula general I o de las formas de realización I^{*}, I^{3*}, I^{33*}, I^{333*} en sus sales puede efectuarse mediante hidrólisis alcalina directa de los derivados de ácidos de la fórmula general VII. Como participantes alcalinos en la reacción, se utiliza aquella base orgánica o inorgánica cuya sal es deseada. No obstante, se obtienen también las sales, haciendo reaccionar los ácidos de la fórmula general I con el equivalente estequiométrico de una base correspondiente, por ejemplo hidróxido de sodio o alcoholato de sodio, o sales fácilmente solubles se transforman mediante doble reacción en sales difícilmente solubles, o sales cualesquiera se transforman en sales farmacológicamente compatibles.

Los siguientes ejemplos explican el invento con mayor detalle, pero sin limitarlo. Las abreviaturas p.f. ó p.e. significan respectivamente punto de fusión o punto de ebullición.

Ejemplos

Ejemplo 1

Acido N-para-clorobenzoil-4-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amino]-butírico

5 $R^1 = \text{para-clorofenilo}$, $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = -\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $n=3$

a) Ester etílico de ácido N-para-clorobenzoil-4-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amino]-butírico

19,5 g de éster etílico de ácido 4-bromobutírico,
25,9 g de 1,1,3,3-tetrametilbutilamina y 20 ml de ciclohexa-
10 no son agitados a temperatura ambiente durante 14 días. La
sal separada [bromhidrato de éster etílico de ácido 4-(1,1,
3,3-tetrametilbutilamino)-butírico], es separada por filtra-
ción y lavada con ciclohexano. Los filtrados son concentra-
dos por evaporación, a partir del residuo se eliminan todos
15 los componentes volátiles a una presión de aproximadamente -
0,5 Torr y una temperatura del baño de como máximo 50°C.

El residuo es disuelto en 30 ml de benceno, y tras
añadir 8,8 g de etildiisopropilamina se añaden gota a gota -
con agitación a la temperatura ambiente 12,0 g de cloruro de
20 para-clorobenzoilo. Después de media hora la sal separada es
aislada por filtración, el filtrado es concentrado por evapo-
ración, y el residuo de concentración por evaporación es re-
cristalizado en ciclohexano. Se obtienen 22,0 g (57,6 % de -
la teoría) de éster etílico de ácido N-para-clorobenzoil-4-
25 [(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amino]-butírico, p.f. 79-81°C.

b) Acido N-para-clorobenzoil-4-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amino]-butírico

Una mezcla de 17,0 g de éster etílico de ácido N-para-clorobenzoil-4-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amino]-butírico en 100 ml de benceno es mezclada con una solución de 3,5 g de hidróxido de potasio en 20 ml de etanol, La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente es evaporado en vacío a una temperatura del baño de como máximo 50° y el residuo es disuelto en agua. La solución acuosa es extraída una vez con dietiléter, con el fin de eliminar impurezas y material de partida no reaccionado, y luego es acidificada con ácido clorhídrico diluido. El precipitado resultante es separado por filtración, secado y recristalizado en benceno-bencina ligera. Se obtienen 13,3 g (83,6 % de la teoría) de ácido N-para-clorobenzoil-4-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amino]-butírico, p.f. 141-143°.

Ejemplo 2

Acido N-para-fluorobenzoil-4-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amino]-butírico

$R^1 = \text{para-fluorofenilo}$, $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = -\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $n = 3$

Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloruro de para-fluorobenzoilo del producto de la reacción de éster etílico de ácido 4-bromobutírico y 1,1,3,3-tetrametilbutilamina se obtiene éster etílico de ácido N-para-fluorobenzoil-4-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amino]-butírico, como aceite vis

coso, cuya saponificación proporciona ácido N-para-fluorobenzoil-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amino-7-butírico (p.f. 114-117°).

Ejemplo 3

5 Acido N-para-clorobenzoil-4-(ter-butilamino)-butírico

$R^1 = \text{para-clorofenilo}$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$, $n = 3$

Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloruro de para-clorobenzoílo del producto de la reacción de éster etílico de ácido 4-bromobutírico y ter-butilamina se obtiene éster etílico de ácido N-para-clorobenzoil-4-(ter-butilamino)-butírico (p.f. 62-63°), cuya saponificación proporciona ácido N-para-clorobenzoil-4-(ter-butilamino)-butírico (p.f. 126-127°).

Ejemplo 4

15 Acido N-3,4,5-trimetoxibenzoil-6-(ter-butilamino)-caproico

$R^1 = 3,4,5 \text{ trimetoxiBeniló}$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$, $n = 5$

Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo del producto de la reacción de éster etílico de ácido 6-bromocaproico y ter-butilamina se obtiene éster etílico de ácido N-3,4,5-trimetoxibenzoil-6-(ter-butilamino)-caproico (aceite viscoso, que no puede ser destilado sin descomponerse), cuya saponificación proporciona ácido N-trimetoxibenzoil-6-(ter-butilamino)-caproico (p.f. 83-85°).

25 Ejemplo 5

Acido N-para clorobenzoil-4-(1,1-dimetilpropil)-amino-7-butí-

rico

$R^1 = \text{para-clorofenilo}, R^2 = R^3 = \text{CH}_3, R^4 = \text{C}_2\text{H}_5, n = 3$

Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloruro de para clorobenzóilo del producto de la reacción de éster -
5 etílico de ácido 4-bromobutírico y 1,1-dimetilpropilamina se obtiene éster etílico de ácido N-para-clorobenzóil-4- \int (1,1-dimetilpropil)-amino \int -butírico (p.f. 65-67^o), cuya saponificación proporciona ácido N-para-clorobenzóil-4- \int (1,1-dimetilpropil)-amino \int -butírico (p.f. 79-81^o).

10 Ejemplo 6

Acido N-2,4-diclorobenzóil-4- \int (1,1-dimetilpropil)-amino \int -butírico

$R^1 = 2,4\text{-diclorofenilo}, R^2 = R^3 = \text{CH}_3, R^4 = \text{C}_2\text{H}_5, n = 3$

Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloruro
15 de 2,4-diclorobenzóilo del producto de la reacción de éster - etílico de ácido 4-bromobutírico y 1,1-dimetilpropilamina se obtiene éster etílico de ácido N-2,4-diclorobenzóil-4- \int (1,1-dimetilpropil)-amino \int -butírico (p.f. 75-77^o), cuya saponificación proporciona ácido 2,4-diclorobenzóil-4- \int (1,1-dimetilpropil)-amino \int -butírico (p.f. 124-126^o).

20 Ejemplo 7

Acido N-n-butiril-4- \int (1,1-dimetilpropil)-amino \int -butírico

$R^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7, R^2 = R^3 = \text{CH}_3, R^4 = \text{C}_2\text{H}_5, n = 3$

19,5 g de éster etílico de ácido 4-bromobutírico, -
25 26,1 g de 1,1-dimetilpropilamina y 20 ml de ciclohexano son - agitados a temperatura ambiente durante 10 días. El precipita
do resultante es separado por filtración y el filtrado es con

centrado por evaporación. Después de que a una temperatura del
baño a 50° y una presión de 0,5 Torr se hubieron eliminado -
todos los componentes volátiles, el residuo es agitado con -
41 g de anhídrido de ácido n-butírico, 33,4 ml de piridina y
5 100 ml de benceno durante 5 horas a temperatura ambiente. La
mezcla es concentrada por evaporación a una presión de 10 Torr
y un temperatura del baño de 90°. El residuo disuelto en 100
ml de benceno es mezclado con una solución de 1,7 g de hidró
xido de potasio en 20 ml de etanol. Después de reposar duran
10 te 20 horas a temperatura ambiente el disolvente es evapora
do a presión reducida y el residuo es disuelto en agua; la
solución acuosa es lavada una vez con dietiléter y luego es
acidificada con ácido clorhídrico diluido. El precipitado; -
que primero se separa en forma oleosa, es aislado por filtra
15 ción, secado y recristalizado en éster etílico de ácido acé
tico/ciclohexano, Se obtienen 8,9 g (36,6 % de la teoría) de
ácido N-n-butiril-4-[(1,1-dimetilpropil)-amino]-butírico - -
(p.f. 70-72°).

Ejemplo 8

20 Acido N-para-clorobenzoil-4-[(2-metil-3-butin-2-il)-amino]-
butírico

$R^1 = \text{para-clorofenilo}$, $R^2 = -C\equiv CH$, $R^3 = R^4 = CH_3$, $n = 3$

Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloru
ro de para-clorobenzoilo del producto de la reacción de és
25 ter etílico de ácido 4-bromobutírico y 2-metil-3-butin-2-ila
mina se obtiene éster etílico de ácido N-para-clorobenzoil-

4-[(2-metil-3-butin-2-il)-amino]-butírico (p.f. 68-70^o), cuya saponificación proporciona ácido N-para-clorobenzoil-4-[(2-metil-3-butin-2-il)-amino]-butírico (p.f. 102-104^o).

Ejemplo 9

5 Acido N-para-clorobenzoil-4-[(3-etil-1-pentin-3-il)-amino]-butírico

$R^1 = \text{para-clorofenilo}, R^2 = -C\equiv CH, R^3 = R^4 = C_2H_5, n = 3$

Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloruro de para-clorobenzoílo del producto de la reacción de éster etílico de ácido 4-bromobutírico y 3-etil-pentin-3-ilamina se obtiene éster etílico de ácido N-para-clorobenzoil-4-[(3-etil-1-pentin-3-il)-amino]-butírico (p.f. 73-75^o), cuya saponificación proporciona ácido N-para-clorobenzoil-4-[(3-etil-1-pentin-3-il)-amino]-butírico (p.f. 92-94^o).

15 Ejemplo 10

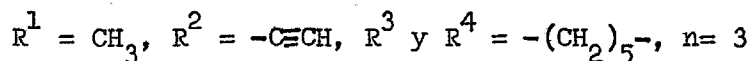
Acido N-para-clorobenzoil-4-[(1-etinil-ciclohexil-1)-amino]-butírico

$R^1 = \text{para-clorofenilo}, R^2 = -C\equiv CH, R^3 \text{ y } R^4 = -(CH_2)_5-, n = 3$

Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloruro de para-clorobenzoílo del producto de la reacción de éster etílico de ácido 4-bromo-butírico y 1-etinil-ciclohexilamina se obtiene éster etílico de ácido N-para-clorobenzoil-4-[(1-etinil-ciclohexil-1)-amino]-butírico (p.f. 84-86^o), cuya saponificación proporciona ácido N-para-clorobenzoil-4-[(1-etinil-ciclohexil-1)-amino]-butírico (p.f. 120-122^o).

25 Ejemplo 11

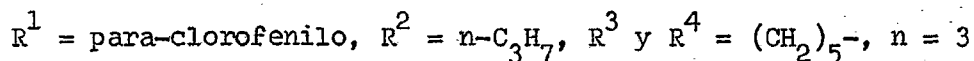
Acido N-acetil-4-[(1-etinil-ciclohexil-1)-amino]-butírico



Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloruro de acetilo del producto de la reacción de éster etílico de ácido 4-bromobutírico y 1-etinil-ciclohexilamina se obtiene éster etílico de ácido N-acetil-4-[(1-etinil-ciclohexil-1)-amino]-butírico (p.f. 73-75°), cuya saponificación proporciona ácido N-acetil-4-[(1-etinil-ciclohexil-1)-amino]-butírico (p.f. 103-105°).

Ejemplo 12

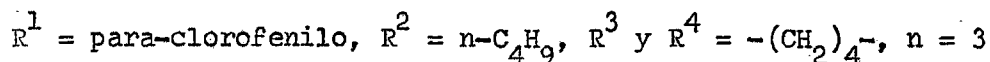
Acido N-para clorobenzoil-4-[(1-propil-ciclohexil-1)-amino]-butírico



Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloruro de para-clorobenzoil del producto de la reacción de éster etílico de ácido 4-bromobutírico y 1-n-propilciclohexilamina se obtiene éster etílico de ácido N-para-clorobenzoil-4-[(1-n-propil-ciclohexil-1)-amino]-butírico (aceite viscoso que no puede ser destilado sin descomponerse), cuya saponificación proporciona ácido N-para-clorobenzoil-4-[(1-n-propil-ciclohexil-1)-amino]-butírico (p.f. 110-112°).

Ejemplo 13

Acido N-para-clorobenzoil-4-[(1-n-butil-ciclopentil-1)-amino]-butírico

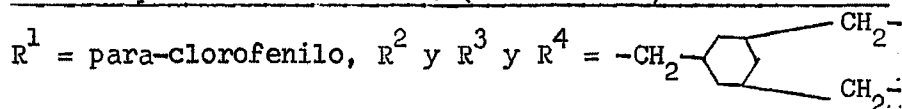


Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloruro

ro de para-clorobenzóilo del producto de la reacción de - -
éster etílico de ácido 4-bromobutírico y 1-n-butil-ciclopent-
tilamina se obtiene éster etílico de ácido N-para-cloroben-
zoil-4-[(1-n-butil-ciclopentil-1)-amino]-butírico (p.f. 85-
5 87º), cuya saponificación proporciona ácido N-para-cloroben-
zoil-4-[(1-n-butil-ciclopentil-1)-amino]-butírico (p.f. 91-93º).

Ejemplo 14

Acido N-para-clorobenzóil-4-(1-adamantil)-aminobutírico

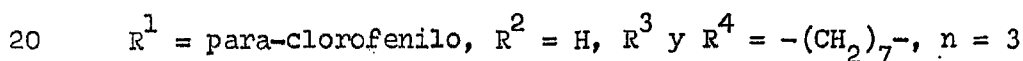


10

Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloru-
ro para-clorobenzóilo del producto de la reacción de éster -
etílico de ácido 4-bromobutírico y 1-aminoadamantano se ob-
tiene éster etílico de ácido N-para-clorobenzóil-4-[(1-adaman-
15 til)-amino]-butírico (p.f. 103-105º), cuya saponificación pro-
porciona ácido N-para-clorobenzóil-4-[(1-adamantil)-amino]-
butírico (p.f. 164-166º).

Ejemplo 15

Acido N-para-clorobenzóil-4-ciclooctilamino-butírico



Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloru-
ro de para-clorobenzóilo del producto de la reacción de éster
etílico de ácido 4-bromobutírico y ciclooctilamina se obtie-
ne éster etílico de ácido N-para-clorobenzóil-4-ciclooctila-
25 mino-butírico (aceite que no puede ser destilado sin descom-
ponerse), cuya saponificación proporciona ácido N-para-cloro

benzoil-4-ciclooctilamino-butírico (p.f. 109-110°).

Ejemplo 16

Acido N-benzoil-4-n-butilamino-butírico

$R^1 = \text{fenilo}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = n\text{-C}_3\text{H}_7$, $n = 3$

5 15,5 g de n-butilpirrolidona son calentados a refluj
jo durante 20 horas en una mezcla de 15 g de hidróxido de so
dio en 100 ml de agua. En la solución enfriada a 0° y agitada
intensamente se incorporan gota a gota lentamente 23,1 g de
cloruro de benzoilo, que luego se agitan durante 5 horas más,
10 y continuando la refrigeración se añade ácido clorhídrico -
5 N hasta la reacción ácida. El precipitado separado, que to
avía contiene ácido benzoico, es aislado y recristalizado -
varias veces en bencina ligera. Se obtienen 13,6 g (47 % de
la teoría) de ácido N-benzoil-4-n-butilamino-butírico (p.f.
15 62-64°)

Ejemplo 17

Acido N-para-clorobenzoil-5-(n-butilamino)-valérico

$R^1 = \text{para-clorofenilo}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = n\text{-C}_3\text{H}_7$, $n = 4$

a) 1-n-butil- δ -valerolactama

20 A una solución de 49,6 g de δ -valerolactama en -
300 ml de dimetilsulfóxido anhidro se añaden 33,6 g de hidró
xido de potasio finamente pulverizado y a continuación se -
añaden gota a gota en el espacio de 1 hora, con agitación y
eventual enfriamiento, 82,2 g de 1-bromobutano. La mezcla es
25 agitada a 70° durante 3 horas más, luego es enfriada, mezcla
da con 1,5 litros de agua y extraída seguidamente con dietil

— éter. La fase etérea es lavada con agua, secada y concentra-
da por evaporación. El residuo de concentración por evapora-
ción es destilado en vacío, obteniéndose 42,5 g (54,7 % de -
la teoría) de 1-n-butyl- δ -valerolactama $\overline{p.e. 122^{\circ}/13 Torr}$.

5 b) Acido N-para-clorobenzoil-5-(n-butilamino)-valérico

18,0 g de 1-n-butyl- δ -valerolactama, 14,0 g de hi-
dróxido de sodio y 280 ml de agua son calentados conjuntamen-
te a reflujo hasta ebullición durante 8 horas. La solución es
luego enfriada y con ácido clorhídrico diluido es ajustada a
10 un valor de pH de 7,5. Seguidamente, con agitación y control
constante del pH, se añaden gota a gota simultáneamente 22,3
g de cloruro para-clorobenzoilo y 22,0 g de solución al 25 %
de hidróxido de sodio, siendo mantenido el valor de pH entre 7
y 8. Después de que se hubieron eliminado por extracción -
15 con dietiléter el material de partida no reaccionado así co-
mo las impurezas, la solución acuosa es acidificada con áci-
do clorhídrico diluido y el precipitado oleoso que se separa
es recogido en cloruro de metileno. El residuo, que queda tras
secar y separar por destilación el cloruro de metileno, es -
20 recristalizado en éster etílico de ácido acético y éter de -
petróleo. Se obtienen 22,4 g (62 % de la teoría) de ácido N-
para-clorobenzoil-5-(n-butilamino)-valérico (p.f. 64,5-65,5 $^{\circ}$).

Ejemplo 18

Acido N-para-clorobenzoil-4-bencilamino-butírico

25 $R^1 = \text{para-clorofenilo}$, $R^2 = R^3 = H$, $R^4 = \text{fenilo}$, $n = 3$

— 27,0 g de N-bencilpirrolidona son calentados a re-

— flujo hasta ebullición con 350 ml de solución al 5 % de hidróxido de sodio durante 30 horas. Después del enfriamiento la solución es ajustada a pH 8 con ácido clorhídrico diluido y el material de partida que no ha reaccionado es extraído —
5 con dietiléter. En la solución acuosa transparente se incorporan gota a gota con agitación, lentamente, 19,7 g de cloruro de para-clorobenzóilo con simultánea adición de lejía de sosa diluída con el fin de mantener el valor del pH entre 7 y 8. Después de terminada la adición de cloruro de ácido, la
10 solución es agitada a pH 8 durante 30 minutos más y luego es acidificada hasta pH 3 con ácido clorhídrico diluido. El precipitado separado es recogido en éster etílico de ácido acético; la fase en acetato de etilo es secada con sulfato de magnesio y concentrada. Tras añadir éter de petróleo y con
15 enfriamiento se separa el producto por cristalización. Se obtienen 31 g (61 % de la teoría) de ácido N-para-clorobenzóil-4-bencilamino-butírico (p.f. 101-102°).

Ejemplo 19

Acido N-para-clorobenzóil-4-benzhidrilamino-butírico

20 $R^1 = \text{para-clorofenilo}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = R^4 = \text{fenilo}$, $n = 3$

a) Ester etílico de ácido 4-benzhidrilamino-butírico

19,5 g de éster etílico de ácido 4-bromobutírico, 55 g de benzhidrilamina y 30 ml de ciclohexano son agitados a temperatura ambiente durante 12 días. La papilla cristali-
25 na resultante es diluída con dietiléter, es filtrada con succión y el filtrado es concentrado por evaporación. El resi-

duo de concentración por evaporación es destilado en vacío.
Como fracción previa pasa por destilación a 100-110° (0,02 -
Torr) benzhidrilamina en exceso. Como fracción principal se
obtienen 21,1 g (71 % de la teoría) de éster etílico de áci-
do 4-benzhidril-amino-butírico [p.e. 150-155° (0,02 Torr)].

5

b) Ester etílico de ácido N-para-clorobenzoil-4-benzhidrila-
mino-butírico

6,8 g de cloruro de para-clorobenzoilo son añadi-
dos gota a gota con enfriamiento y agitación a una solución
de 10,5 g de éster etílico de ácido 4-benzhidrilamino-butíri-
co y 5 g de etildiisopropil-amina en 100 ml de benceno. Des-
pués de otras 2 horas el precipitado es separado por filtra-
ción, el filtrado es concentrado por evaporación y el resi-
duo de concentración por evaporación es recristalizado en -
bencina ligera. Se obtienen 9,5 g (61,7 % de la teoría) de -
éster etílico de ácido N-para-clorobenzoil-4-benzhidrilamino-
butírico (p.f. 68-69°).

10

15

c) Acido N-para-clorobenzoil-4-benzhidrilamino-butírico

9,1 g de éster etílico de ácido N-para-clorobenzoil-
4-benzhidrilamino-butírico son disueltos en 90 ml de benceno
y tras añadir una solución de 1,8 g de hidróxido de potasio
en 20 ml de etanol se agita a temperatura ambiente durante -
20 horas. Luego el disolvente es separado por destilación en
vacío y el residuo es disuelto en agua. La solución alcalina
acuosa es lavada una vez con dietiléter y luego es acidifica-
da con ácido clorhídrico diluido. El producto precipitado es

20

25

separado por filtración, secado y recristalizado en bencina ligera. Se obtienen 8,0 g (94 % de la teoría) de ácido N-para-clorobenzoil-4-benzhidrilamino-butírico (p.f. 110-111°).

Ejemplo 20

Acido N-acetil-4-benzhidrilamino-butírico

$R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = R^4 = \text{fenilo}$, $n = 3$.

Análogamente al Ejemplo 19 se disuelven 10,8 g de éster etílico de ácido 4-benzhidrilamino-butírico y 5,2 g de etildiisopropilamina en 100 ml de benceno y se hacen reaccionar con 3,1 g de cloruro de acetilo. Como producto de reacción se obtienen 11,4 g (92,5% de la teoría) de éster etílico de ácido N-acetil-4-benzhidrilamino-butírico como aceite viscoso no destilable. La saponificación de este éster proporciona 9,2 g (88 % de la teoría) de ácido N-acetil-4-benzhidrilamino-butírico (p.f. 173-174°).

Ejemplo 21

Acido N-para-clorobenzoil-4-(1-fenilet-il-amino)-butírico

$R^1 = \text{para-clorofenilo}$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_3$, $R^4 = \text{fenilo}$, $n = 3$

Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloruro de para-clorobenzoilo del producto de la reacción de éster etílico de ácido 4-bromobutírico y dl-1-fenilet-ilamina se obtiene éster etílico de ácido N-para-clorobenzoil-4-(1-fenilet-il-amino)-butírico. (aceite viscoso, no destilable), cuya saponificación proporciona ácido N-para-clorobenzoil-4-(1-fenilet-il-amino)-butírico (p.f. 110-112°).

Ejemplo 22

Acido N-para-clorobenzoil-6-(1-feniletilamino)-caproico

$R^1 = \text{para-clorofenilo}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{fenilo}$, $n = 5$

Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloruro de para-clorobenzoilo del producto de la reacción de éster etílico de ácido 6-bromocaproico y dl-1-feniletilamina se obtiene éster atílico de ácido N-para-clorobenzoil-6-(1-feniletilamino)-caproico (aceite viscoso, no destilable), cuya saponificación proporciona ácido N-para-clorobenzoil-6-(1-feniletilamino)-caproico (p.f. 132-133°).

10 Ejemplo 23

Acido N-para-clorobenzoil-4-homoveratrilamino-butírico

$R^1 = \text{para-clorofenilo}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{3,4-dimetoxibencilo}$
 $n = 3$

Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloruro de para-clorobenzoilo del producto de la reacción de éster etílico de ácido 4-bromobutírico y homoveratrilamina se obtiene éster etílico de ácido N-para-clorobenzoil-4-homoveratrilamino-butírico (aceite viscoso, no destilable), cuya saponificación proporciona ácido N-para-clorobenzoil-4-homoveratrilamino-butírico (p.f. 101-103°).

20

Ejemplo 24

Acido N-para-clorobenzoil-4-[(1,2-difeniletil)-amino]-butírico

$R^1 = \text{para-clorofenilo}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^4 = \text{bencilo}$, -

25

$n = 3$

Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloruro

ro de para-clorobenzoílo del producto de la reacción de éster etílico de ácido 4-bromobutírico y 1,2-difeniletilamina se obtiene éster etílico de ácido N-para-clorobenzoil-4-[(1,2-difeniletil)-amino]-butírico (aceite viscoso, no destilable) cuya saponificación proporciona ácido N-para-clorobenzoil-4-[(1,2-difeniletil)-amino]-butírico. (p.f. 121-122°).

Ejemplo 25

Sal sódica del ácido N-para-clorobenzoil-4-[(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amino]-butírico

3,5 g de ácido N-para-clorobenzoil-4-[(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amino]-butírico son disueltos en 35 ml de alcohol isopropílico hirviendo, a esto se añade una solución caliente de 0,23 g de sodio metálico en 17,5 ml de alcohol isopropílico. Después del enfriamiento la solución es mezclada con el mismo volumen de dietiléter. Tras varias horas se separa por filtración el N-para-clorobenzoil-4-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amino]-butirato sódico cristalino, se lava con alcohol isopropílico/éter y se seca. El rendimiento es casi cuantitativo. La sal funde de modo no nítido a 187-190°.

Ejemplo 26

Acido N-para-clorobenzoil-4-bencilamino-butírico

a) 4-bencilamino-butironitrilo

32,2 g de bencilamina, 14,8 g de 4-bromobutironitrilo y 30 ml de ciclohexano son agitados a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras añadir dietiléter se separa por filtración el bromhidrato de bencilamina separado; la fase etérea

— es lavada con agua, secada y concentrada por evaporación. El residuo es destilado en vacío. Se obtienen 11,5 g (66 % de la teoría) de 4-bencilamino-butironitrilo (p.e. 114-120°/0,05 Torr).

5 b) N-para-clorobenzoil-4-bencilamino-butironitrilo

A una mezcla bien agitada de 9,0 de 4-bencilamino-butironitrilo, 6,7 g de etildiisopropilamina y 60 ml de benceno se añaden gota a gota a temperatura ambiente 9,0 g de cloruro de para-cloro-benzoilo. Después de terminada la adición se sigue agitando durante 2 horas. La mezcla de reacción es mezclada con dietiléter y enfriada en hielo/agua; la sal separada es aislada por filtración. El filtrado es concentrado por evaporación y el residuo es recristalizado en éster etílico de ácido acético/éter de petróleo. Se obtienen 10,0 g (62 % de la teoría) de N-para-clorobenzoil-4-bencilamino-butironitrilo (p.f. 48-50°).

15 c) Acido N-para-clorobenzoil-4-bencilamino-butírico

Una solución de 0,5 g de N-para-clorobenzoil-4-bencilamino-butironitrilo en 5 ml de etanol absoluto es saturada a 0° con cloruro de hidrógeno gaseoso. La solución es calentada durante 30 minutos a 70°, y luego es concentrada; el residuo es mezclado con agua y extraído con dietiléter. El residuo del extracto en éter es disuelto en 3 ml de benceno y mezclado con una solución de 0,2 g de hidróxido de potasio en 4 ml de etanol. Tras reposar durante dos días la solución transparente es concentrada y el residuo es disuelto en agua.

20

25

—

La solución acuosa es primeramente extraída con dietiléter -
con el fin de eliminar impurezas, y luego es acidificada a pH
3 con ácido clorhídrico diluido. El precipitado separado es
recogido en cloruro de metileno. El residuo que queda tras la
separación por destilación del cloruro de metileno es recris-
talizado en éster etílico de ácido acético/éter de petróleo.
Se obtienen 0,4 g de ácido N-para-clorobenzoil-4-bencilamino-
butírico (p.f. 101-102°) cuyos espectros de IR y RMN son idén-
ticos con los de la sustancia preparada según el Ejemplo 18.

10 Ejemplo 27

Acido N-para-clorobenzoil-4-bencilamino-butírico

a) Acido N-para-clorobenzoil-4-aminobutírico

A una solución de 10,3 g de ácido 4-aminobutírico
y 4,0 g de hidróxido de sodio en 150 ml de agua se añaden go-
ta a gota con agitación lentamente a la temperatura ambiente
17,5 g de cloruro de para-clorobenzoilo. Por simultánea adi-
ción de lejía de sosa diluida se mantiene un pH de 7 a 8. La
solución acuosa es lavada una vez con dietiléter y luego es
acidificada con ácido clorhídrico diluido. El precipitado re-
sultante es recogido en cloruro de metileno; el residuo que
queda tras evaporar el disolvente es lavado con dietiléter.
Se obtienen 21,5 g (89 % de la teoría) de ácido N-para-cloro-
benzoil-4-aminobutírico (p.f. 107-108°).

25 b) Ester bencílico de ácido N-para-clorobenzoil-4-bencilami-
no-butírico

En una solución de 7,25 g de ácido N-para-cloroben

zoi-4-aminobutírico y 30 ml de dimetilsulfóxido se suspenden
4,0 g de polvo de hidróxido de potasio. En esta suspensión -
se incorporan lentamente gota a gota con agitación 9,1 g de
cloruro de bencilo. La mezcla es agitada a temperatura am- -
5 biente durante 7 horas más y luego es mezclada con 100 ml de
agua. El producto de reacción es extraído con dietiléter; la
fase en éter es lavada con agua, secada y concentrada por -
evaporación. El producto bruto es purificado por cromatogra-
fía en una columna de gel de sílice; agente eluyente cloruro
10 de metileno. Se obtienen 5,8 g (46 % de la teoría) de éster
bencílico de ácido N-para-clorobenzoi-4-bencilamino-butíri-
co como aceite viscoso incoloro. El espectro de RMN confirma
la estructura.

c) Acido N-para-clorobenzoi-4-bencilamino-butírico (forma -
15 cis)

Una solución de 2,0 g de éster bencílico de ácido
N-para-clorobenzoi-4-bencilamino-butírico en 20 ml de bence-
no es mezclada con una solución de 0,4 g de hidróxido de pota-
sio en 5 ml de etanol. Tras reposar durante 20 horas a tempe-
20 ratura ambiente el disolvente es evaporado y el residuo es -
disuelto en agua. La solución acuosa es lavada con dietiléter
y luego es acidificada a pH 3 con ácido clorhídrico diluido.
El precipitado es separado por filtración y recristalizado -
en éster etílico de ácido acético/bencina ligera. Se obtie-
25 nen 1,35 g (86 % de la teoría) de ácido N-para-clorobenzoi-
4-bencilamino-butírico (p.f. 111-112°).

Se trata en este caso de la forma cis del compuesto del título. Si se calienta está durante algunos minutos a 230° y se recristaliza nuevamente en acetato de etilo/bencina ligera, se obtienen cristales de p.f. 101-102°, que son idénticos a los compuestos preparados según el Ejemplo 18 y el Ejemplo 26.

Ejemplo 28

Acido N-para-clorobenzoil-4-(ter-butilamino)-butírico

a) Ester etílico de ácido N-para-clorobenzoil-4-(ter-butilamino)-crotónico

A una suspensión de 8,4 g de clorhidrato de éster etílico de ácido 4-(ter-butilamino)-crotónico en 70 ml de benceno se añaden gota a gota, con enfriamiento, 11,7 g de etildiisopropilamina y a continuación 7,9 g de cloruro de para-clorobenzoilo. La mezcla es agitada durante 5 horas más a temperatura ambiente, es filtrada y el filtrado es concentrado por evaporación. El residuo es recristalizado en bencina ligera. Se obtienen 10,0 g de éster etílico de ácido N-para-clorobenzoil-4-(ter-butilamino)-crotónico (p.f. 77-78°).

b) Acido N-para-clorobenzoil-4-(ter-butilamino)-crotónico

Una solución de 8,0 g de éster etílico de ácido N-para-clorobenzoil-4-(ter-butilamino)-crotónico en 20 ml de benceno es mezclada con una solución de 2,0 g de hidróxido de potasio en 15 ml de etanol. La mezcla es conservada durante 20 horas a temperatura ambiente y luego es concentrada en el evaporador rotatorio. El residuo de concentración por eva

poración es disuelto en agua; la solución acuosa es lavada con dietiléter y a continuación acidificada con ácido clorhídrico diluido. El precipitado separado es recristalizado en ciclohexano. Se obtienen 6,1 g de ácido N-para-clorobenzoil-4-(ter.-butilamino)-crotónico (p.f. 113-114°).

c) Acido N-para-clorobenzoil-4-(ter-butilamino)-butírico

5,0 g del ácido N-para-clorobenzoil-4-(ter-butilamino)-crotónico son disueltos en 100 ml de tetrahydrofurano y tras añadir 3,0 g de paladio/carbón (5 % de Pd) son tratados con hidrógeno en un sistema de aparatos de hidrogenación. Tras terminarse la absorción de hidrógeno se separa del catalizador por filtración y el disolvente es evaporado. El residuo es recristalizado en etanol/agua (1:1). Se obtienen 4,9 g de ácido N-para-clorobenzoil-4-(ter-butilamino)-butírico (p.f. 126-127°). El punto de fusión mezclado con la sustancia preparada según el Ejemplo 3 no manifiesta ninguna de presión.

Ejemplo 29

Acido N-para-clorobenzoil-4-[(para-metoxibencil)-amino]-butírico

$R^1 = \text{para-clorofenilo}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{para-metoxifenilo}$,
 $n = 3$

Análogamente al Ejemplo 18 se calienta 1-para-metoxibencilpirrolidona con solución de hidróxido de sodio y a continuación se hace reaccionar con cloruro de para-clorobenzoílo. Se obtiene ácido N-para-clorobenzoil-4-[(para-metoxi-

bencil)-amino-7-butírico, p.f. 128,5-129,5°.

Ejemplo 30

Acido N-para-clorobenzoil-5-bencilamino-valérico

$R^1 = \text{para-clorofenilo}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{fenilo}$, $n = 4$

5 Análogamente al Ejemplo 18 se calienta 1-bencil- δ -
valerolactama con solución de hidróxido de sodio y seguidamen
te se hace reaccionar con cloruro de para-clorobenzoil. Se
obtiene ácido N-para-clorobenzoil-5-bencilamino-valérico,
p.f. 93-94°.

10 Ejemplo 31

Acido N-meta-trifluorometil-benzoil-4- \sphericalangle (1,1,3,3-tetrametilbu
til)-amino-7-butírico

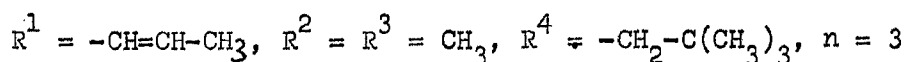
$R^1 = \alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-meta-tolilo, $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = -\text{CH}_2-$
 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $n = 3$

15 Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloru
ro de meta-trifluorometilbenzoilo del producto de la reacción
de éster etílico de ácido 4-bromobutírico y 1,1,3,3-tetrame
tilbutilamina se obtiene éster etílico de ácido N-meta-tri
20 fluorometil-benzoil-4- \sphericalangle (1,1,3,3-tetrametilbutil)-amino-7-buti
rico en forma de aceite viscoso, cuya saponificación propor
ciona ácido N-meta-trifluorometil-benzoil-4- \sphericalangle (1,1,3,3-tetra
metilbutil)-amino-7-butírico (p.f. 86-87°).

Ejemplo 32

Acido N-crotonoil-4- \sphericalangle (1,1,3,3-tetrametilbutil)-amino-7-butiri
co

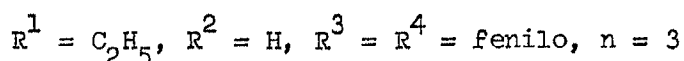
25



Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloruro de ácido crotonico del producto de la reacción de éster etílico de ácido 4-bromobutírico y 1,1,3,3-tetrametilbutilamina se obtiene éster etílico de ácido N-crotonoil-4-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amino]-butírico como aceite viscoso, cuya saponificación proporciona N-crotonoil-4-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amino]-butírico (p.f. 92-93°).

Ejemplo 33

10 Acido N-propionil-4-benzhidrilamino-butírico



a) Ester etílico de ácido N-propionil-4-benzhidrilamino-butírico

Análogamente al Ejemplo 19 se hacen reaccionar 9,0 g de éster etílico de ácido 4-benzhidrilamino-butírico y 4,3 g de diisopropil-etilamina en 100 ml de benceno con 3,1 g de cloruro de propionilo. El producto de reacción es recristalizado en acetato de etilo-bencina ligera (1:1). Se obtienen 9,9 g (92,5 % de la teoría) de éster etílico de ácido N-propionil-4-benzhidrilamino-butírico (p.f. 83-85°)

b) Acido N-propionil-4-benzhidrilamino-butírico

La saponificación de 9,3 g de éster etílico de ácido N-propionil-4-benzhidrilamino-butírico en 100 ml de benceno con una solución de 2,2 g de hidróxido de potasio en 20 ml de etanol, análogamente al Ejemplo 19, proporciona después de recristalización del producto de la reacción en acetato -

de etilo-bencina ligera (1:1) 7,8 g (91 % de la teoría) de ácido N-propionil-4-benzhidrilamino-butírico, p.f. 151,5-152,5°.

Ejemplo 34

Acido N-(5-cloro-2-metoxi-benzoil)-4-benzhidrilamino-butírico

5 $R^1 = 5\text{-cloro-2-metoxi-fenilo}$, $R^2 = H$, $R^3 = R^4 = \text{fenilo}$, $n = 3$

Análogamente al Ejemplo 19 se disuelven 8,9 g de éster etílico de ácido 4-benzhidrilamino-butírico y 4,3 g de etil-diisopropilamina en 80 ml de benceno y se hacen reaccionar con una solución de 6,8 g de cloruro de ácido 5-cloro-2-metoxi-benzoico en 20 ml de benceno. Como producto de reacción se obtienen 13,8 g (99 % de la teoría) de éster etílico de ácido N-(5-cloro-2-metoxi-benzoil)-4-benzhidril-amino-butírico en forma de aceite viscoso, no destilable. La saponificación de este éster proporciona 11,1 g (85,6 % de la teoría) de ácido N-(5-cloro-2-metoxi-benzoil)-4-benzhidril-amino-butírico (p.f. 176-178°).

Ejemplo 35

Acido N-acetil-6-benzhidrilamino-caproico

$R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = R^4 = \text{fenilo}$, $n = 5$

20 a) Ester etílico de ácido 6-benzhidrilamino-caproico

22,3 g de éster etílico de ácido 6-bromocaproico, 55 g de benzhidrilamina y 30 ml de ciclohexano son agitados a temperatura ambiente durante 20 días. El tratamiento análogamente al Ejemplo 19 proporciona 22,5 g (69 % de la teoría) de éster etílico de ácido 6-benzhidrilamino-caproico /p.e. 162-167° - (0,02 Torr)/.

b) Acido N-acetil-6-benzhidrilamino-caproico

— Análogamente al Ejemplo 19 se disuelven 8 g de éster etílico de ácido 6-benzhidrilamino-caproico y 3,5 g de etildiisopropilamina en 100 ml de benceno y se hacen reaccionar con 2,1 g de cloruro de acetilo. Como producto de reacción se obtienen 9 g de éster etílico de ácido N-acetil-6-benzhidrilamino-caproico como aceite viscoso, no destilable. La saponificación de este éster proporciona 7,3 g (87,5 %) de ácido N-acetil-6-benzhidrilamino-caproico (p.f. 119-120°C).

Ejemplo 36

10 Acido N-isobutiril-6-benzhidrilamino-caproico

$R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = R^4 = \text{fenilo}$, $n = 5$.

Análogamente al Ejemplo 19 se disuelven 7 g de éster etílico de ácido 6-benzhidrilamino-caproico y 3,1 g de etildiisopropilamina en 100 ml de benceno y se hacen reaccionar con 2,5 g de cloruro de isobutirilo. Como producto de reacción se obtienen 7,8 g de éster etílico de ácido N-isobutiril-6-benzhidrilamino-caproico como aceite viscoso, no destilable. La saponificación de este éster proporciona 6,1 g (77 %) de ácido N-isobutiril-6-benzhidrilamino-caproico (p.f. 106-107°C).

Ejemplo 37

Acido N-acetil-5-benzhidrilamino-valérico

$R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = R^4 = \text{fenilo}$, $n = 4$

a) Ester etílico de ácido 5-benzhidrilamino-valérico

25 25,1 g de éster etílico de ácido 5-bromoaléxico, 66 g de benzhidrilamina y 30 ml de ciclohexano son agitados

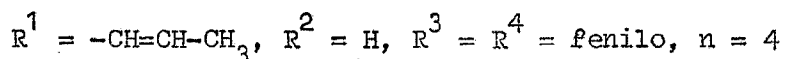
a temperatura ambiente durante 15 días. El tratamiento análogo al Ejemplo 19 proporciona 23,4 g (62,6 %) de éster etílico de ácido 5-benzhidrilamino-valérico (p.e. 158-163° (0,01 Torr)).

5 b) Acido N-acetil-5-benzhidrilamino-valérico;

Análogamente al Ejemplo 19 se disuelven 9 g de éster etílico de ácido 5-benzhidrilamino-valérico y 4,1 g de etildisopropilamina en 100 ml de benceno y se hacen reaccionar 2,5 g de cloruro de acetilo. Como producto de reacción se obtienen 10 g de éster etílico de ácido N-acetil-5-benzhidril-amino-valérico como aceite viscoso, no destilable. La saponificación de este éster proporciona 7,4 g (78,7 %) de ácido N-acetil-5-benzhidrilamino-valérico (p.f. 135-136°).

Ejemplo 38

15 Acido N-crotonoil-5-benzhidrilamino-valérico



Análogamente al Ejemplo 19 se disuelven 7 g de éster etílico de ácido 5-benzhidrilamino-valérico y 3,2 g de etildisopropilamina en 100 ml de benceno y se hacen reaccionar con 2,6 g de cloruro de crotonoil. Como producto de reacción se obtienen 8,5 g de éster etílico de ácido N-crotonoil-5-benzhidrilamino-valérico como aceite viscoso, no destilable. La saponificación de este éster proporciona 6 g (76 %) de ácido N-crotonoil-5-benzhidril-amino-valérico (p.f. 88-89°).

25 Ejemplo 39

Acido N-para-clorobenzoil-4- $\left[\text{L}(-) \right]$ - $\left(\alpha \right)$ -metilbencil)-amino]butírico

$R^1 = \text{para-clorofenilo}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{fenilo}$, $n = 3$

Análogamente al Ejemplo 1, por reacción con cloruro de para-clorobenzoilo del producto de la reacción de éster etílico de ácido 4-bromobutírico y L(-)- $\left(\alpha \right)$ -metilbencilamina se obtiene éster etílico de ácido N-para-clorobenzoil-4-L(-)- $\left(\alpha \right)$ -metil-bencilamino)-butírico (aceite viscoso, no destilable), cuya saponificación proporciona ácido N-para-clorobenzoil-4- $\left[\text{L}(-) \right]$ - $\left(\alpha \right)$ -metilbencil)-amino]butírico, p.f. 93-94^o, $[\alpha]_D = 142,5^{\circ}$.

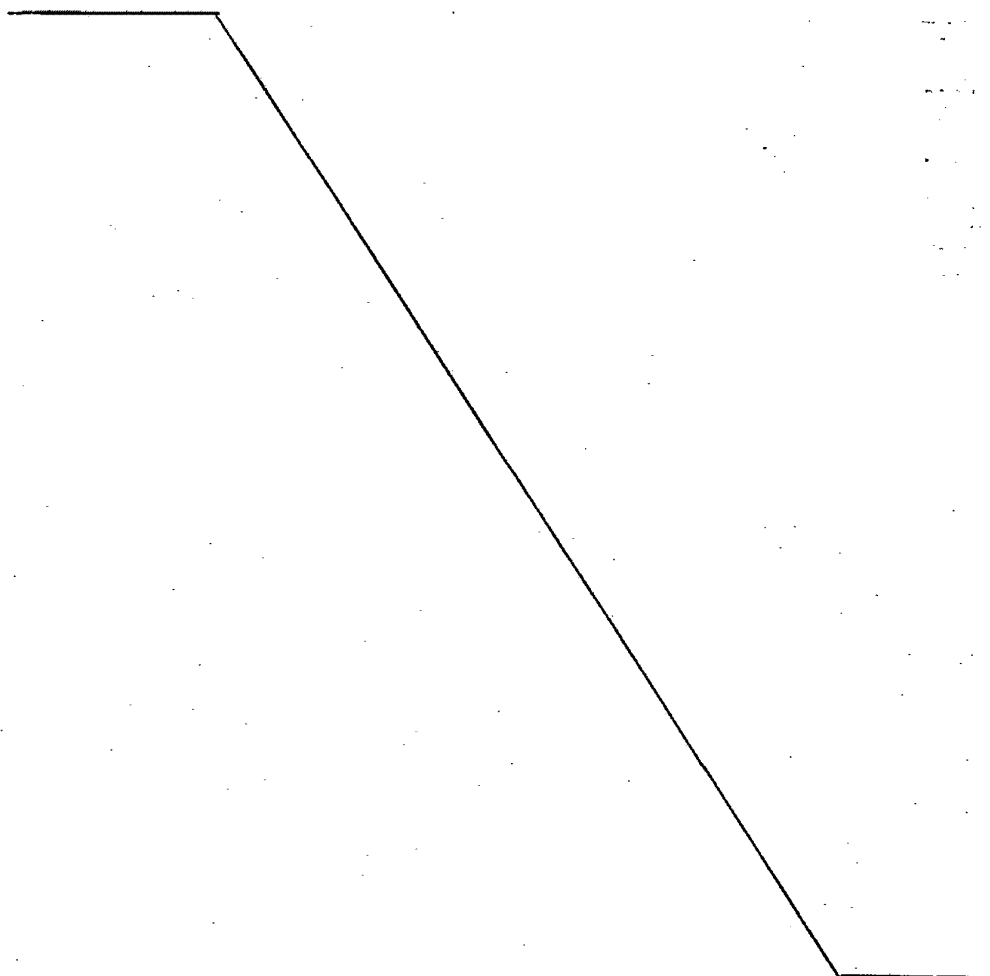
Ejemplo 40

Acido N-saliciloil-4-benzhidrilamino-butírico

$R^1 = \text{orto-hidroxifenilo}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = R^4 = \text{fenilo}$, $n = 3$

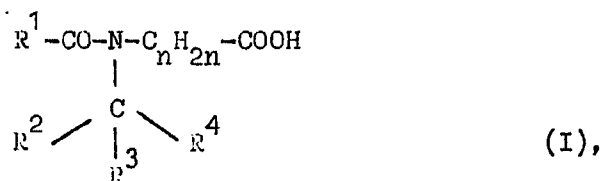
13,3 g de éster etílico de ácido 4-benzhidrilamino-butírico (Ejemplo 19a) y 6,4 g de etildiisopropilamina son disueltos en 80 ml de benceno, a esto se añade gota a gota con enfriamiento y agitación una solución de 9,8 g de cloruro de ácido orto-acetilsalicílico en 20 ml de benceno. Después de otras 4 horas la mezcla de reacción es mezclada con dietiléter, la sal separada es aislada por filtración y el filtrado es concentrado por evaporación. El residuo de concentración por evaporación es purificado por cromatografía en una columna de gel de sílice; agente eluyente cloruro de metileno. Se obtienen 18,6 g (90,5 % de la teoría) de éster etílico de ácido N-orto-acetóxibenzoil-4-benzhidrilamino-butírico como - -

aceite incoloro, viscoso, no destilable. Este es disuelto en 200 ml de benceno y se agrega una solución de 5,7 g de hidróxido de potasio en 30 ml de etanol. Después de reposar durante 20 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción es diluída con dietiléter y luego es extraída por agitación con agua. La fase acuosa es acidificada con ácido clorhídrico diluído; el precipitado es separado por filtración, secado y -
5 recristalizado en acetato de etilo/bencina ligera: Se obtienen 13,0 g (82,5 % de la teoría) de ácido N-saliciloil-4-
10 benzhidrilamino-butírico, p.f. 162-163°.

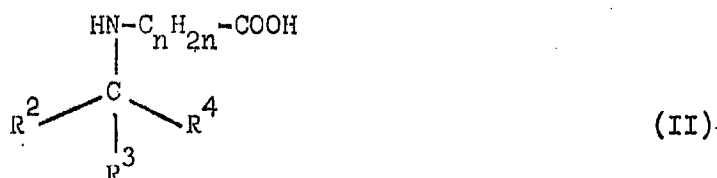


REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la preparación de los ácidos acilhidrocarbamilaminoalcanoicos de la fórmula general I



5 en donde R^1 significa un radical hidrocarbonado alifático o alicíclico o un grupo fenilo eventualmente sustituido, R^2 -
 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, un grupo alquenoilo o un grupo alquinilo, R^3 significa un átomo de
 10 hidrógeno, un grupo alcoholo, un grupo cicloalcoholo o un radical fenilo eventualmente sustituido, R^4 significa un grupo alcoholo, un grupo cicloalcoholo, un grupo fenilo eventualmente sustituido o un grupo fenialcoholo eventualmente sustituido siendo al menos 3 la suma de los átomos de carbono de los sustituyentes alcoholo R^2 , R^3 y R^4 , o R^3 y R^4 significan en común un grupo alcoholeno o R^2 , R^3 y R^4 con inclusión del átomo de carbono contiguo significan un radical adamantilo, n significa 3, 4 ó 5, así como sus sales con bases orgánicas o inorgánicas, caracterizado porque se acila un ácido hidrocarbamilaminoalcanoico de la fórmula general II

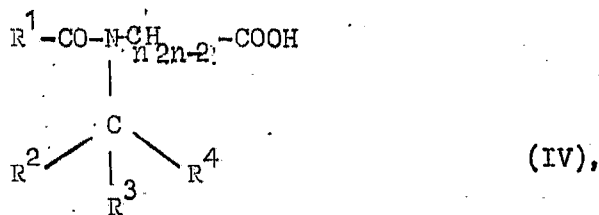


en donde R^2 , R^3 , R^4 y n tienen los significados prededentes

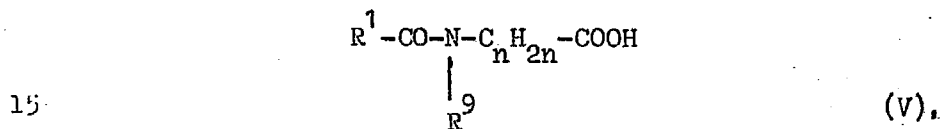
mente indicados, eventualmente con protección del grupo -
 carboxilo, con un derivado acílico de la fórmula general III.



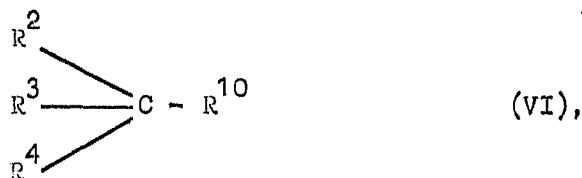
en donde R^8 significa un grupo sobrante activo o un grupo -
 5 R^1-CO-O y R^1 tiene los significados arriba mencionados, y -
 eventualmente a continuación se transforma en las sales; o
 se hidrogena un ácido hidrocarbamilaminoalquenoico de la fór-
 mula general IV



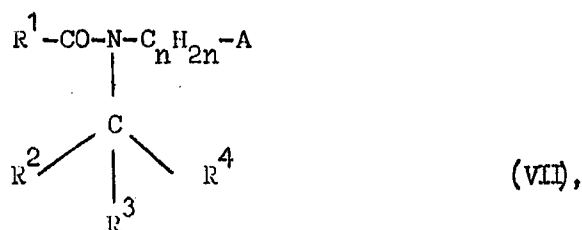
10 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n tienen los significados prece-
 dentemente indicados, eventualmente con protección del gra-
 po carboxilo, y eventualmente a continuación se transforma
 en las sales; o se hace reaccionar un ácido acilaminoalca-
 noico de la fórmula general V



15 en donde R^1 y n tienen los significados arriba indicados y
 R^9 significa un átomo de hidrógeno o un átomo metálico de -
 un metal alcalino o alcalino-térreo, eventualmente con pro-
 tección del grupo carboxilo, con un derivado hidrocarbílico
 de la fórmula general VI

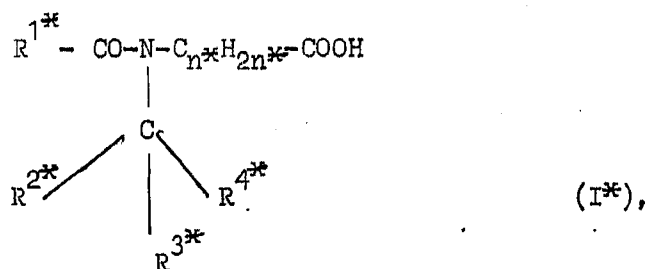


en donde R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados arriba indicados y R^{10} representa un grupo sobrante activo, y eventualmente a continuación se transforma en las sales; o se solvolyza un derivado funcional de ácido acilhidrocarbamilaminoalcanoico de la fórmula general VII



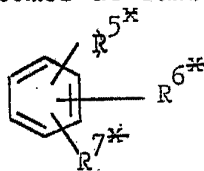
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n tienen los significados arriba indicados y A significa un derivado funcional de un grupo carboxilo, y eventualmente a continuación se transforma en las sales.

2ª.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la preparación de los ácidos acilhidrocarbamilaminoalcanoicos de la fórmula general I*



en donde R^{1*} significa un radical hidrocarbonado alifático

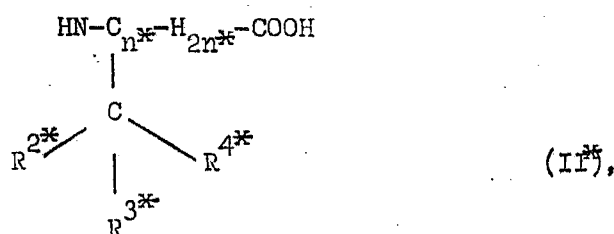
con 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidrocarbonado alicíclico con 5 a 7 átomos de carbono o un radical fenilo



5+ R^{2*} significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, un radical alquenilo o alquinilo con 2 a 5 átomos de carbono, R^{3*} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, R^{4*} significa un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono siendo al menos 3 la suma de los átomos de carbono de los sustituyentes alcoholo R^{2*} , R^{3*} y R^{4*} , n^* significa 3, 4 ó 5, R^{5*} , R^{6*} y R^{7*} son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcanoiloxi con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo nitro o un grupo trifluorometilo, y sus sales con bases orgánicas o inorgánicas, se acila un ácido hidrocárbilaminoalcanoico de la fórmula general II^*

10

15

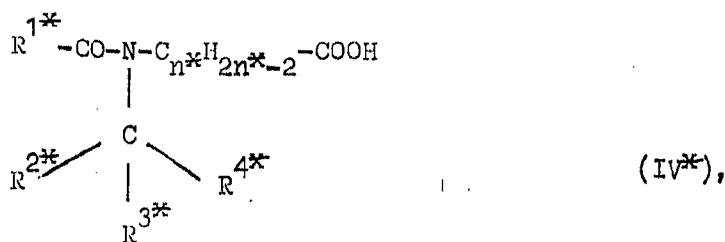


20 en donde R^{2*} , R^{3*} , R^{4*} y n^* tienen los significados precedentemente indicados, eventualmente con protección del grupo carboxilo, con un derivado acílico de la fórmula general

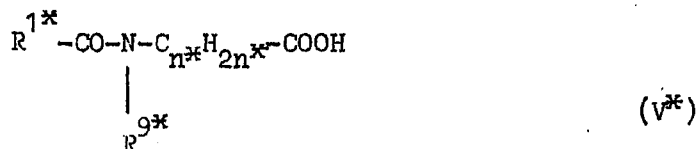
III*



en donde R^{8*} significa un grupo sobrante activo o un grupo $R^{1*} - CO - O -$ y R^{1*} tiene los significados arriba indicados, y eventualmente a continuación se transforma en las sales; o se hidrogena un ácido hidrocarbamilaminoalquenoico de la fórmula general IV*



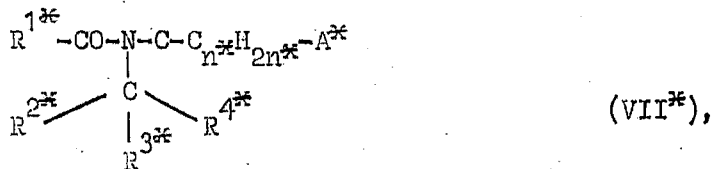
en donde R^{1*} , R^{2*} , R^{3*} , R^{4*} y n^* tienen los significados precedentes indicados, eventualmente con protección del grupo carboxilo, y eventualmente a continuación se transforma en las sales; o se hace reaccionar un ácido acilaminoalcanoico de la fórmula general V*



en donde R^{1*} y n^* tienen los significados arriba indicados y R^{9*} significa un átomo de hidrógeno o un átomo metálico de un metal alcalino, eventualmente con protección del grupo carboxilo, con un derivado hidrocarbílico de la fórmula general VI*



en donde R^{2*} , R^{3*} y R^{4*} tienen los significados arriba indicados y R^{10*} representa un grupo sobrante activo, y eventualmente a continuación se transforma en las sales; o se solvolyza un derivado funcional de ácido acilhidrocarbamilaminoalcanoico de la fórmula general VII*



en donde R^{1*} , R^{2*} , R^{3*} , R^{4*} y n^* tienen los significados -- arriba indicados y A^* significa un derivado funcional de un grupo carboxilo, y eventualmente a continuación se transforma en las sales.

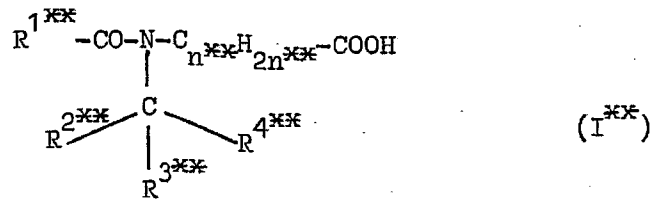
3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula general I*, en los que R^{1*} significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido con R^{5*} , R^{6*} , R^{7*} ; R^{2*} significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo etinilo, R^{3*} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo con 1 a 3 átomos de carbono, R^{4*} significa un grupo alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono siendo al menos 3 la suma de los átomos de carbono de los sustituyentes alcoholilo R^{2*} , R^{3*} y R^{4*} , R^{5*} significa un -

- átomo de hidrógeno y n^x significa 3, 4 ó 5, R^{6x} y R^{7x} son -
iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un
átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un gru-
po amino o un grupo trifluorometilo, o sus sales con bases -
5 orgánicas o inorgánicas.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones ante-
riores, caracterizado porque se preparan compuestos de la -
fórmula general I^x , en los que R^{1x} significa un radical hi-
drocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono o un radi-
10 cal fenilo sustituido con R^{5x} , R^{6x} , R^{7x} , R^{2x} significa un -
átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etinilo, R^{3x}
significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R^{4x} signi-
fica un grupo alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono siendo al
menos 3 la suma de los átomos de carbono de los sustituyen-
15 tes alcoholilo R^{2x} , R^{3x} y R^{4x} , R^{5x} significa un átomo de hidró-
geno, R^{6x} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro,
un grupo metoxi o un grupo trifluorometilo, R^{7x} significa un
átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metoxi, n^x
significa 3, 4 ó 5, o sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.

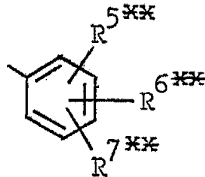
20 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones ante-
riores, caracterizado porque se preparan compuestos de la fór-
mula general I^x , en los cuales n significa 3 o sus sales con
bases orgánicas o inorgánicas.

25 6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones ante-
riores, caracterizado porque para la preparación de los áci-
dos acilhidrocarbamilaminoalcanoicos de la fórmula general I^{*x}



en donde R^{1*} significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidrocarbonado alicíclico con 5 a 7 átomos de carbono o un radical fenilo

5



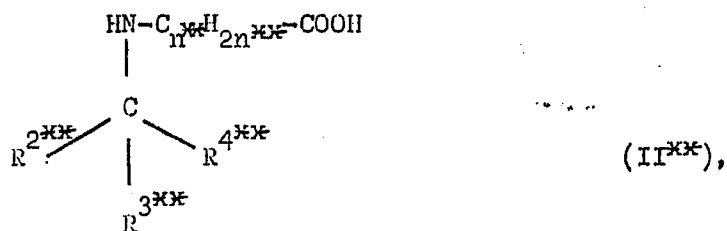
R^{2*} significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, un radical alquenilo o alquinilo con 2 a 5 átomos de carbono, R^{3*} significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono o un grupo cicloalcoholo con 5 a 7 átomos de carbono, R^{4*} significa un grupo cicloalcoholo con 5 a 7 átomos de carbono, o R^{3*} y R^{4*} significan en común un grupo alcoholeno - $(\text{CH}_2)_q$ o R^{2*} , R^{3*} y R^{4*} con inclusión del átomo de carbono contiguo significan un radical adamantilo, n^{**} significa 3, 4 ó 5 q^{**} significa 4, 5, 6 ó 7, R^{5*} , R^{6*} y R^{7*} son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcanoloxi con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo nitro o un grupo trifluorometilo, y sus sales con bases orgá

10

15

20

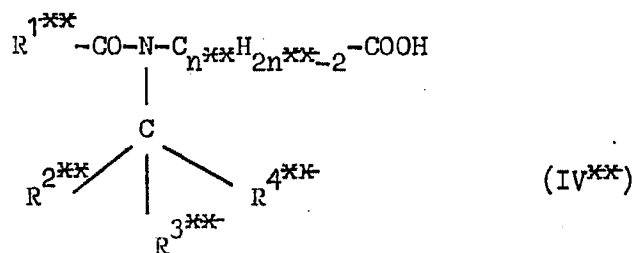
nicas o inorgánicas, se acila un ácido hidrocarbamilaminoalcanoico de la fórmula general II^{xxx}



en donde R^{2^{xxx}}, R^{3^{xxx}}, R^{4^{xxx}} y n^{xxx} tienen los significados precedentemente indicados, eventualmente con protección del grupo carboxilo, con un derivado acílico de la fórmula general III^{xxx}



en donde R^{8^{xxx}} representa un grupo sobrante activo o un grupo R^{1^{xxx}}-CO-O- y R^{1^{xxx}} tiene los significados arriba indicados, y eventualmente a continuación se transforma en las sales; o se hidrogena un ácido hidrocarbamilaminoalquenoico de la fórmula general IV^{xxx}



en donde R^{1^{xxx}}, R^{2^{xxx}}, R^{3^{xxx}}, R^{4^{xxx}} y n^{xxx} tienen los significados precedentemente indicados, eventualmente con protección del grupo carboxilo, y eventualmente a continuación se transforma en las sales; o se hace reaccionar un ácido acilaminoalcanol-

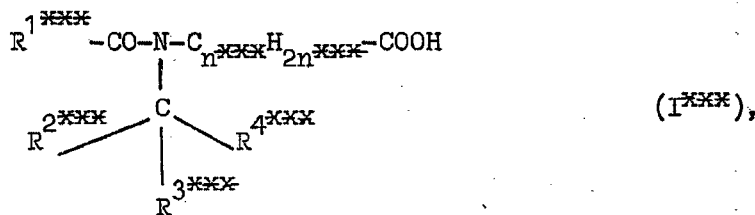
— riores, caracterizado porque se preparan compuestos de la -
fórmula general I^{xxx}, en los cuales R^{1xxx} significa un radical
hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono o un ra-
dical fenilo sustituido con R^{5xxx}, R^{6xxx}, R^{7xxx}, R^{2xxx} significa
5 un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de
carbono o un grupo etinilo, R^{3xxx} significa un átomo de hidró-
geno, un grupo metilo o un grupo ciclohexilo o R^{3xxx} y R^{4xxx} -
significan en común un grupo alcoholeno - (CH₂)_{qxxx} o R^{2xxx}, -
R^{3xxx} y R^{4xxx} con inclusión del átomo de carbono contiguo signi-
10 fican un radical adamantilo, n^{xxx} significa 3, 4 ó 5, q^{xxx} sig-
nifica 4, 5, 6 ó 7, R^{5xxx} significa un átomo de hidrógeno,
R^{6xxx} y R^{7xxx} son iguales o diferentes y representan un átomo
de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un gru-
po metoxi, un grupo amino o un grupo trifluorometilo, o sus
15 sales con bases orgánicas o inorgánicas.

8a.- Procedimiento según las reivindicaciones ante-
riores, caracterizado porque se preparan compuestos de la -
fórmula general I^{xxx}, en los cuales R^{1xxx} significa un radical
hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono o un ra-
dical fenilo sustituido con R^{5xxx}, R^{6xxx}, R^{7xxx}, R^{2xxx} signifi-
20 ca un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etinilo, R^{3xxx} y
R^{4xxx} significan en común un grupo alcoholeno-(CH₂)_{qxxx} ó R^{2xxx}
R^{3xxx} y R^{4xxx} con inclusión del átomo de carbono contiguo sig-
nifican un radical adamantilo, n^{xxx} significa 3, 4 ó 5, q^{xxx}
25 significa 5 ó 7, R^{5xxx} significa un átomo de hidrógeno, R^{6xxx}
— significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo

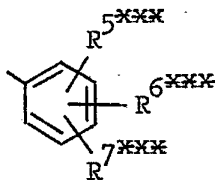
metoxi o un grupo trifluorometilo, R⁷ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metoxi, o sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.

9a.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula general I, en los cuales n significa 3.

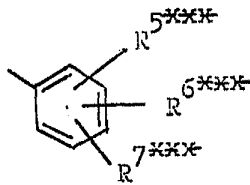
10a.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, para la preparación de los ácidos acilhidrocarbamilaminoalcanoicos de la fórmula general I



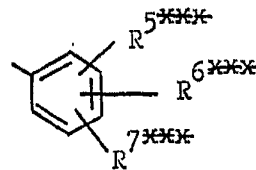
en donde R¹ significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidrocarbonado alicíclico con 5 a 7 átomos de carbono o un radical fenilo



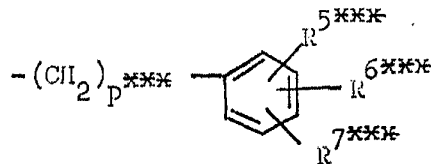
R² significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol con 1 a 5 átomos de carbono; R³ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol con 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo



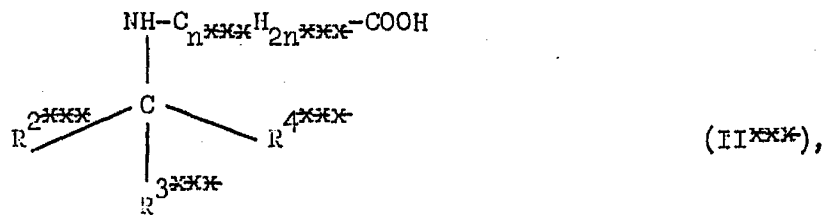
R⁴ significa un radical fenilo



o un radical fenalcoholo



n³ significa 3, 4 ó 5, p³ significa 1, 2, 3 ó 4, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcanoiloxi con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo nitro o un grupo trifluorometilo. y sus sales con bases orgánicas o inorgánicas, se acila un ácido hidrocarbilaminoalcanoico de la fórmula general II

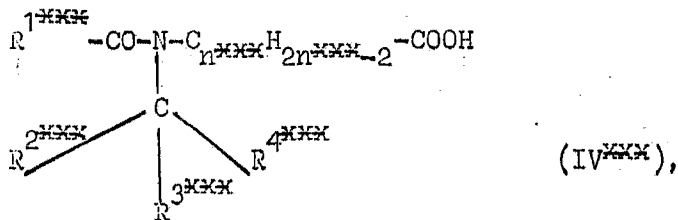


en donde R², R³, R⁴ y n¹ tienen los significados precedentemente indicados, eventualmente con protección del grupo carboxilo, con un derivado acílico de la fórmula gene-

ral III^{XXXX}

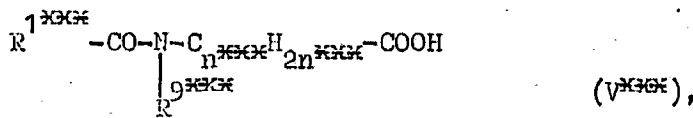


en donde R² representa un grupo sobrante activo o un grupo R¹-CO-O- y R¹ tiene los significados arriba indicados, y eventualmente a continuación se transforma en las sales; o se hidrogena un ácido hidrocarbamilaminoalquenoico de la fórmula general IV^{XXXX}

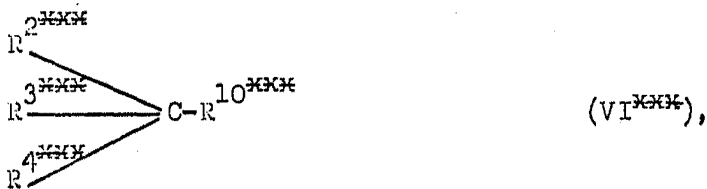


en donde R¹, R², R³, y R⁴ y n tienen los sig-

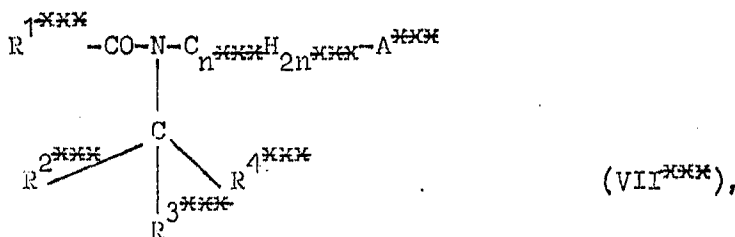
nificados precedentemente indicados, eventualmente con protección del grupo carboxilo y eventualmente a continuación se transforma en las sales; o se hace reaccionar un ácido acilaminoalcanoico de la fórmula general V^{XXXX}



en donde R¹ y n tienen los significados arriba indicados y R² significa un átomo de hidrógeno o un átomo metálico de un metal alcalino, eventualmente con protección del grupo carboxilo, con un derivado hidrocarbílico de la fórmula general VI^{XXXX}



en donde R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados arriba indicados y R^{10} representa un grupo sobrante activo, y eventualmente a continuación se transforma en las sales; o se solvoliza un derivado funcional del ácido acilhidrocarbamilaminoalcanoico de la fórmula general VII



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n tienen los significados arriba indicados y A significa un derivado funcional de un grupo carboxilo, y eventualmente a continuación se transforma en las sales.

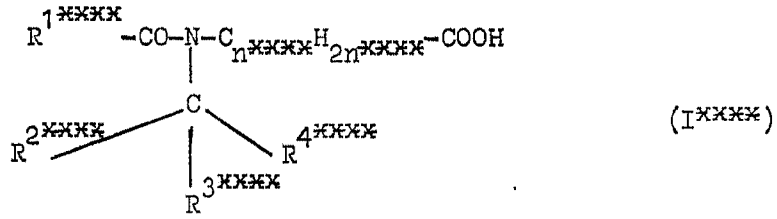
11a.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula general I en los cuales R^1 significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido con R^5 , R^6 , R^7 , R^2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, R^3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholilo con 1 a 3 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido con R^7 , R^4 significa un radical fenilo

sustituído con R^{7XXX} o un radical bencilo sustituído con R^{7XXX} , R^{5XXX} significa un átomo de hidrógeno y n^{XXX} significa 3, 4 ó 5, R^{6XXX} y R^{7XXX} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo amino o un grupo trifluorometilo o sus sales con bases orgánicas o inorgánicas,

12^a.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula general I^{XXX}, en los cuales R^{1XXX} significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo sustituído con R^{5XXX} , R^{6XXX} , R^{7XXX} , R^{2XXX} significa un átomo de hidrógeno, R^{3XXX} significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un radical fenilo sustituído con R^{7XXX} , R^{4XXX} significa un radical fenilo sustituído con R^{7XXX} o un radical bencilo sustituído con R^{7XXX} , R^{5XXX} significa un átomo de hidrógeno, R^{6XXX} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metoxi o un grupo trifluorometilo, R^{7XXX} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metoxi, n^{XXX} significa 3, 4 ó 5, o sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.

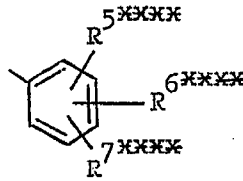
13^a.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula general I^{XXX} en los cuales n^{XXX} significa 3.

14^a.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la preparación de los ácidos acilhidrocarbamilaminoalcanoicos de la fórmula general I^{XXXX}



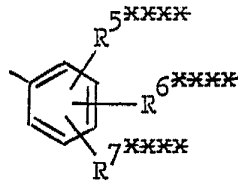
en donde R^1 significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidrocarbonado alicíclico con 5 a 7 átomos de carbono o un radical fenilo

5



R^2 significa un radical alqueno o alquínico con 2 a 5 átomos de carbono, R^3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol con 1 a 5 átomos de carbono, R^4 significa un radical fenilo

10

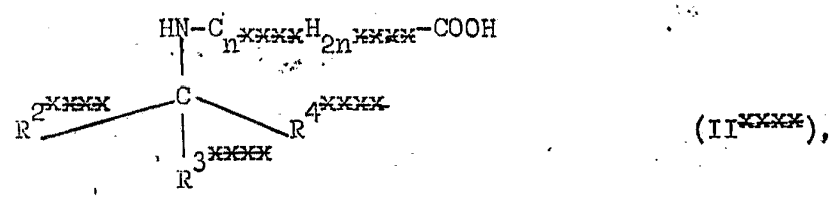


o un radical fenilalcoholo - $(\text{CH}_2)_p$ -

15

n significa 3, 4 ó 5, p significa 1, 2, 3 ó 4, R^5 , R^6 y R^7 son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcanoiloxi con 2 a 5 átomos de carbono, -

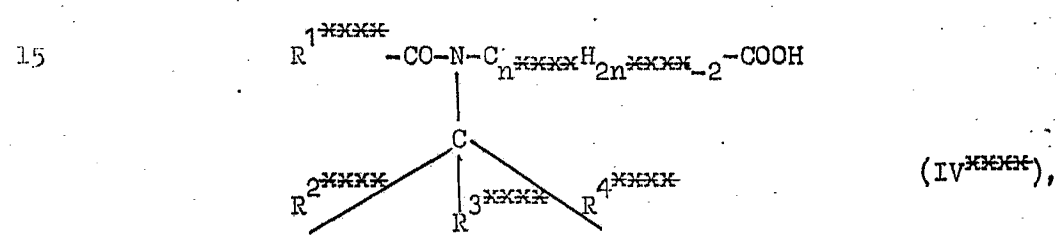
un grupo amino, un grupo nitro o un grupo trifluorometilo, y sus sales con bases orgánicas o inorgánicas, se acila un ácido hidrocarbamilaminoalcanoico de la fórmula general II^{XXXX}.



en donde R^{2} , R^{3} , R^{4} y n tienen los significados precedentemente indicados, eventualmente con protección del grupo carboxilo, con un derivado acílico de la fórmula general III^{XXXX}.

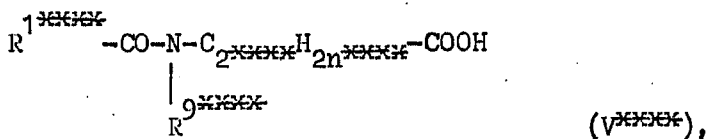


en donde R^{8} representa un grupo sobrante activo o un grupo $\text{R}^{\text{1}}-\text{CO}-\text{O}-$ y R^{1} tiene los significados arriba indicados, y eventualmente a continuación se transforma en las sales; o se hidrogena un ácido hidrocarbamilaminoalquenoico de la fórmula general IV^{XXXX}.

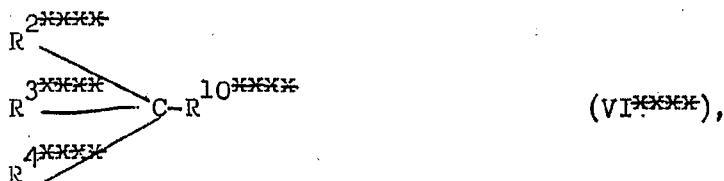


en donde R^{1} , R^{2} , R^{3} , R^{4} y n tienen los significados precedentemente indicados, eventualmente con protección del grupo carboxilo, y eventualmente a continua-

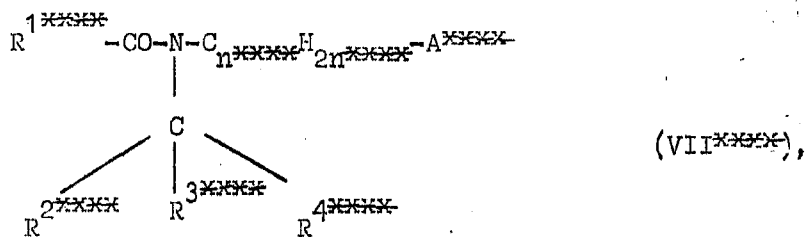
ción se transforma en las sales; o se hace reaccionar un ácido acilaminoalcanoico de la fórmula general V~~xxxx~~



en donde R¹ y n tienen los significados precedentemente indicados y R⁹ significa un átomo de hidrógeno o un átomo metálico de un metal alcalino, eventualmente con protección del grupo carboxilo, con un derivado hidrocarbílico de la fórmula general VI



en donde R², R³ y R⁴ tienen los significados arriba indicados y R¹⁰ representa un grupo sobrante activo, y eventualmente a continuación se transforma en las sales; o se solvoliza un derivado funcional de ácido acilhidrocarbílaminooalcanoico de la fórmula general VII



en donde R¹, R², R³, R⁴ y n tienen los significados arriba indicados y A significa un derivado

funcional de un grupo carboxilo y eventualmente a continuación se transforma en las sales.

15 15^a.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula general I^{XXXXX} en los cuales R^{1XXXXX} significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido con R^{5XXXXX}, R^{6XXXXX} y R^{7XXXXX}, R^{2XXXXX} significa un grupo etinilo, R^{3XXXXX} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, 10 R^{4XXXXX} significa un radical fenilo sustituido con R^{7XXXXX} o un radical bencilo sustituido con R^{7XXXXX}, R^{5XXXXX} significa un átomo de hidrógeno y n^{XXXXX} significa 3, 4 ó 5, R^{6XXXXX} y R^{7XXXXX} son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un 15 grupo amino, o un grupo trifluorometilo, o sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.

20 16^a.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula general I^{XXXXX} en los cuales R^{1XXXXX} significa un radical hidrocarbonado alifático con 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo sustituido con R^{5XXXXX}, R^{6XXXXX} y R^{7XXXXX}, R^{2XXXXX} significa un grupo etinilo, R^{3XXXXX} significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R^{4XXXXX} significa un radical fenilo sustituido con R^{7XXXXX} o un radical bencilo sustituido 25 con R^{7XXXXX}, R^{5XXXXX} significa un átomo de hidrógeno, R^{6XXXXX} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo

metoxi o un grupo trifluorometilo, R^{7~~XXXX~~} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metoxi, n^{3~~XXXX~~} significa 3, 4 ó 5, o sus sales con bases orgánicas o inorgánicas:

5 17^a.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula general I^{3~~XXXX~~} en los cuales n^{3~~XXXX~~} significa 3.

18^a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS ACILHIDROCARBILAMINOALCANOICOS".

10 Tal como se describe y reivindica en la presente - Memoria Descriptiva, que consta de ochenta y cuatro hojas es critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 DIC, 1978

CARLOS FERNANDEZ CASO
P.P.