

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el presente a los autores, con los datos que se expresan, el derecho de propiedad industrial sobre el invento contenido en la memoria que acompaña.

10 ES

11

21

22

NUMERO	8907
FECHA DE PRESENTACION	25 FEB. 1980

10 A1

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
79 04837	26 Febrero 1979	Francia
COZC 103/50,	AGIK 31/00,	COZA 295/12

47 FECHA DE PUBLICIDAD	81 CLASIFICACION INTERNACIONAL	82 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
		---

64 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento de preparaci3n de nuevos derivados de benzoil-2 glicilanilidas substituidas"

71 SOLICITANTE (S)

PIERRE FABRE S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

125, rue de la Faisanderie, 76 Paris 16, Francia

72 INVENTOR (ES)

Gilbert Mouzin y Henri Cousse

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

330 674 D 9409  
EX-FR

P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

---

por VEINTE años

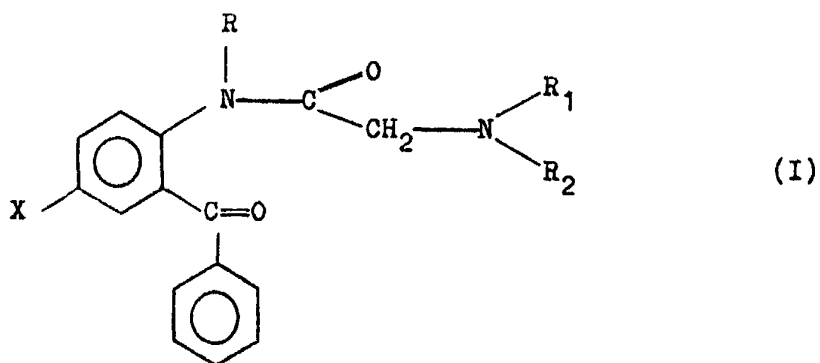
solicitada en España a favor de PIERRE FABRE S.A., de nacionalidad francesa, domiciliada en 125, rue de la Faisanderie, 75 París 16, Francia, por "Procedimiento de preparación de nuevos derivados de benzoil-2 glicilanilidas substituídas", con prioridad de la solicitud francesa 79 04837 de fecha 26 Febrero 1979.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención, realizada en el Centro de Investigaciones Pierre FABRE, se refiere a unos nuevos derivados de glicilanilidas substituidas y su procedimiento de preparación. - - - - -

5. Los nuevos derivados de la invención responden a la fórmula general I: - - - - -





en la cual: - - - - -

5. X representa un átomo de hidrógeno, de bromo, de flúor o de yodo, o un grupo alcoilo inferior, alcoxi inferior, un grupo cianado, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoilm- mercapto o un grupo dialcoilamino; - - - - -

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoilo infe- rior; - - - - -

10. R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser idénticos o diferentes y se eligen entre el hidrógeno, los grupos alcoilo inferior, hidroxialcoi- lo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, un ci cloalcoilo de 3 a 6 eslabones eventualmente substituidos por un radical alcoilo inferior; - - - - -

15. los mismos pueden además formar con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un heterociclo nitrogenado que com- prende eventualmente un segundo heteroátomo elegido entre el oxígeno y el nitrógeno; - - - - -

con la condición de que cuando  $R_1 = H$ ,  $R_2$  es diferente de un alcoilo inferior o de un grupo hidroxialcoilo inferior, y

$R_1$  y  $R_2$  no pueden ser simultáneamente un grupo alcoilo inferior. - - - - -

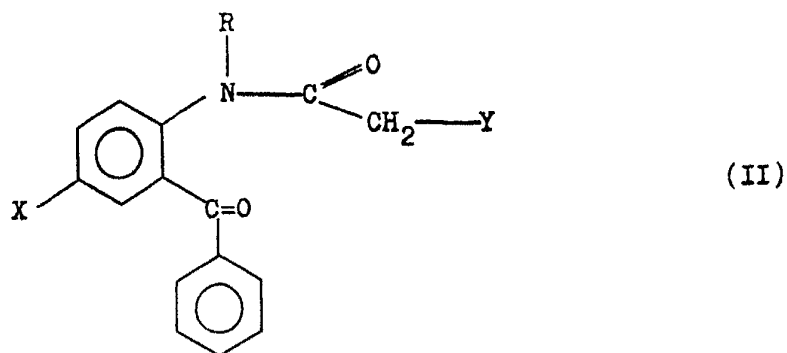
5. Se destacará que en ningún caso X puede ser un átomo de cloro. - - - - -

Se notará que los términos alcoilo inferior, alcinilo inferior y alcinilo inferior designan los grupos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono. - - - - -

10. La invención se aplica también a las sales de los compuestos de fórmula (I) obtenidas con unos ácidos terapéuticamente aceptables. - - - - -

15. A título de ejemplos no limitativos de sales de adición terapéuticamente y fisiológicamente aceptables, se pueden citar las sales de ácidos minerales, tales como los ácidos clorhídricos, fosfórico y sulfúrico y las sales de ácidos orgánicos, tales como los ácidos succínico, maléico, fumárico, cítrico, etc. - - - - -

20. La presente invención se refiere también a un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I caracterizado porque se condensa un compuesto de fórmula II:-

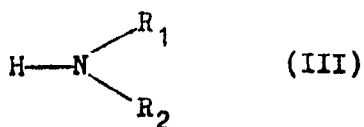


en la cual: -----

X y R tienen las significaciones dadas a propósito de la  
fórmula general I, y -----

Y representa un átomo de halógeno -----

5. con una amina de fórmula general III -----



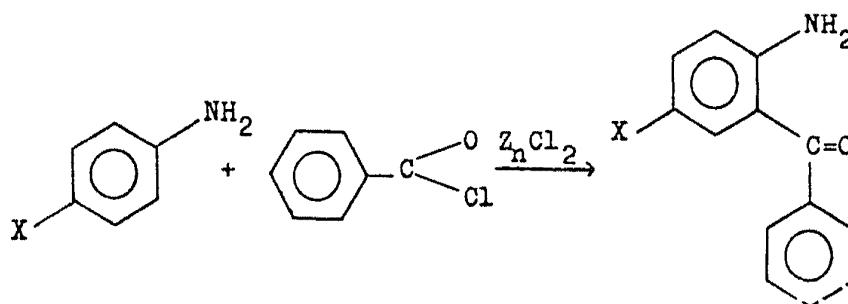
en la cual:

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen las mismas sig-  
nificaciones dadas a propósi-  
to de la fórmula general I. -

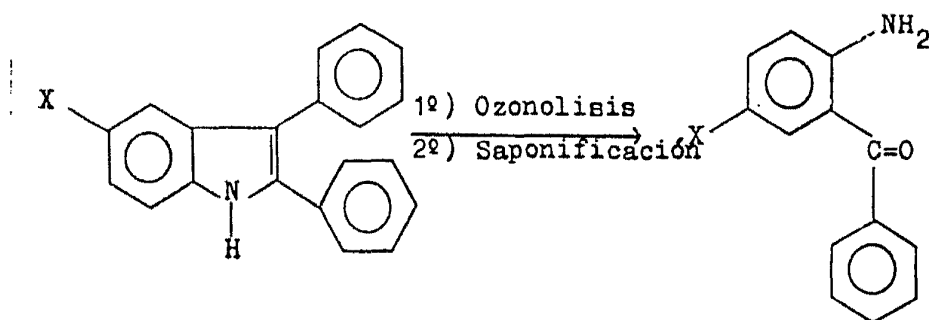
10. Los intermedios de síntesis de fórmula II pueden  
prepararse a partir de aminobenzofenonas obtenidas: -----

12/ Por condensación de anilinas substituidas, con cloruro  
de benzoilo utilizando cloruro de zinc como catalizador,  
y después hidrólisis del producto de la reacción (L.H.

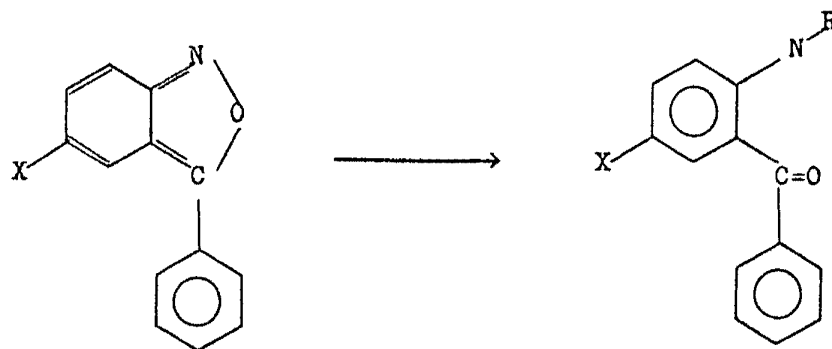
15. STERNBACH, R.I. FRYER, W. METLESICS, G. SACH y A.  
STEMPEL - J. Org. Chem. 1962, 27, 3781): -----



2º/ Por medio de una síntesis indólica (L.H. STERNBACH - J. Org. Chem. 1962, 27, 3781): - - - - -

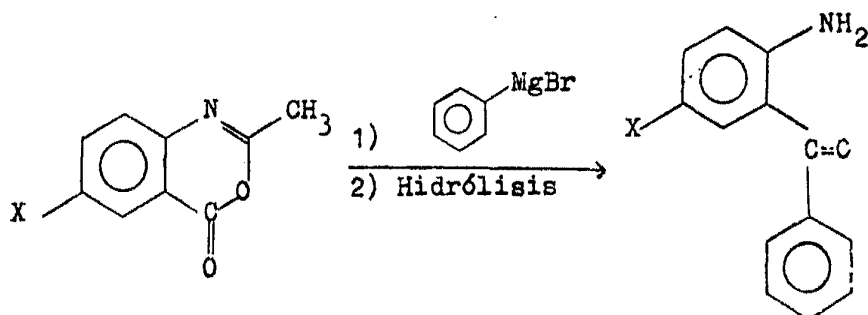


3º/ A partir de 2-1 bencisoxazoles (R.Y. NING, P.B. MADAN, L.H. STERNBACH - J. Heterocyclic 1974, 11, 107): - - - -



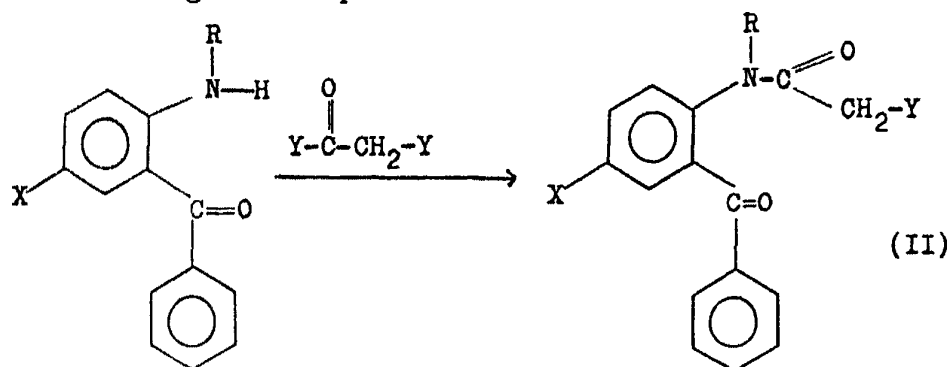
42/ Por el método de LOTHROP y GOODWIN - J. Am. Chem. Soc.,  
1943, 65, 363. - - - - -

Tratando por un magnesiano una benzoxazinona - - - - -



5. la alcoilación selectiva de las aminobenzofenonas puede efectuarse por catálisis por transferencia de fase, según el procedimiento descrito por G. MOUZIN y H. COUSSE (en la patente francesa no. 78 26918). - - - - -

Las diversas aminobenzofenonas son a continuación tratadas según el esquema de reacción: - - - - -



10. Los compuestos de fórmula general I encuentran aplicación como medicamentos dotados de una actividad sobre el sistema nervioso central, y, en particular, como agentes

ansiolíticos, sedantes, anticonvulsivos, hipnóticos o como agente de relajación muscular. - - - - -

La presente invención se describirá a continuación más en detalle a propósito de los ejemplos no limitativos siguientes: - - - - -

5.

EJEMPLO 1

N-metilbenzoil-2' morfolino-2 acetanilida

(a) Preparación de la tosilamino-2 benzofenona

10. A una solución de 19,72 g (0,1 moles) de aminobenzofenona en 250 cm<sup>3</sup> de piridina, se adicionan por porciones. 22,87 g (0,12 moles) de cloruro de tosilo. - - - - -

Se calienta a 100°C durante 4 horas, después se deja volver a la temperatura ambiente y se echa sobre 1.500 cm<sup>3</sup> de agua helada que contienen 200 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico.

15. Se extrae con acetato de etilo, se lava con agua hasta neutralidad y se seca. Se evapora hasta sequedad y se toma de nuevo el residuo cristalino en éter de petróleo. - -

Se recuperan 30,43 g de cristales. Rendimiento 87%.

Punto de fusión: 128°C.

20. Cromatografía sobre placa:

- soporte : gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 10/90
- revelado: U.V. y yodo
- Rf : 0,82

5.

(b) N-metilbenzoil-2 tosanilida

10. En una solución de 570 cm<sup>3</sup> de tolueno, se introducen 40 g de tosilaminobenzofenona (0,114 moles), 120 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa y 800 mg de cloruro de benciltrietilamonio. La suspensión obtenida es agitada durante 20 minutos, después se adicionan 24,3 cm<sup>3</sup> (0,256 moles) de sulfato de metilo. Se mantiene durante 1 hora bajo fuerte agitación, después se introduce una mezcla agua-acetato de etilo y se decanta. - - -

15. Se lava la fase orgánica hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio, se decolora con negro animal, se filtra y se evapora hasta sequedad. - - - - -

El residuo obtenido es recristalizado en una mezcla hexano-acetato de etilo. - - - - -

20. Se recuperan 45 g de cristales. Rendimiento cuantitativo. - - - - -

Punto de fusión: 129°C.

Cromatografía sobre placa:

- soporte : gel de sílice 60 F 254 Merck
  - solvente: acetato de etilo - éter de petróleo 30/70
  - revelado: U.V. y yodo
5. - Rf : 0,57

(c) Metilaminobenzofenona

10. Se prepara una solución de ácido sulfúrico al 70% por adición lenta de 245 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico en 110 g de hielo picado. A esta solución llevada a 100°C, se adicionan 45 g de N-metilbenzoil-2' tosanilida (0,144 moles). Se deja durante 20 minutos a esta temperatura, y después de enfriamiento, se echa sobre 1 kg de hielo picado. - - - - -

15. Se neutraliza con bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora hasta sequedad. - - - - -

El residuo cristalino es recrystalizado en éter de petróleo. Se obtienen 23,1 g de cristales amarillos. Rendimiento: 95%. - - - - -

Punto de fusión: 68°C.

20. Cromatografía sobre placa:

- soporte : gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: acetato de etilo-éter de petróleo 30/70
- revelado: U.V. y yodo
- Rf : 0,89

(d) N-metilbenzoil-2' bromo-2 acetanilida

5. A una solución amarilla de 10,56 g (0,05 moles) de metilaminobenzofenona en 50 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, se adicionan algunos pedazos de hielo, y después se adicionan lentamente 4,85 cm<sup>3</sup> (0,055 moles) de bromuro de bromacetilo. -

10. Se deja volver a temperatura ambiente. Después de 2 horas de agitación, se extrae con acetato de etilo. Se lava con sosa (N) y con agua hasta neutralidad. Se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora bajo vacío hasta sequedad. - - - - -

El residuo es recristalizado en acetato de etilo-éter de petróleo. - - - - -

Se recuperan 15,5 g de cristales amarillos (rendimiento 93%). - - - - -

15. Punto de fusión: 97°C.

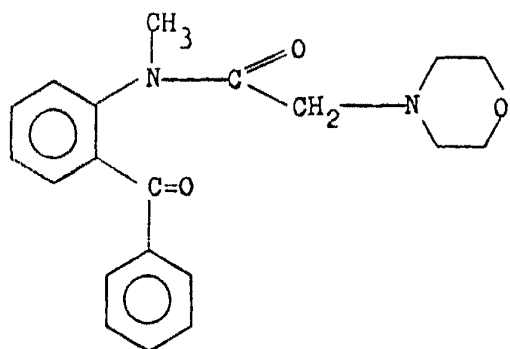
Cromatografía sobre placa:

- soporte : gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: acetato de etilo-éter de petróleo 30/70
- revelado: U.V. y yodo
- Rf : 0,40

(e) N-metilbenzoil-2' morfolino-2 acetanilida

A una solución de 6,49 g (0,0195 moles) de N-metilbenzoil-2' bromo-2 acetanilida en 65 cm<sup>3</sup> de acetona, se adicionan rápidamente 5 cm<sup>3</sup> (0,057 moles) de morfolina. - - -

5. La solución se enturbia, y se forman unos cristales blancos. Se deja 1 hora bajo fuerte agitación, después se evapora la acetona. El residuo es recrystalizado en hexano-acetato de etilo. Se recuperan con un rendimiento de 85%, 5,64 g de producto de fórmula: - - - - -



10. Fórmula bruta: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
Masa molecular: 338,41  
Cristales blancos  
Punto de fusión: 115°C  
Cromatografía sobre placa:  
- soporte : gel de sílice 60 F 254 Merck  
15. - solvente: butanol-ácido acético-agua 6/2/2  
- revelado: U.V. y yodo  
- Rf : 0,45

EJEMPLO 2

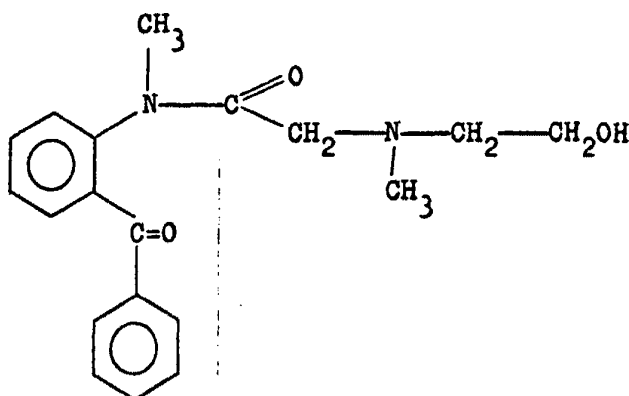
N-N' dimetil N(hidroxi-2 etil) benzoil-2' glicil-  
lanilida

5. Las cuatro primeras etapas son idénticas a las mencionadas en el ejemplo 1. - - - - -

10. A una solución de 6,64 g de N' metilbenzoil-2' bromo-2 acetanilida (0,02 moles) en solución en 50 cm<sup>3</sup> de acetona, se adicionan 3 g (0,04 moles) de N-metiletanolamina y se agita la mezcla de reacción durante 20 horas a la temperatura ambiente. - - - - -

15. Después de evaporación del solvente, se toma de nuevo con una solución de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora hasta sequedad. - - - - -

El residuo obtenido es recristalizado en acetato de etilo. Se recupera con un rendimiento de 85% un producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta:  $C_{19}H_{22}N_2O_3$

Masa molecular: 326,39

Cristales blancos

Punto de fusión: 69°C

5. Cromatografía sobre placa:

- soporte : gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: metanol-cloroformo 50/50
- revelado: U.V. y yodo
- Rf : 0,65

10. EJEMPLO 3

Maleato ácido N-ciclohexil N' metil (benzoil-2'  
fluoro-4') glicilanilida

(a) Preparación de la amino-2 fluoro-5 benzofenona.  
-----

15. A una solución de 46,44 g (0,4 moles) de cloruro de benzoilo calentada a 120°C, se adicionan 18,9 cm<sup>3</sup> (0,2 moles) de parafluoroanilina. Se lleva la mezcla de reacción a 180°C y se adicionan por porciones 32,7 g de cloruro de zinc y después se calienta durante 2 horas a 220°C. Se deja volver la masa de reacción a 140°C y se adicionan con precaución 75  
20. cm<sup>3</sup> de ácido acético y 92,5 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico más 50 cm<sup>3</sup> de agua. -----

25. Después de 4 horas de agitación a 140°C, se echa sobre hielo picado y se neutraliza por adición de carbonato de sodio. Se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora el

solvente hasta sequedad. - - - - -

El residuo es recristalizado en hexano; se recuperan 16 g de cristales amarillos. Rendimiento 74%. - - - - -

Punto de fusión: 115°C

5. Cromatografía sobre placa:

- soporte : gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: acetato de etilo-éter de petróleo
- revelado: U.V. y yodo
- Rf : 0,66

10. (b) Preparación de la metil-2 fluoro-5 benzofenona

15. A una solución de 13 g (0,06 moles) de amino-2 fluoro-5 benzofenona en 100 cm<sup>3</sup> de THF, se adicionan 960 mg (0,003 moles) de bromuro de tetrabutilamonio y después 8,18 g (0,20 moles) de sosa pulverizada y 30 cm<sup>3</sup> (0,3 moles) de sulfato de metilo. Se calienta la mezcla de reacción durante 3 horas a reflujo, después se evapora el THF bajo vacío y se toma de nuevo el residuo con éter. Se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora el solvente; después de recristalización, se recuperan con un rendimiento de 87% unos cristales amarillos. - -

Punto de fusión: 77°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte : gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo-éter de petróleo 10/90
- revelado: U.V. y yodo
- Rf : 0,43

(c) N-metil benzoil-2' fluoro-4' bromo-2 acetanilida

5. Se disuelven 3,5 g (0,016 moles) de metilamino-2 fluorobenzofenona en 20 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, se adicionan algunos pedazos de hielo y se introducen gota a gota 1,8 cm<sup>3</sup> (0,02 moles) de bromuro de bromacetilo. - - - - -

10. Se agita durante una hora, se diluye con éter, se decanta y se lava con sosa (N), y después con agua hasta neutralidad. - - - - -

Se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se elimina el solvente. El aceite recuperado es triturado en éter de petróleo hasta cristalización. - - - - -

15. Se recuperan 3,9 g de cristales blancos. Rendimiento: 89%. - - - - -

Punto de fusión: 69°C.

Cromatografía sobre placa:

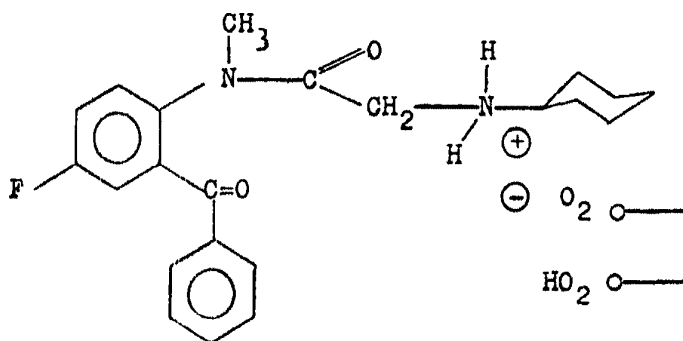
- soporte : gel de sílice 60 F 254 Merck
- 20. - solvente: acetato de etilo-éter de petróleo 30/70
- revelado: U.V. y yodo
- Rf : 0,58

(d) Maleato ácido N-ciclohexil N' metil (benzoil-2' fluoro-4')  
glicilanilida.

5. Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente una solución de 3,8 g (0,014 moles) de N-metilbenzoil-2' fluoro-4' bromo-2 acetanilida y 4,6 cm<sup>3</sup> (0,04 moles) de ciclohexilamino en 20 cm<sup>3</sup> de acetona. - - - - -

10. La solución se enturbia, se evapora el solvente, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora el solvente; el residuo es recristalizado en isopropanol-éter isopropílico.-

Se recupera con un rendimiento de 75% un producto de fórmula:



Fórmula bruta: C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>F N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

Masa molecular: 484,44

15. Cristales blancos

Punto de fusión: 144°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte : gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: butanol-ácido acético-agua 6/2/2
- revelado: U.V. y yodo
- Rf : 0,75

5. EJEMPLO 4

Clorhidrato de N-ciclohexil N'-metil (benzoil-2'  
bromo-4') glicilanilida

(a) Preparación de la amino-2 bromo-5 benzofenona

- A 116 cm<sup>3</sup> (1 mol) de cloruro de benzoilo calentado a 120°C, se adicionan 86 g (0,5 moles) de parabromoanilina.
10. Se lleva la mezcla a 180°C y se adicionan por porciones 81,7 g (0,6 moles) de cloruro de zinc. Se calienta 2 horas a 220°C, y después se deja volver progresivamente a 140°C. - -

Se adicionan con precaución 125 cm<sup>3</sup> de agua, 187 cm<sup>3</sup> de ácido acético y 230 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado.

15. Se deja 4 horas bajo agitación a 140°C, y después se echa sobre hielo picado; se forma un precipitado que se recupera por filtración. Se toma de nuevo con acetato de etilo, se lava con agua y con sosa (N) y después con agua hasta neutralidad. - - - - -

20. Se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora bajo presión reducida. El residuo obtenido es recristalizado en acetato de etilo-éter de petróleo. - - - - -

Se recuperan 45 g de cristales amarillos. Rendimiento: 70%. - - - - -

Punto de fusión: 112°C.

Cromatografía sobre placa:

- 5. - soporte : gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: acetato de etilo-éter de petróleo 30/70
- revelado: U.V. y yodo
- Rf : 0,50.

(b) Preparación de la metilamino-2 bromo-5 benzofenona

- 10. A una solución de 45 g (0,163 moles) de amino-2 bromo-5 benzofenona en 200 cm<sup>3</sup> de THF, se añaden 2,6 g (0,008 moles) de bromuro de tetrabutilamonio, 22,2 g (0,55 moles) de sosa pulverizada y 37,8 cm<sup>3</sup> (0,4 moles) de sulfato de metilo. Se llevan durante 2 horas a reflujo, y después se
- 15. adicionan 50 cm<sup>3</sup> de agua y se calienta durante 2 horas. Se evapora el THF, se toma de nuevo el residuo con éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora hasta sequedad. Los cristales amarillos obtenidos son recristalizados en hexano. Se recuperan 39,25 g de cristales amarillo oro. Rendimiento: 83%. - - - - -
- 20.

Punto de fusión: 95°C.

Cromatografía sobre placa:

- soporte : gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: acetato de etilo-éter de petróleo 30/70
- revelado: U.V. y yodo
- Rf : 0,86.

5. (c) Preparación de la N-metilbenzoil-2' dibromo-2-4'  
acetanilida

5.

A una solución de 11,4 g (0,039 moles) de metilami-  
no-2 bromo-5 benzofenona en 100 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, se  
adicionan algunos pedazos de hielo y después 4,4 cm<sup>3</sup> (0,05  
moles) de bromuro de bromacetilo y se agita durante 3 horas  
bajo fuerte agitación. - - - - -

10.

Se decanta, se lava con sosa (N) y después con  
agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio, se  
filtra, se evapora hasta sequedad. Se obtienen después de  
trituration en éter de petróleo 15 g de cristales. Rendimien-  
to: 93%. - - - - -

15.

Punto de fusión: 76°C.

Cromatografía sobre placa:

- soporte : gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: acetato de etilo-éter de petróleo 30/70
- revelado: U.V. y yodo
- Rf : 0,5

20.

(d) Preparación del clorhidrato de N-ciclohexil N'-metilben-

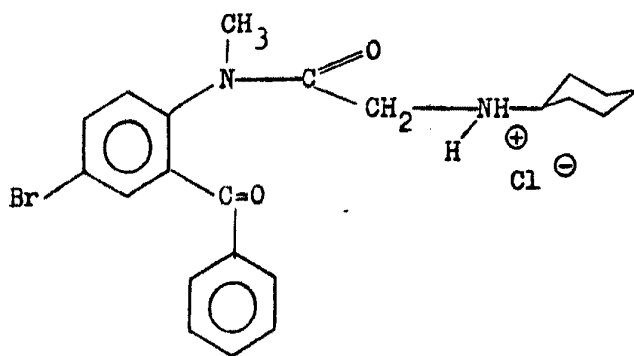
zoil-2' bromo-4' glicilanilida.

5. A una solución de 6,17 g de N-metilbenzoil-2' di-bromo-2-4' acetanilida (0,015 moles) en 50 cm<sup>3</sup> de acetona, se adicionan 4,3 cm<sup>3</sup> (0,037 moles) de ciclohexilamina y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. - - - - -

Se evapora la acetona, se trata con una solución de bicarbonato de sodio, se extrae con acetato de etilo, se decanta, se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora hasta sequedad. - -

10. El aceite obtenido se disuelve en una solución etanólica de ácido clorhídrico, y se precipita el clorhidrato formado por adición de éter isopropílico. - - - - -

Se recupera con un rendimiento de 81% el producto de fórmula: - - - - -



15. Fórmula bruta: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>Br Cl N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Masa molecular: 465,79  
Cristales blancos

Cromatografía sobre placa:

- soporte : gel de sílice 60 F 254 Merck
  - solvente: butanol-ácido acético-agua 6/2/2
  - revelado: U.V. y yodo
5. - Rf : 0,65

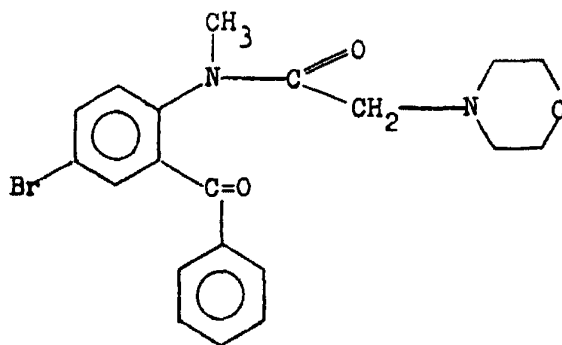
EJEMPLO 5

N-metilbenzoil-2' bromo-4' morfolino-2 acetanilida

10. A una solución de 6,17 g (0,015 moles) de N-metilbenzoil-2' dibromo-2-4' acetanilida en 50 cm<sup>3</sup> de acetona, se adicionan 3,3 cm<sup>3</sup> (0,037 moles) de morfolina y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. - - - - -

15. Se evapora la acetona bajo vacío y se toma de nuevo el residuo con una solución de bicarbonato de sodio. Se extrae con acetato de etilo, se lava con agua hasta neutralidad y se seca sobre sulfato de sodio. - - - - -

Se filtra y se evapora hasta sequedad el residuo es recristalizado en acetato de etilo-hexano. Se recupera con un rendimiento de 87% el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta:  $C_{20}H_{21}Br N_2O_3$

Masa molecular: 417,3

Cristales amarillo claro

Punto de fusión: 107°C

5. Cromatografía sobre placa:

- soporte : gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: metanol-cloroformo 15/85
- revelado: U.V. y yodo
- Rf : 0,63

10. EJEMPLO 6

N-N-dimetil N(betahidroxietil) benzoil-2' bromo-4' glicilanilida

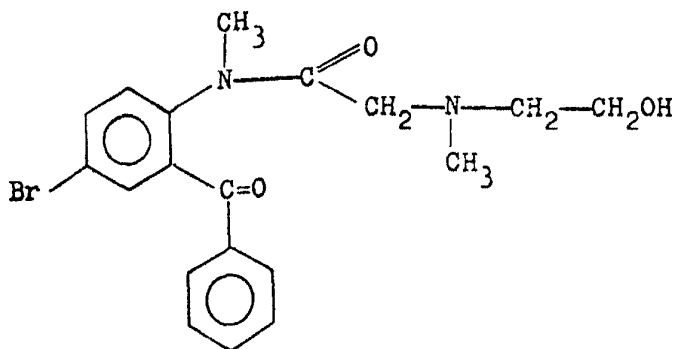
15. A una solución de 6,17 g (0,015 moles) de N-metil-benzoil-2' dibromo-2-4' acetanilida en 50 cm<sup>3</sup> de acetona, se adicionan 3 cm<sup>3</sup> (0,037 moles) de N-metiletanolamina y se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente. - - - - -

Se evapora la acetona, se toma de nuevo el residuo con una solución de bicarbonato y se extrae con acetato de etilo. - - - - -

20. Se decanta, se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora hasta sequedad. - - - - -

Se recuperan después de recristalización en acetato

de etil-hexano 5,55 g de cristales (rendimiento 91%) del pro  
ducto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>Br N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Masa molecular: 405,29

5.

Cristales blancos

Punto de fusión: 111°C

Cromatografía sobre placa:

- soporte : gel de sílice 60 F 254 Merck

- solvente: metanol-cloroformo 15/85

10.

- revelado: U.V. y yodo

- R<sub>f</sub> : 0,41

#### EJEMPLO 7

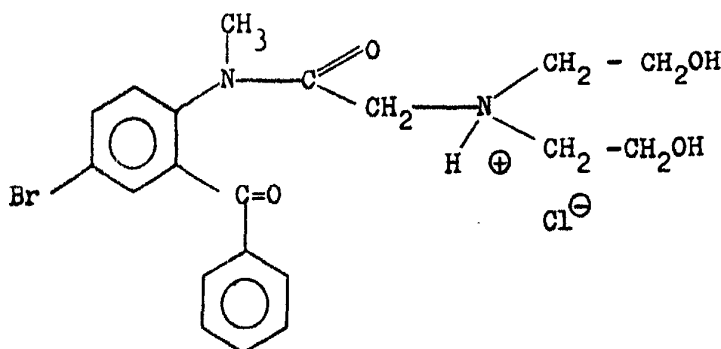
Clorhidrato de N-N-bis (betahidroxietil) N' metil-  
benzoil-2' bromo-4 glicilanilida

15.

A una solución de 6,17 g de N-metilbenzoil-2' di-  
bromo-2-4' acetanilida (0,015 moles) en 50 cm<sup>3</sup> de acetona, se  
adicionan 3,6 cm<sup>3</sup> (0,037 moles) de dietanolamina y se calien  
ta durante 3 horas a reflujo. - - - - -

Se evapora la acetona y se toma de nuevo el residuo con una solución bicarbonatada, se extrae con acetato de etilo, se decanta y se lava con agua hasta neutralidad. Se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora el solvente hasta sequedad. - - - - -

El aceite obtenido es tratado con una solución etanólica de ácido clorhídrico, por adición de éter. Se precipita el clorhidrato que se recristaliza en una mezcla isopropanol-metanol. Se recupera con rendimiento de 82% el producto de fórmula: - - - - -



Fórmula bruta:  $C_{20}H_{24}Cl Br N_2O_4$

Masa molecular: 471,76

Cristales blancos

Punto de fusión: 179°C

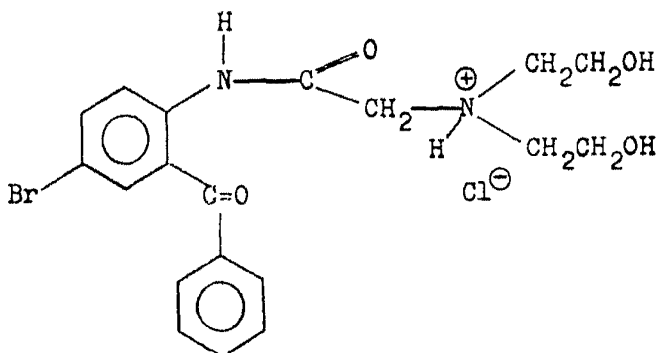
15. Cromatografía sobre placa:

- soporte : gel de sílice 60 F 254 Merck
- solvente: metanol-cloroformo 15/85
- revelado: U.V. y yodo
- Rf : 0,40

EJEMPLO 8

Clorhidrato de N-N ois (betahidroxietyl) benzoil-2' bromo-4' glicilanilida

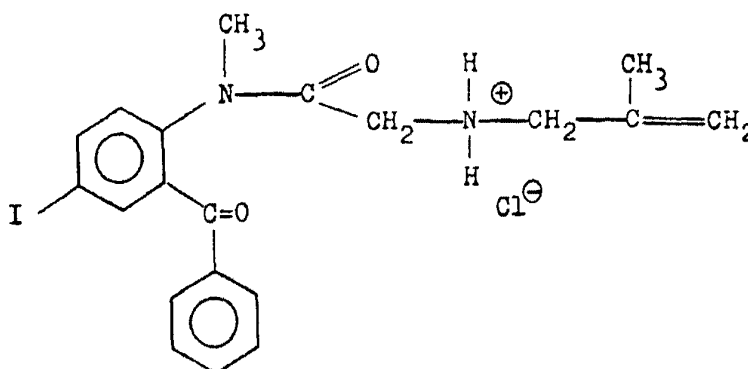
De manera análoga a la descrita en el ejemplo 7,  
5. pero utilizando la benzoil-2 dibromo-2-4' acetanilida, se ob-  
tiene el producto de fórmula: - - - - -



EJEMPLO 9

Clorhidrato de N-metil N'(metil-2' alil) benzoil-2' yodo-4' glicilanilida

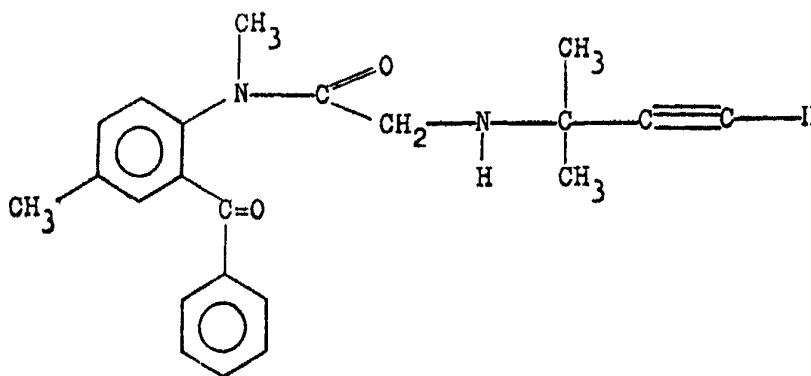
10. De manera análoga a la descrita en el ejemplo 7,  
pero condensando la N-metilbenzoil-2' yodo-4' bromo-2 aceta-  
nilida sobre la metil-2 alilamina, se obtiene el producto de  
fórmula: - - - - -



EJEMPLO 10

N-metil N'-dimetil-1,1 propargil (benzoil-2' metil-4' glicilanilida

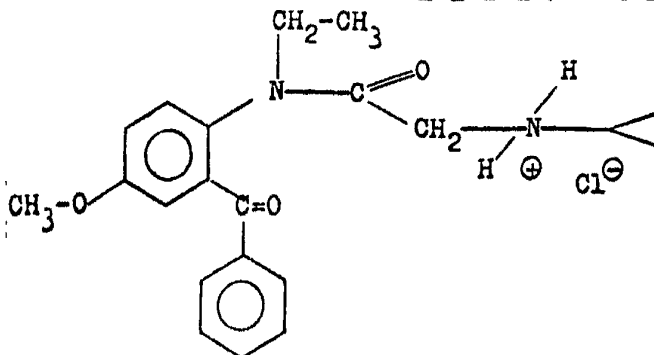
5. De manera análoga a la descrita en el ejemplo 7, pero condensando la N-metilbenzoil-2' metil-4' bromo-2 acetanilida sobre la dimetil-1-1 propargilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



EJEMPLO 11

10. Clorhidrato de N-etil N' ciclopropil (benzoil-2' metoxi-4') glicilanilida

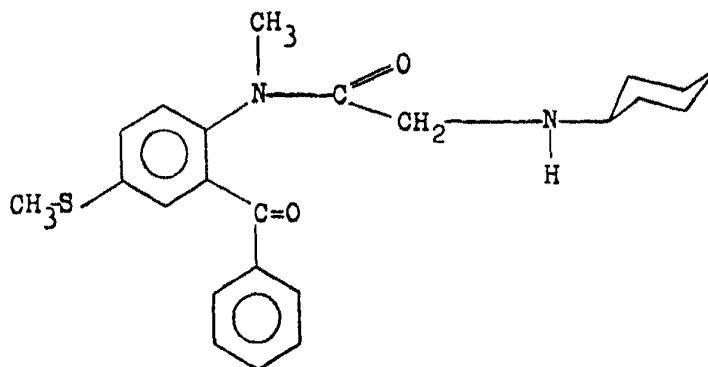
De manera análoga a la descrita en el ejemplo 7, pero condensando la N-etilbenzoil-2' metoxi-4' bromo-2 acetanilida sobre la ciclopropilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



EJEMPLO 12

N-metil N'-ciclohexil (benzoil-2' metilmercap-  
to-4') glicilanicilida

5. De manera análoga a la descrita en el ejemplo 7, pero condensando la N-metilbenzoil-2' metilmercaptan-4' bromo-2 acetanilida sobre la ciclohexilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -

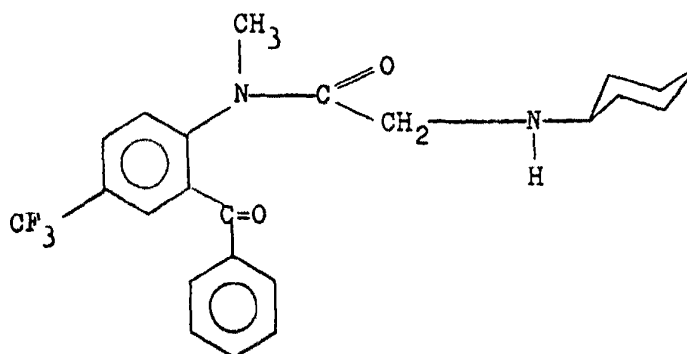


EJEMPLO 13

N-metil N'-ciclohexil (benzoil-2' trifluorometil-  
4') glicilanicilida

10.

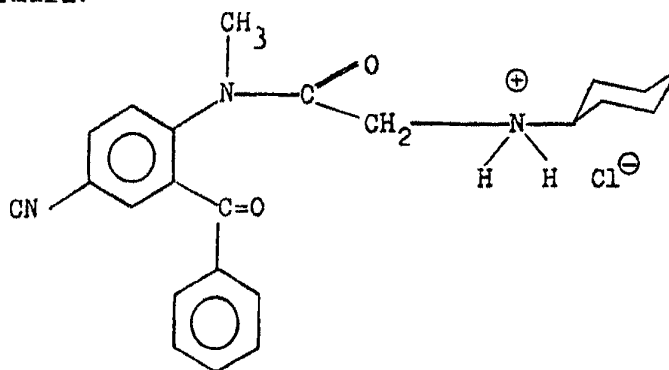
De manera análoga a la descrita en el ejemplo 7, pero condensando la N-metilbenzoil-2' trifluorometil-4' bromo-2 acetanilida sobre la ciclohexilamina, se obtiene el producto de fórmula: - - - - -



EJEMPLO 14

Clorhidrato de N-metil N'-ciclohexil (benzoil-2' ciano-4') glicilanilida

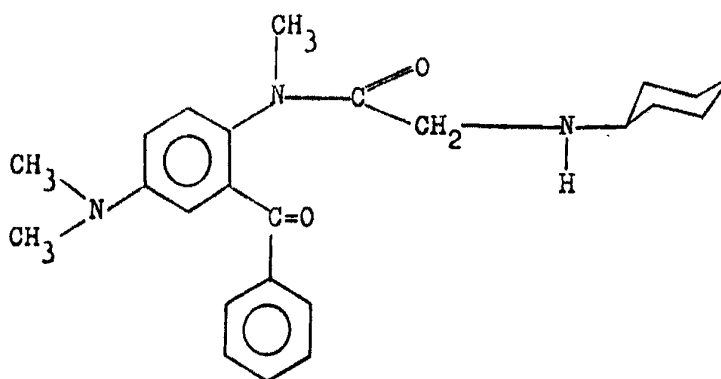
5. De manera análoga a la descrita en el ejemplo 7, pero condensando la N-metilbenzoil-2' ciano-4' bromo-2 acetanilida sobre la ciclohexilamina, se obtiene el producto de fórmula: -----



EJEMPLO 15

N-metil N'-ciclohexil (benzoil-2' dimetilamino-4') glicilanilida

10. De manera análoga a la descrita en el ejemplo 7, pero condensando la N-metilbenzoil-2' dimetilamino-4' bromo-2 acetanilida sobre la ciclohexilamina, se obtiene el producto de fórmula: -----



PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

1) Estudio de la toxicidad

Los compuestos más activos de la presente invención han sido sometidos a unos controles de toxicidad. - - -

5. La dosis letal 50 y las actividades farmacológicas están relacionadas en la Tabla (I). - - - - -

La dosis letal ha sido investigada por vía oral y calculada según el método de MILLER y TAINTER (Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1944, 57, 261). - - - - -

10. 2) Actividad en el ensayo sobre el vástago giratorio (Rota-Rod)

15. Se realiza este ensayo con ratas machos de cepa Swiss. Se coloca la rata sobre un vástago de madera de un diámetro de 3 cm que gira a razón de cinco vueltas por minuto. Se eligen las ratas que pueden permanecer sobre el vástago durante por lo menos 3 minutos en el curso de ensayos sucesivos y se les reúne por grupos de diez para el ensayo de cada dosis. - - - - -

Si la rata cae del vástago en menos de dos minutos, se considera el compuesto ensayado como eficaz. - - - - -

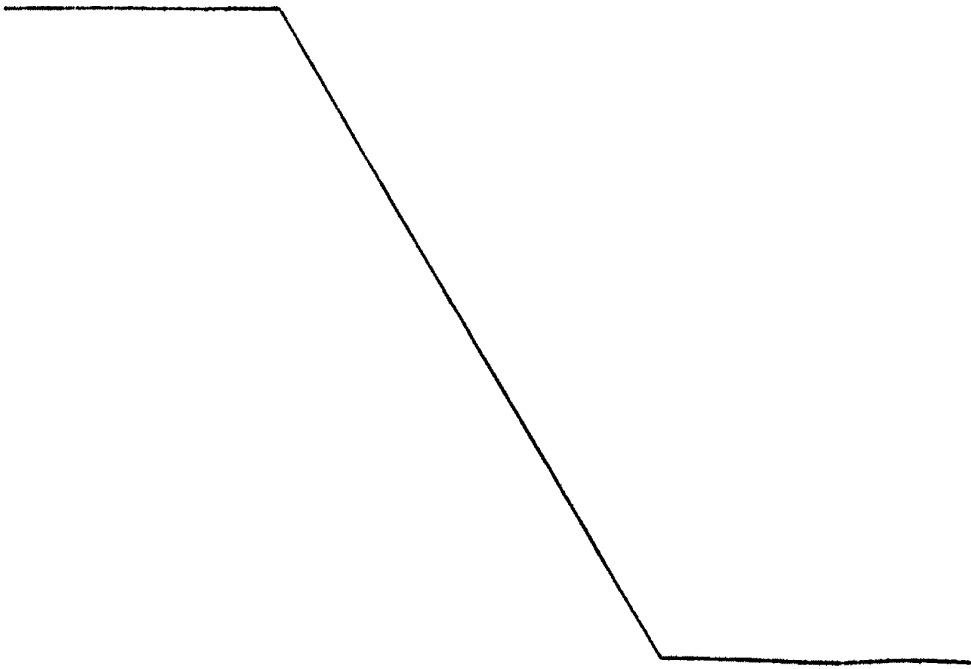
Los resultados están expresados en DE<sub>50</sub> según: N.W.

DUNHAM y T.S. MIVA (J. Amer. Pharm. Asso., 1957, 46, 208). -

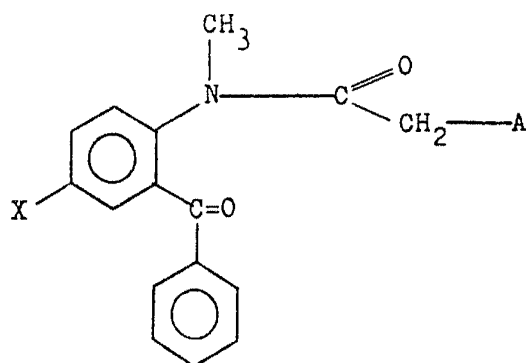
3) Actividad antagonista al pentetrazol

Este test se realiza sobre un grupo de diez ratas machos de cepa Swiss. En un plazo de quince minutos después de la inyección subcutánea de 125 mg/kg de pentetrazol, las ratas tienen convulsiones tónicas cuyo final es fatal. Para el ensayo, se administra por vía oral los compuestos 60 minutos antes de la inyección de pentetrazol. Los animales se observan durante dos horas después de administración del pentetrazol. - - - - -

Los resultados están expresados por la dosis eficaz DE<sub>50</sub> según GOODMAN y Col. (J. Pharmacol. 108, 1953). -



Resultados (Tabla I)



X	A	Toxicidad v.o. DE <sub>50</sub> mg/kg	Rota-Rod v.o. DE <sub>50</sub> mg/kg	Pentetrazol v.o. DE <sub>50</sub> mg/kg
Br		> 1000	22	4
Br		> 1000	20	3
Br	N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH   CH <sub>3</sub>	> 1000	18	1,5
Br	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH   N   CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	> 1000	15	1,3
CF <sub>3</sub>		> 1000	8	1
CN		> 1000	7	0,9

APLICACIONES TERAPEUTICAS

Teniendo en cuenta sus propiedades farmacológicas y su baja toxicidad, estos compuestos químicos pueden ser utilizados en terapéutica en el tratamiento de la ansiedad y de las neurosis. - - - - -

5.

Estos compuestos y sus sales de adición de ácidos terapéuticamente compatibles pueden ser utilizados como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas adaptadas a la administración enteral o parenteral, con por ejemplo, agua, lactosa, gelatina, los almidones, el estearato de magnesio, el talco, los aceites vegetales, las gomas, los polialcoilenglicoles, la vaselina, etc. - - - - -

10.

Estas preparaciones pueden presentarse en forma sólida, por ejemplo de comprimidos, grageas, cápsulas, etc. o en forma líquida, por ejemplo de soluciones, de suspensiones o emulsiones. - - - - -

15.

Se prefieren las preparaciones farmacéuticas en forma apropiada para la inyección. Estas preparaciones pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas clásicas tales como la esterilización y/o pueden contener unos adyuvantes, por ejemplo unos agentes conservadores, estabilizantes, de humectación o de emulsificación, compuestos tampones, etc.-

20.

Las dosificaciones, las cuales los compuestos acti  
vos y sus sales de adición de ácido terapéuticamente compati  
bles pueden ser administradas, pueden variar en proporciones  
importantes según el estado del paciente. Se prefiere sin em  
5. bargo una dosificación cotidiana de aproximadamente 0,01 mg  
a 1 mg por kg de peso corporal. - - - - -

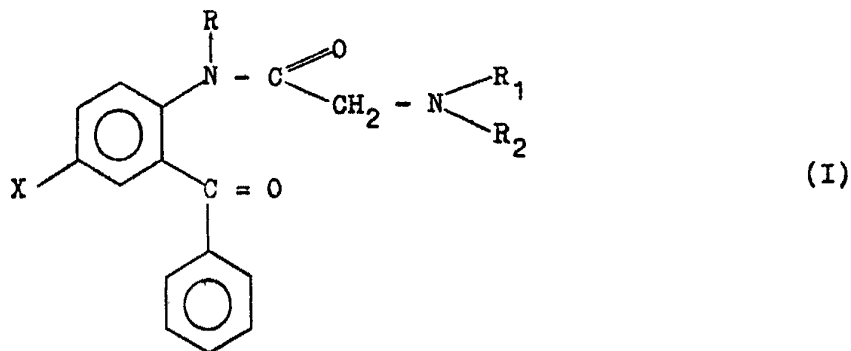
Las composiciones farmacéuticas según la invención  
pueden ser utilizadas en medicina interna, por ejemplo en el  
tratamiento de estados patológicos orgánicos, tales como la  
10. hipertensión arterial y las coronaritis, acompañadas y agra-  
vadas por un estado ansioso; en medicina psicosomática, por  
ejemplo para el tratamiento del asma, de las úlceras gastro  
duodenales, de las colopatías y otras afecciones digestivas  
funcionales, así como en psiquiatría, por ejemplo para los  
15. tratamientos de estados de agitación ansiosos en los sujetos  
psicóticos. - - - - -

Desde luego, la presente invención no está limita-  
da a los ejemplos particulares mencionados a simple título  
ilustrativo, sino que es perfectamente posible, sin salir del  
20. marco de la invención, imaginar un cierto número de varian-  
tes y de modificaciones. - - - - -

A los efectos consiguientes se declaran de novedad  
y propiedad para España, sus territorios y plazas de sobera-  
nía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de benzoil-2 glicilanilidas substituidas, que responden a la fórmula general I - - - - -



5. en la cual: - - - - -

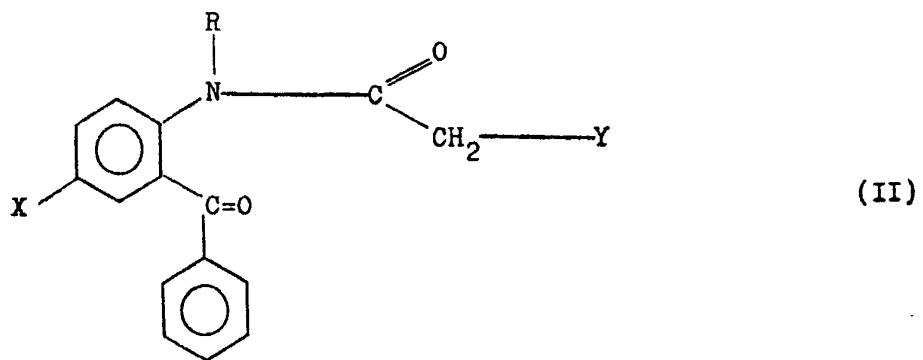
X representa un átomo de hidrógeno, de bromo, de flúor o de yodo, o un grupo alcoilo inferior, alcoxi inferior, un grupo cianado, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoil-mercapto o un grupo dialcoilamino; - - - - -

10. R representa un grupo alcoilo inferior; - - - - -

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser idénticos o diferentes y se eligen entre el hidrógeno, los grupos alcoilo inferior, hidroxialcoilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, un cicloalcoilo de 3 a 6 eslabones eventualmente substituidos por un radical alcoilo inferior; pueden además formar con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un heterociclo nitrogenado que comprende eventualmente un segundo hetero

5. átomo elegido entre el oxígeno y el nitrógeno; con la condición de que cuando  $R_1 = H$ ,  $R_2$  es diferente de un alcohol inferior o de un grupo hidroxialcoilo inferior, y  $R_1$  y  $R_2$  no pueden representar simultáneamente un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol inferior, así como sus sales obtenidas con ácidos minerales u orgánicos terapéuticamente aceptables, - - - - -

caracterizado porque consiste en hacer reaccionar una haloacetamida de fórmula general (II) - - - - -



10. en la cual: - - - - -  
R y X tienen las significaciones dadas para la fórmula I, y Y representa un átomo de halógeno, - - - - -  
con una amina de fórmula general (III): - - - - -



en la cual: - - - - -

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen las significaciones dadas para la fórmula I.-

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por elegir los compuestos de partida y las condiciones operativas para que el compuesto obtenido sea del grupo que comprende: - - - - -

- 5. - N-metilbenzoil-2 morfolino-2 acetanilida - - - - -
- N-N' dimetil N(hidroxi-2 etil) benzoil-2' glicil anilida - - - - -
- 10. - Maleato ácido de N-ciclohexil N'-metil (benzoil-2' fluoro-4') glicilanilida - - - - -
- Clorhidrato de N-ciclohexil N'-metil (benzoil-2' bromo-4') glicilanilida - - - - -
- N-metilbenzoil-2' bromo-4' morfolino-2 acetanilida - - - - -
- 15. - N-N' dimetil N(betahidroxietyl) benzoil-2' bromo-4' glicilanilida - - - - -
- Clorhidrato de N-N-bis (betahidroxietyl) N'-metil benzoil-2' bromo-4' glicilanilida - - - - -
- Clorhidrato de N-N-bis (betahidroxietyl) benzoil-2' bromo-4' glicilanilida - - - - -
- 20. - Clorhidrato de N-metil N'(metil-2' alil) benzoil-2' yodo-4' glicilanilida - - - - -
- N-metil N-dimetil-1-1 propargil (benzoil-2' metil-4') glicilanilida - - - - -
- 25. - Clorhidrato de N-etil N'-ciclopropil (benzoil-2' metoxi-4') glicilanilida - - - - -

- N-metil N' ciclohexil (benzoil-2' metilmercapto-4') glicilanilida - - - - -
- N-metil N'-ciclohexil (benzoil-2' trifluorometil-4') glicilanilida - - - - -
- 5. - Clorhidrato de N-metil N'-ciclohexil (benzoil-2' ciano-4') glicilanilida - - - - -
- N-metil N'-ciclohexil (benzoil-2' dimetilamino-4') glicilanilida. - - - - -

10. 3.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZOIL-2 GLICILANILIDAS SUBSTITUIDAS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de treinta y siete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID 25 FEB. 1980  
R. A. M. CURELL SUÑOL

