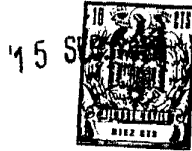


P - 35.788

U.S. Serial Nº 569.047



343610

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de MILES LABORATORIES, INC

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 1127 Mytle Street, Elkhart, Indiana, Estados Unidos de América

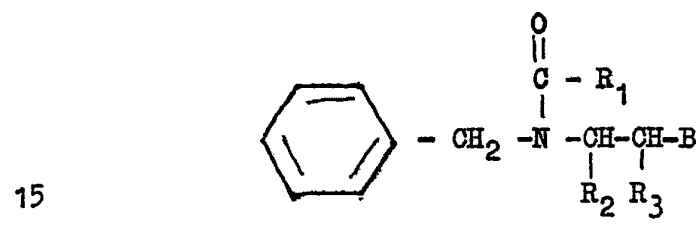
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
AMIDAS N-DISUSTITUIDAS"
(Clase Internacional C07d)

10.9.67



Esta invención se refiere a una nueva serie de amidas N-disustituídas. En uno de sus aspectos más particulares, esta invención se refiere a amidas en las que el átomo de nitrógeno de la amida es sustituido por un grupo alcoholo, que a su vez está sustituido por un radical heterocíclico, y por un radical bencilo. En otro de sus aspectos más particulares, esta invención se refiere a las amidas N-disustituídas que tienen una actividad farmacológica útil.

Los compuestos de esta invención pueden ser representados por medio de la siguiente fórmula genérica:



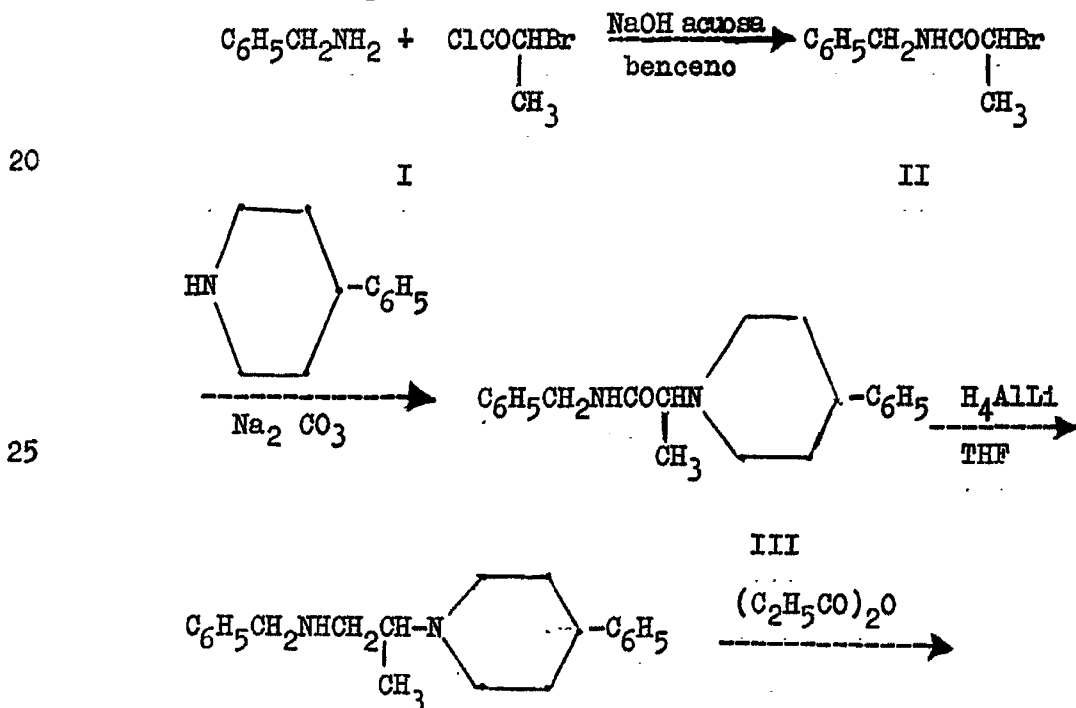
en la que R₁ es un alcoholo inferior, tal como etilo o butilo terciario, un cicloalcoholo inferior, tal como ciclopropilo; un arilo, tal como fenilo, o un radical heterocíclico, tal como 2-furilo; R₂ es hidrógeno, alcoholo inferior o arilo; R₃ es hidrógeno, alcoholo inferior o arilo; R₂ y R₃ son diferentes, y uno de ellos (R₂ ó R₃) es hidrógeno; y B es un radical heterocíclico unido al grupo CH adyacente a través de un átomo de nitrógeno del radical heterocíclico. El radical heterocíclico puede, a su vez, estar sustituido por un grupo fenilo o hidroxilo y puede contener otros átomos heterocíclicos, tales como oxígeno, azufre u otros átomos de nitrógeno, en el anillo heterocíclico.

En un subgrupo preferido de compuestos, la cade-

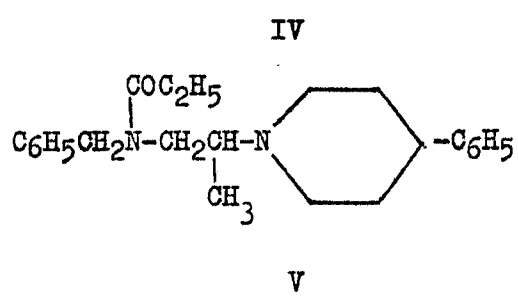


na lateral de alcoholeno unida al átomo de nitrógeno de la amida está sustituida tanto por un radical fenilo como por un heterociclo de nitrógeno, tal como 1-piperidilo, 4-fenil-1-piperidilo, 4-fenil-4-hidroxi-1-piperidilo, 4-
 5 fenil-1-piperazinilo ó 1-morfolinilo. Son especialmente preferidos los compuestos en los que R₃ es fenilo.

Los compuestos de esta invención pueden ser preparados fácilmente haciendo reaccionar las etileno diaminas apropiadas con un agente acilante, tal como un halogenuro de acilo, éster, ácido o anhídrido carboxílico. Los deriva
 10 dos de etileno diamina deseados pueden ser preparados fácilmente por medio de una serie de reacciones de síntesis tales como las ilustradas en las ecuaciones siguientes, que muestran la preparación de un compuesto representativo,
 15 N-bencil-N[2-(4-fenil-1-piperidil)propil] propionamida, V en la que R₁ es etilo, R₂ es hidrógeno, R₃ es metilo y B es 4-fenil-1-piperidilo:



343610



5

10

15

20

25

30

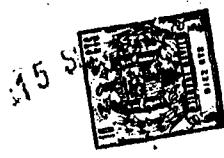
Como puede deducirse de las ecuaciones anteriores, el producto, en forma de su base libre, es preparado haciendo reaccionar el derivado de etileno diamina N-(2-(4-fenil-1-piperidil)propil) bencilamina, IV, con anhídrido propiónico. Esta reacción se lleva a cabo del modo más conveniente sometiendo a reflujo los reaccionantes en presencia de un disolvente inerte, tal como cloroformo, benceno, o piridina. El derivado intermedio de etileno diamina, IV, puede obtenerse de la amida correspondiente, N-bencil-2-(4-fenil-1-piperidil)-propionamida, III, empleando un agente reductor adecuado. En la ecuación anterior, el agente reductor es hidruro de aluminio y litio, que se emplea generalmente en presencia de un disolvente inerte adecuado tal como el tetrahidrofurano (THF) bajo reflujo. Pueden también emplearse otros agentes químicos reductores para la reducción de la amida, III.

El compuesto intermedio, III, puede ser obtenido a partir de la condensación de N-bencil-alfa-bromopropionamida, II, con 4-fenilpiperidina, como se muestra en la ecuación anterior. Esta condensación puede realizarse del modo más satisfactorio empleando una base y un disolvente adecuado. También puede efectuarse de modo apropiado bajo reflujo.

Como se ha mostrado anteriormente, II puede ser

343610

10.9.67



5 preparado haciendo reaccionar cloruro de alfa-bromopropio-
nilo, I, con bencil-amina en condiciones de Schoten-Baumann
por ejemplo por reacción, en un disolvente inerte adecuado
tal como el benceno, con una base acuosa tal como el hidró-
xido de sodio.

En el Ejemplo 2 siguiente se exponen detalles de
la síntesis de V.

10 La amida N-disustituída producto, V, puede ser
recuperada en forma de un sólido cristalino en la forma
de su base libre, o ser convertido de modo conveniente en
varias sales de adición de ácidos por reacción con el áci-
do apropiado.

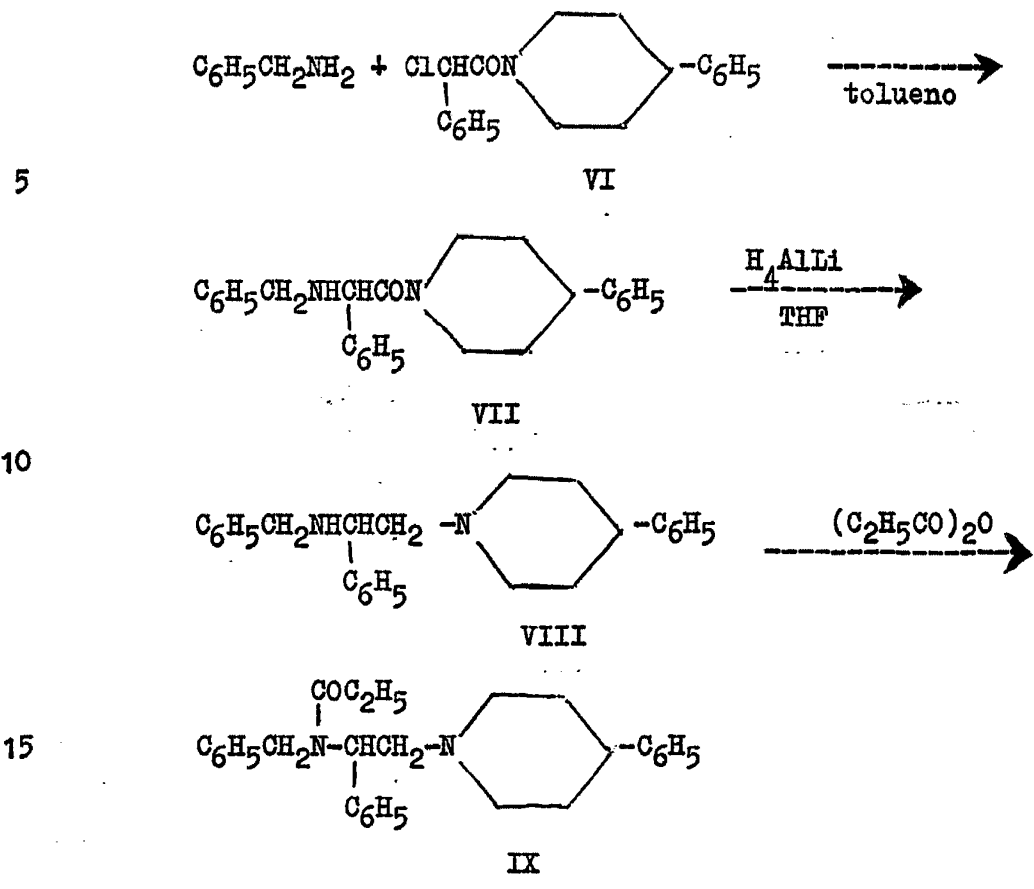
15 Otros compuestos incluídos en el alcance de esta
invención pueden ser preparados de modo similar y obtenidos
en forma de bases libres o en la forma de varias sales.
Para el fin de utilizar los compuestos de esta invención
en una aplicación farmacológica, se desea, naturalmente,
que las sales sean farmacológicamente aceptables. No obs-
tante, pueden prepararse otras sales distintas a las farma-
20 cológicamente aceptables para empleos distintos de su uti-
lización farmacológica, como por ejemplo para utilizarlas
en la separación de mezclas de varios isómeros de estos
compuestos, o mezclas de estos compuestos con productos con
taminantes de reacciones secundarias .

25 Los compuestos en los que R₃ es hidrógeno pueden
ser preparados por una secuencia similar de reacciones, co-
mo se ilustra en las ecuaciones siguientes, en que se mues-
tra la preparación de un compuesto representativo, N-bencil-
N-(1-fenil-2-(4-fenil-1-piperidil)-etil) propionamida, IX,
30 en el que R₁ es etilo, R₂ es fenilo, R₃ es hidrógeno y B

343610

15 SEP 1967

es 4-fenil-1-piperidilo:



20 Como puede deducirse de estas ecuaciones, en la preparación de este compuesto se utiliza una operación de acilación similar a la mostrada anteriormente, y una operación de reducción similar. Sin embargo, el compuesto intermedio VII resulta de la condensación de 1-(alfa-clorofenilacetil)-4-fenilpiperidina con bencilamina.

25 En el Ejemplo 5 siguiente se exponen los detalles de la síntesis de IX.

Los compuestos de esta invención tienen actividad farmacológica aprovechable. Muestran, por ejemplo, actividad analgésica. Pueden ser formulados en formas de dosificación unitaria según métodos muy conocidos por los exper-

343610



tos en la técnica.

La invención será comprendida mejor con referencia a los ejemplos siguientes, que, sin embargo, no han de ser considerados como limitativos del objeto de esta invención, que se define en las reivindicaciones anexas a la misma.

EJEMPLO 1

N-bencil-N-(1-metil-2-(4-fenil-1-piperidil)etil)propionamida

(a) N-(1-metil-2-(4-fenil-1-piperidil)etil)bencilamina

10 4-fenilpiperidina (0'5 moles) y cloruro de alfa-bromopropionilo (0'5 moles) se hicieron reaccionar en condiciones de Schotten-Baumann, y la mitad de los productos crudos se calentaron a reflujo con 23'5 g. de bencilamina (0,22 moles), carbonato de sodio (26'6 g., 0'24 moles) y
15 350 ml. de 2-propanol, durante 16 horas. La mezcla fué filtrada, y el filtrado fué concentrado en vacío. Una disolución de este concentrado en tetrahidrofurano (THF) fué añadida lentamente a una suspensión agitada de hidruro de aluminio y litio (H_4ALLi) (19 g., 0'5 moles) en 200 ml. de
20 THF, y la mezcla fué calentada bajo reflujo durante 20 horas. La mezcla enfriada fué descompuesta de la forma usual con 19 ml. de agua, 19 ml. de NaOH al 20%, y 57 ml. de H_2O . La mezcla fué filtrada, y el filtrado fué concentrado en vacío y destilado dos veces; p. de ebul. 152-162°C (0'10 -
25 0'13 mm); producción 34'5 g. (51%).

Anál. Calculado para $C_{21}H_{28}N_2$: N, 9'10.

Encontrado: N, 9'39.

(b) oxalato de N-bencil-N-(1-metil-2-(4-fenil-1-piperidil)etil)propionamida

30 Una disolución en benceno de N-(1-metil-2 -



45 SE
(4-fenil-1-piperidil)etil]-bencilamina (34'5 g., 0'112 moles) y anhídrido propiónico (20 g., 0'2 moles) fueron calentados bajo reflujo durante dos horas. El disolvente fué separado en vacío, y el concentrado fué agitado con NaOH diluída y éter. Los extractos en éter fueron separados y secados (SO_4Mg). Una disolución en éter de ácido oxálico (13'5 g, 0'15 moles) fué añadida a la disolución en éter de la base libre, para formar un material viscoso que solidificó por enfriamiento. La sal sólida fué recogida, disuelta de nuevo en metanol caliente, tratada con carbon vegetal, filtrada y diluída con éter, y enfriada. El oxalato fué recogido y secado. Producción, 21'7 g. (42'7%); p. de f. 142-144°C (con desc.)

15 Anál. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: N, 6'17; N (básico), 3'08. Encontrado: N, 6'34; N (básico), 3'02.

EJEMPLO 2

N-bencil-N-[2-(4-fenil-1-piperidil)propil]propionamida

(a) N-[2-(4-fenil-1-piperidil)propil]bencilamina

Una mezcla de N-bencil-alfa-bromopropionamida (48'4 g., 0'2 moles), 4-fenilpiperidina (32'2 g., 0'2 moles), carbonato de sodio (23'3 g., 0'22 moles) y 400 ml. de 2-propanol, fué calentada bajo reflujo con agitación durante 16 horas. La mezcla fué filtrada, y el filtrado fué concentrado en vacío hasta formar una amida viscosa. Esta amida, en THF, fué añadida lentamente a una suspensión agitada de H_4ALLi (12 g., 0'316 moles) en 200 ml de THF, y la mezcla fué calentada bajo reflujo durante 16 horas. El H_4ALLi en exceso fué descompuesto de la forma usual, y el disolvente fué separado en vacío, y el concentrado fué destilado; p. de abull. 168-182°C (0'05 mm.); producción,



34 g. (55%).

Anál. Calc. para $C_{24}H_{29}N_2$: N, 9'09. Encontrado:
N, 8'90

(b) oxalato de N-bencil-N-(2-(4-fenil-1-piperidil)propil)propionamida

5

Una disolución de N-(2-(4-fenil-1-piperidil)propil)bencilamina (34 g., 0'11 moles), anhídrido propiónico (26 g., 0'2 moles) y 250 ml. de benceno seco, fué calentada bajo reflujo durante 2 horas. El disolvente fué separado en vacío, y el residuo se hizo básico con NaOH diluída, y sometido a extracción con éter. Los extractos en éter fueron secados (SO_4Mg), y se añadió una disolución en éter de ácido oxálico (12'5 g., 0'15 moles), para formar una masa viscosa que solidificó por enfriamiento. El sólido fué recristalizado dos veces a partir de una mezcla de 2-propanol, etanol absoluto y acetato de etilo. Producción, 21'7 g. (43'3%); p. de f. 149-151°C (descomp.)

15

Anál. Calc. para $C_{24}H_{32}N_2O \cdot C_2H_2O_4$: N, 6'17.

Encontrado: N, 6'33

20

EJEMPLO 3

N-bencil-N-(2-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidil)propil)propionamida.

(a) N-(2-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidil)propil)bencilamina

Una mezcla de N-bencil-alfa-bromopropionamida (48'4 g., 0'2 moles), 4-hidroxi-4-fenilpiperidina (35'4 g., 0'2 moles), carbonato de sodio (23'4 g., 0'22 moles) y 400 ml. de 2 - propanol, fué calentada bajo reflujo con agitación durante 18 horas. La mezcla fué enfriada, filtrada, y el filtrado fué concentrado en vacío hasta formar una amida viscosa.

30

343610



La reducción fué efectuada añadiendo una disolu-
ción en THF de la amida, gota a gota, a una suspensión agi-
tada de H_4AlLi (11'4 g., 0'3 moles) en 250 ml. de THF, y
calentando la mezcla bajo reflujo durante 8 horas. El
5 H_4AlLi en exceso fué descompuesto de la forma usual. La
mezcla fué filtrada, y el filtrado fué concentrado en vacío
y destilado; p. de ebul. 195-205°C (0'075 mm.); producción
20 g. (31%).

Anál. Calc. para $C_{21}H_{28}N_2O$: N (básico), 8'65.

10 Encontrado: N (básico), 8'03.

(b) Oxalato de N-bencil-N-(2-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidil)
propil)propionamida.

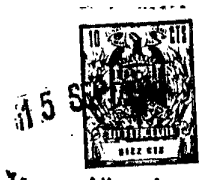
Una mezcla de N-(2-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidil)
propil)- bencilamina (20 g., 0'062 moles), anhídrido propió-
nico (26 g., 0'2 moles) y 250 ml. de benceno seco fué calen-
15 tada bajo reflujo durante 2 horas. El disolvente fué sepa-
rado en vacío, y el residuo enfriado se hizo básico con
NaOH diluída, y fué extraído con éter. Los extractos fueron
secados (SO_4Mg) y concentrados en vacío. Una disolución en
20 éter de ácido oxálico (12 g., 0'13 moles) fué añadida a una
disolución en éter de la base libre. El disolvente fué de-
cantado de la sal viscosa que se formó, y fué añadido éter
fresco, para formar un sólido después de reposar durante va-
rios días. El sólido fué recristalizado a partir de una di-
25 solución en 2-propanol-éter. Producción, 7'9 g. (24'5%);
p. de f. 142-144°C (descomp.)

Anál. Calc. para $C_{24}H_{32}N_2O_2 \cdot C_2H_4O_4$: N, 5'96

Encontrado: N, 607

EJEMPLO 4

30 N-bencil-N-(2-(4-fenil-1-piperazil)propil)propionamida



(a) N-[2-(4-fenil-1-piperazil)propil]bencilamina

Una mezcla de N-bencil-alfa-bromopropionamida (48'4 g., 0'2 moles), fenilpiperazina (32'4 g., 0'2 moles), carbonato de sodio (23'3 g., 0'22 moles) y 400 ml. de 2-propanol, fué calentada bajo reflujo, con agitación, durante 16 horas. La mezcla caliente fué filtrada, y el filtrado fué diluído con n-hexano para formar un sólido que fué recristalizado a partir de una disolución acuosa de 2-propanol-metanol. Producción 60 g. (93%); p. de f. 127-128°C.

Esta amida (60 g., 0'185 moles) en THF fué reducida tres veces con un exceso de 1'5 de H_4AlLi durante un total de 40 horas a reflujo, para reducir el grupo amida carbonilo. El exceso de H_4AlLi fué descompuesto de la manera usual, y el filtrado fué concentrado en vacío y destilado; p. de ebul. 185-190°C (0'05 mm.); producción, 33'5 g. (58'5%).

Anál. Calc. para $C_{20}H_{27}N_3$: N, 13'59. Encontrado: N, 13'92.

(b) Oxalato de N-bencil-N-[2-(4-fenil-1-piperazil)propil]propionamida.

Una disolución de N-[2-(4-fenil-1-piperazil)propil]bencilamina (33'5 g., 0'11 moles), anhídrido propiónico (26 g., 0'2 moles) y 250 ml. de benceno seco, fué calentada bajo reflujo durante 3 horas. El disolvente fué separado en vacío, y el concentrado se hizo básico con NaOH diluída, y fué sometido a extracción con éter. Los extractos fueron secados (SO_4Mg) y se añadió una disolución en éter de ácido oxálico (12 g., 0'13 moles). El sólido que se formó fué recristalizado tres veces a partir de una disolución en 2-propanol-éter. Producción 9'8 g. (20%); p. de f.

343610

71'3°C (descomp.)



Anál. Calc. para $C_{23}H_{31}N_3O \cdot C_2H_2O_4$: N, 9'23.

Encontrado: N, 9'34

EJEMPLO 5

5 N-bencil-N-[1-fenil-2-(4-fenil-1-piperidil)etil] propionami-
da.

(a) N-[1-fenil-2-(4-fenil-1-piperidil)etil]bencilamina

Se hicieron reaccionar cloruro de alfa-clorofe-
nilacetilo (113'5 g., 0'6 moles) y 4-fenilpiperidina (96'6
10 g., 0'6 moles) en condiciones de Schotten-Baumann, para dar
un aceite, 1~~0~~(alfa-clorofenilacetil)-4-fenilpiperidina.
Este aceite fué disuelto en 600 ml. de tolueno, y la mitad
de esta disolución (unos 0'3 moles), bencilamina (64'2 g.,
0'6 moles) y yoduro de potasio (1 g.) fueron calentados ba-
15 jo reflujo, con agitación, durante 20 horas. El clorhidra-
to de bencilamina sólido fué recogido, y el filtrado fué
concentrado en vacío hasta formar un aceite. El concentra-
do fué disuelto en THF y añadido gota a gota a una suspen-
sión agitada de H_4AlLi (17'1 g., 0'45 moles) en 250 ml. de
20 THF, y la mezcla fué tratada con una disolución en THF que
contenía 17 ml. de agua (gota a gota), y después con 17
ml. de NaOH al 20%, y 51 ml. de agua. La mezcla fué filtra-
da, y el filtrado fué concentrado en vacío hasta obtener
un sólido que dió una banda muy débil de amida carbonilo
25 a 1645 cm^{-1} en el infrarrojo (I.R.). La amina sólida fué re-
cristalizada a partir de una disolución en acetona-2-propa-
nol-dimetilformamida-n-hexano. Producción 50 g. (45%); p.
de f. 127'5°C.

Anál. Calc. para $C_{20}H_{30}N_2$: N, 7'57.

30

Encontrado: N, 7'29

11.9.67

- 12 -

343610



(b) Oxalato de N-bencil-N-[1-fenil-2-(4-fenil-1-piperidil)etil]propionamida.

5 Una disolución de N-[1-fenil-2-(4-fenil-1-piperidil)etil]-bencilamina (25 g., 0'0676 moles), anhídrido propiónico (10'4 g., 0'08 moles) y 200ml. de benceno fué calentada bajo reflujo durante 3 horas. La disolución fué concentrada en vacío hasta formar un aceite. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$: 1640 cm^{-1} (amida C=O), ningún N-H.

10 Una disolución en éter de ácido oxálico (7'2 g. 0'08 moles) fué añadida a una disolución en éter de la base libre, y el sólido que se formó fué recogido y recristalizado tres veces a partir de una disolución en metanol-éter. Producción, 22'3 g. (64%); p. de f. 133'0 - 134'5°C (descomp.)

15 Anál. Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: C, 72'11; H, 6'97; N, 5'42. Encontrado: C, 71'69; H, 7'20; N, 5'37

EJEMPLO 6

(a) N-bencil-N-[1-fenil-2-(4-fenil-1-piperidil)etil] ciclopropilcarboxamida.

20 Se hicieron reaccionar N-[1-fenil-2-(4-fenil-1-piperidil)etil]bencilamina (22 g., 0'0595 moles) y cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico (6'3 g., 0'06 moles) bajo condiciones de Schotten-Baumann, dando un sólido que fué recristalizado a partir de una disolución en DMF (dimetilformamida)-metanol. Producción, 23'8 g. (91'2%); p. de f. 25 114'5 - 115°C.

Anál. Calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$: N, 6'39. Encontrado: N, 6'45.

30 (b) Maleato de N-bencil-N-[1-fenil-2-(4-fenil-1-piperidil)etil] ciclopropilcarboxamida.

343610

15 SEP. 1967



La base libre (23 g., 0'052 moles) y 7 g. de ácido maleico fueron disueltos en metanol caliente, y filtrados, y el filtrado fué diluído con éter para formar un sólido. El sólido fué recristalizado a partir de una disolución en metanol-éter. Producción 24'2 g. (84'0%); p. de f. 155'5 - 156'5°C (descomp.)

Anál. Calc. para $C_{30}H_{34}N_2O \cdot C_4H_4O_4$: C, 73'66; H, 6'86; N, 5'05. Encontrado: C, 73'63; H, 6'97; N, 5'06

EJEMPLO 7

10 N-bencil-N-(1-fenil-2-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidil)etil)propionamida

(a) N-[1-fenil-2-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidil)etil]bencilamina

15 1-(alfa-clorofenilacetil)-4-hidroxi-4-fenilpiperidina (75'4 g., 0'228 moles), bencilamina (49 g., 0'456 moles), yoduro de potasio (1 g.) y 350 ml. de tolueno fueron calentados bajo reflujo con agitación durante 18 horas, filtrados, y el filtrado fué concentrado en vacío hasta formar un aceite. Una disolución en THF del concentrado fué
20 añadida lentamente a una suspensión agitada de H_4AlLi (13 g., 0'342 moles) en 150 ml. de THF, y la mezcla fué calentada bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla fué enfriada y tratada lentamente con 13 ml. de agua en THF, después con 13 ml. de NaOH al 20%, y con 39 ml. de agua. La mezcla
25 fué filtrada, y el filtrado fué concentrado en vacío hasta formar un aceite. El aceite cristalizó a partir de una disolución en acetona acuosa, y el sólido fué recristalizado a partir de una disolución en acetona acuosa. Producción 40 g. (45'5%); p. de f. 121-123°C.

30 Anál. Calc. para $C_{26}H_{30}N_2O$: N, 7'25. Encontrado: N, 7'23.

12.9.67

343610



(b) N-bencil-N- [1-fenil-2-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidil)etil] propionamida

Una disolución de N- [1-fenil-2-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidil)etil] bencilamina (20 g., 0'052 moles), anhídrido propiónico (7'4 g., 0'057 moles) y 200 ml. de benceno fué calentada bajo reflujo durante 3 horas. El disolvente fué separado en vacío, y el sólido fué recristalizado a partir de una disolución acuosa en DMF-metanol. Producción, 20'3 g. (88'2%); pi de f. 170-171°C.

Anál. Calc. para $C_{29}H_{34}N_2O_2$: N, 6'33. Encontrado: N, 6'44. La base libre (20 g. 0'045 moles) y 8 g. de ácido maleico fueron disueltos en metanol caliente y filtrados, y el filtrado fué diluído con éter para formar una sal sólida. La sal fué recristalizada a partir de una disolución en metanol-éter. Producción, 21'3 g. (84'5%); p. de f. 189'5-190'5° (descomp.)

Anál. Calc. para $C_{29}H_{34}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$: C, 70'98; N, 6'81; H, 5'02. Encontrado: C, 70'31; H, 6'67; N, 5'03

EJEMPLO 8

20 N-bencil-N- [2-fenil-2-(4-fenil-1-piperidil)etil] propionamida.

(a) N-bencil-alfa-clorofenilacetamida

Una disolución en benceno de cloruro de alfa-clorofenilacetilo (113'5 g., 0'6 moles) fué lentamente añadida a una disolución, enfriada con hielo y agitada, de bencilamina (64'4 g., 0'6 moles) en 650 ml. de benceno y 200 ml. de NaOH al 20%, y la mezcla fué agitada en frío durante una hora más. La mezcla fué filtrada, y el sólido recogido y el sólido obtenido por concentración del filtrado fueron recristalizados a partir de una disolución en meta-



nol acuoso. Producción 145 g. (93%); p. de f. 96'5 - 97'0°.

Anál. Calc. para $C_{15}H_{14}ClNO$: N, 5'39. Encontrado: N, 5'28

(b) N-bencil-2-fenil-2-(4-fenil-1-piperidil)acetamida

5 Una mezcla de N-bencil-alfa-clorofenilacetamida (62 g., 0'239 moles), 4-fenilpiperidina (38'5 g. 0'239 moles), carbonato de sodio (28'6 g., 0'27 moles) y 350 ml. de DMF fué calentada bajo reflujo con agitación durante 20 horas. La mezcla fué filtrada, y el filtrado fué diluído con metanol y agua y enfriado. El sólido que se formó
10 fué recogido y secado. Producción 73'2 g (79'7%); p. de f. 133-134°C.

Anál. Calc. para $C_{26}H_{28}N_2O$: N, 7'29. Encontrado: N, 7'42

15 (c) N- [2-fenil-2-(4-fenil-1-piperidil)etil] bencilamina

Una disolución en THF de N-bencil-2-fenil-2-(4-fenil-1-piperidil)-acetamida (73 g., 0'19 moles) fué añadida lentamente a una suspensión agitada de H_4AlLi (11 g., 0'285 moles) en 150 ml. de THF, y la mezcla fué calentada
20 bajo reflujo durante 16 horas. La mezcla enfriada fué hecha reaccionar con 11 ml. de agua en THF (gota a gota), y después con 11 ml. de NaOH al 20% y 33 ml. de agua. La mezcla fué filtrada y el filtrado fué concentrado y destilado; p. de ebul. 210-218°C(0'15 mm.); producción 46 g. (65'4%).

25 Anál. Calc. para $C_{26}H_{30}N_2$: N (básico), 7'56. Encontrado: N (básico): 7'54.

(d) Oxalato de N-bencil-N- [2-fenil-2-(4-fenil-1-piperidil)etil] propionamida

30 Una disolución de N- [2-fenil-2-(4-fenil-1-piperidil)etil] bencilamina (30 g., 0'081 moles) anhídrido pro-



15 Oct

5 piónico (10'8 g., 0'083 moles) y 150 ml. de benceno fué calentada bajo reflujo durante 2 horas. La disolución fué lavada con NaOH diluída y con agua, y secada con SO₄Mg y filtrada, y el filtrado fué concentrado en vacío hasta formar un aceite. Esta base libre fué disuelta en éter, y se añadió una disolución en éter de ácido oxálico (9 g., 0'1 moles), para formar un aceite viscoso que solidificó por enfriamiento. El sólido fué recristalizado a partir de una disolución en 2-propanol-éter. Producción 35 g. (95%); p. de f. 149'0 - 149'5°C (descomp.)

Anál. Calc. para C₂₉H₃₄N₂O · C₂H₂O₄ : C, 72'11; H, 6'97; N, 5'42. Encontrado: C, 71'53; H, 6'92; N, 5'42
(e) (-)N-bencil-N-[2-fenil-2-(4-fenil-1-piperidil)etil]propionamida

15 Esta sal de oxalato (0'076 moles) fué puesta en suspensión en NaOH diluída, y la base libre fué sometida a extracción con cloroformo. Los extractos fueron filtrados y concentrados en vacío. El concentrado y 10'5 g. de ácido d-tartárico fueron disueltos en metanol-2-propanol y diluídos con éter con calentamiento hasta que comenzó a formarse la sal. Una vez enfriada, la sal fué recogida y secada. Producción 13 g., (26'7%); p. de f. 167-168°C (descomp.).

25 Anál. Calc. para C₂₉H₃₄N₂O · C₄H₆O₆ : N, 4'86. Encontrado: N, 4'77. La base libre fué regenerada para dar un jarabe, $[\alpha]_D^{25} \text{CHCl}_3 - 22'3^\circ$
(f) (+) N-bencil-N-[2-fenil-2-(4-fenil-1-piperidil)etil]propionamida

30 El filtrado procedente de la recuperación del



tartrato fué concentrado en vacío, puesto en suspensión
en NaOH diluída, y la base libre fué sometida a extracción
con cloroformo. Los extractos fueron secados con SO_4Mg , fil-
trados y concentrados en vacío, y secados por calentamien-
to bajo presión de bomba de vacío. Producción 13'1 g.

Análisis: Calc. para $C_{29}H_{34}N_2O$: N, 6'56. Encon-
trado: N, 6'15. $[\alpha]_D^{CHCl_3} + 15'22$.

En resumen, esta invención proporciona una serie
de N-aminoalcohol-N-bencilemidas que son útiles como agen-
tes farmacológicos.

La presente solicitud, que corresponde a la pre-
sentada en los Estados Unidos de América con fecha 1 de
agosto de 1966, bajo el nº 569.047, se acoge a los benefi-
cios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad
Industrial.

N O T A

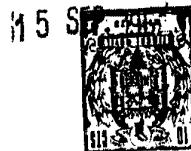
Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
de Invención en España, por veinte años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la preparación de nue-
vas amidas N-disustituidas de fórmula

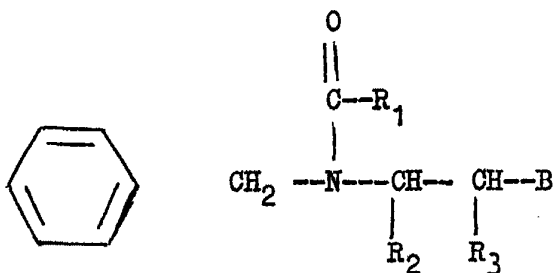
12.9.67

- 18 -

343610



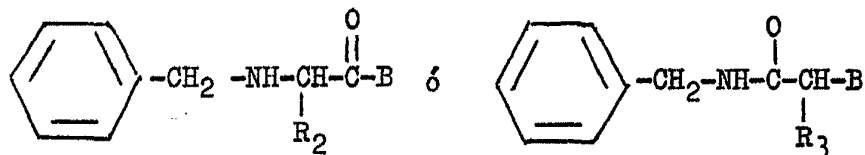
5



10

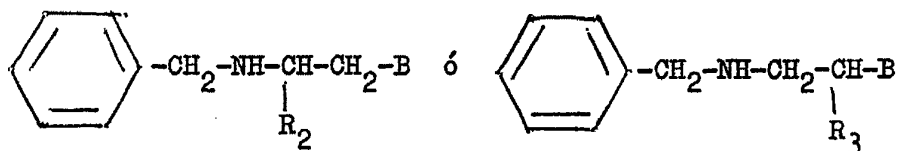
en la que R es un radical alcoholo inferior, cicloalcoholo inferior, arilo o heterocíclico, R₂ es hidrógeno o arilo, R₃ es hidrógeno o arilo, R₂ y R₃ son diferentes, y B es un radical heterocíclico unido al grupo CH adyacente a través de un átomo de nitrógeno del radical heterocíclico, procedimiento que comprende reducir un compuesto de la fórmula

15



para producir un compuesto de la fórmula

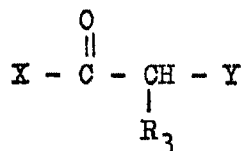
20



respectivamente, y acilar el producto de reducción para producir el compuesto deseado.

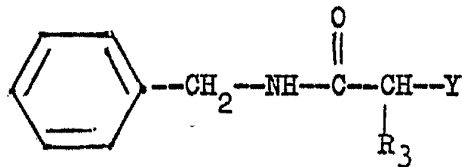
2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

25

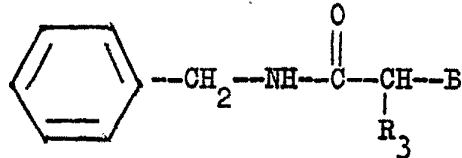


en la que X e Y son independientemente átomos de halógeno, con bencilamina, para producir un compuesto de la fórmula

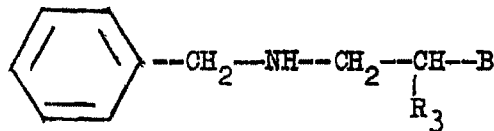
30



5 hacer reaccionar este último compuesto con un compuesto de la fórmula BH para producir un compuesto de la fórmula

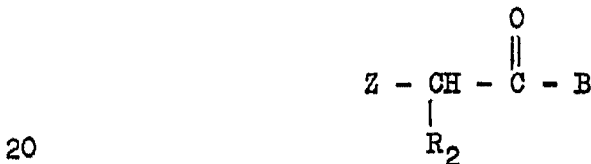


10 reducir dicho último compuesto para producir un compuesto de la fórmula

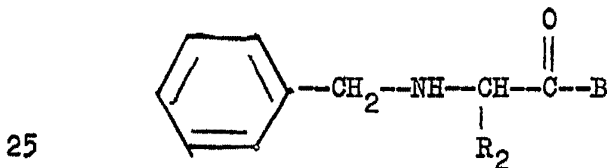


15 y acilar el último compuesto para producir el compuesto deseado.

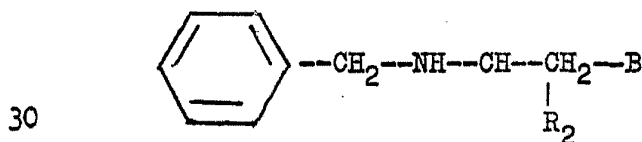
3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



20 en la que Z es un átomo de halógeno, con bencilamina, para producir un compuesto de la fórmula



25 reducir este último compuesto para producir un compuesto de la fórmula



30

343610

15 SEP.



y acilar dicho último compuesto.

4.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
NUEVAS AMIDAS N-DISUSTITUIDAS.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de ventiuena hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

15 SEP. 1967

Antonio de Elzabur
P. A. de Elzabur

13.9.67

- 21 -

343610

BHA