



347622

PATENTE DE INVENCION

Your Case No. 21.592.

A 61K 27/00, C07D 29/30, 29/40, 51/70

Memoria Descriptiva

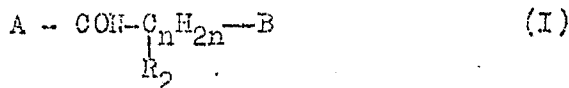
sobre:

"Procedimiento para la preparaci3n de deri-
vados de N-(amino terciario alquil)amida"

Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana,
residente en: Berdan Avenue, Township of Wayne,
Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

=====

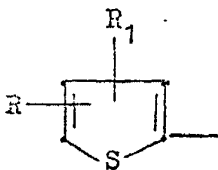
La presente invenci3n se relaciona con un
procedimiento para preparar derivados N-(amino ter-
ciario alquil)amida, de f3rmula general:



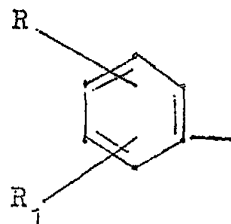
5. en la que R₂ es hidr3geno, alquilo inferior o alque-



nilo inferior; n es un entero de 2 a 4; A es:



ó



10. donde R y R₁ son hidrógeno, alquilo inferior ó halógeno; y B es 1-aril-4-piperazinilo; 4-arilpiperidino ó 4-aril-3,6-dihidro-1(2H)piridilo, en los que el grupo arilo es seleccionado del grupo consistente en fenilo, alcoxilfenilo inferior, alquiltiofenilo inferior, alquilfenilo inferior, halofenilo y trifluormetilfenilo, con la excepción de que, cuando B es 1-aril-4-piperazinilo, A no puede ser fenilo o fenilo sustituido y sus sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables.
- 15.

20. Las bases libres de la presente invención pueden ser o bien líquidas o bien sólidas a temperatura ambiente. En general, las bases libres son relativamente insolubles en agua, pero solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos tales como alcoholes y ésteres de alquilo inferior, acetona, cloroformo y similares. Estos compuestos forman sales de adición de ácido con ácidos fuertes, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y similares. Los compuestos forman también sales con ácidos orgánicos como por ejemplo ácido fumárico y maléico. En general, estas sales son solubles en agua, metanol y etanol, pero relativamente insolubles en benceno, éter, éter de petróleo, y similares.
- 25.

30. Los compuestos de la presente invención se prepara-



ran mediante el siguiente método. Se pueden preparar los compuestos haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



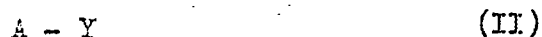
5. en la que A está de acuerdo con lo definido más arriba, e Y es una fracción molecular reactiva tal como un haluro de ácido, un éster, un anhídrido o una amida, con un compuesto de fórmula:



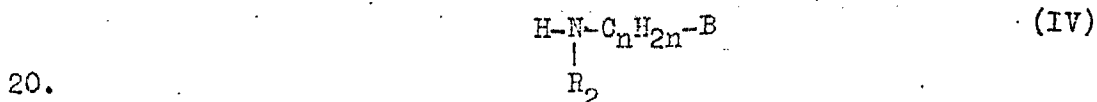
10. en la que Z es $H-N-C_nH_{2n}-B$ o un grupo convertible al R_2

en la que R_2 , n y B están de acuerdo con lo definido más arriba y, si así fuera conveniente, formar las sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

15. Se pueden preparar también los compuestos haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:

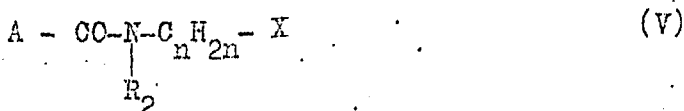


con un compuesto de fórmula:



en las que A, B, R_2 , Y y n están de acuerdo con lo definido más arriba, y recuperar dicho producto a partir del mismo y, si así fuera conveniente, preparar las sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables del mismo.

25. Otro procedimiento mediante el cual se pueden preparar los compuestos de la presente invención comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



30. en la que A, R y n están de acuerdo con lo definido más

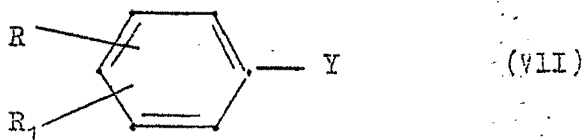


arriba y X es halógeno, alquilsulfoniloxi inferior ó aril-sulfoniloxi monocíclico, con un compuesto de fórmula:

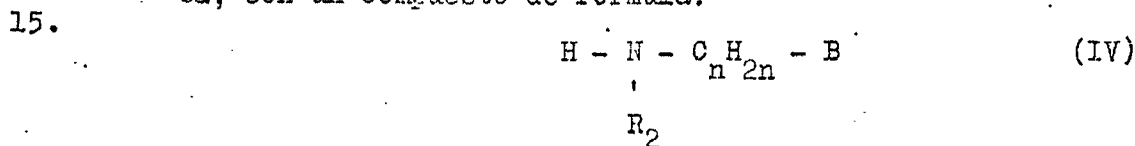


5. en la que B está de acuerdo con lo definido más arriba, y recuperar dicho producto a partir del mismo y, si así fuera conveniente, preparar sus sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

10. Un ejemplo de un procedimiento más específico de acuerdo con la presente invención comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

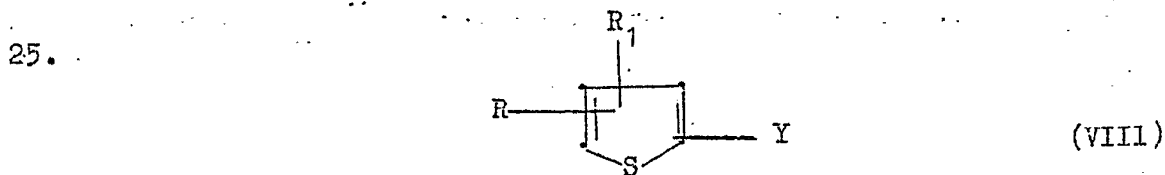


donde R y R₁ é Y están de acuerdo con lo definido más arriba, con un compuesto de fórmula:

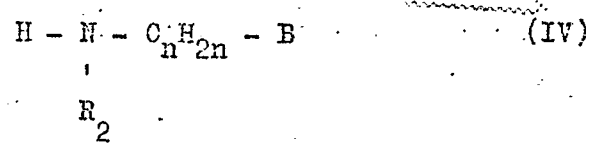


20. en la que R₂, B y n están de acuerdo con lo definido más arriba, y recuperar dicho producto a partir del mismo y, si así fuera conveniente, preparar sus sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

Otro procedimiento específico comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

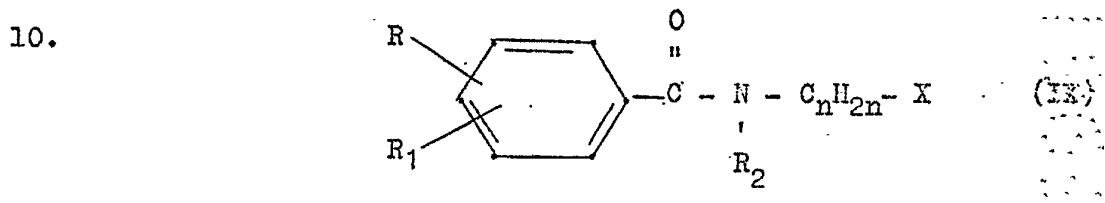


en la que R, R₁ é Y están de acuerdo con lo definido más arriba, con un compuesto de fórmula:



5. en la que R_2 , B y n están de acuerdo con lo definido más arriba, y recuperando dicho producto a partir del mismo y, si así fuera conveniente, preparar sus sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

Otro ejemplo comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

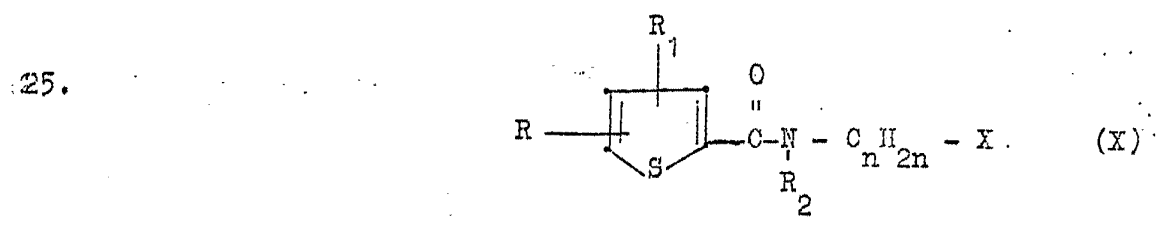


15. en la que R , R_1 , R_2 , X y n están de acuerdo con lo definido más arriba, con un compuesto de fórmula:



20. en la que B está de acuerdo con lo definido más arriba, y recuperar dicho producto a partir del mismo y, si así fuera conveniente, preparar sus sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

Un ejemplo de otro procedimiento de acuerdo con la presente invención comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



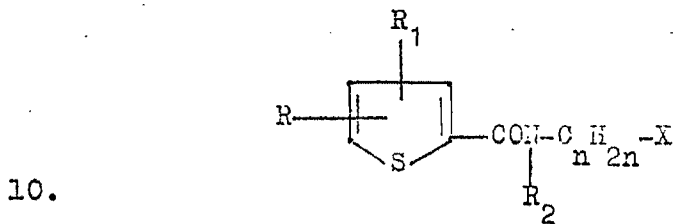
en la que R , R_1 , R_2 , n y X están de acuerdo con lo definido más arriba, con un compuesto de fórmula:



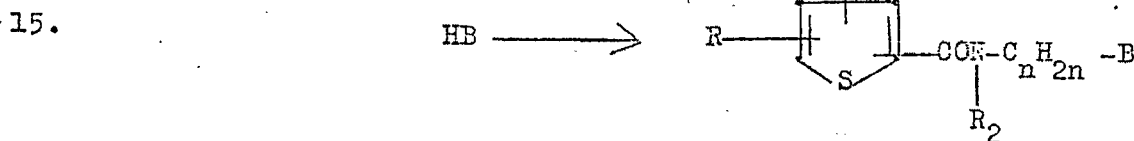


en la que B está de acuerdo con lo definido más arriba, y recuperar dicho producto a partir del mismo y, si así fuera conveniente, preparar sus sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

5. Método más específicos para preparar los compuestos de la presente invención son los siguientes:



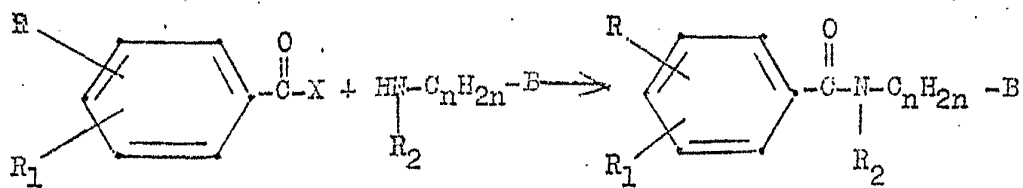
+



20. en la que R, R₁, R₂, B y n están de acuerdo con lo definido más arriba, y X es halógeno, un radical alquilsulfoniloxi ó arilsulfoniloxi. La reacción tiene lugar cuando se pone en contacto los reactivos en un disolvente inerte tal como éter, tetrahidrofurano, tolueno, benceno y similares, y se mantiene la mezcla reactiva dentro de la gama de temperaturas de 50 a 150°C durante un período de 10 minutos a varias horas.

25. Se pueden preparar también mediante otros métodos los compuestos de la presente invención. Uno de ellos involucra la reacción de un haluro de benzoilo con un derivado reactivo de diamina y se le ilustra a continuación:

30.



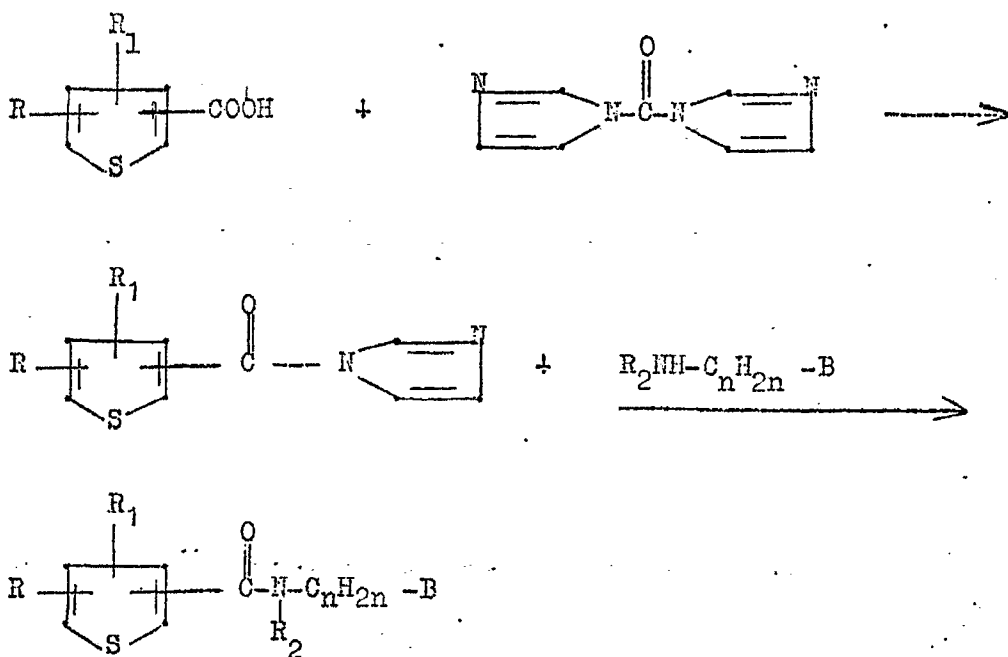
5. en la que R, R₁, R₂, n y B están de acuerdo con lo definido más arriba y X es halógeno.

En este procedimiento, se trata el haluro de benzoi-
lo con un derivado de alquilendiamina, por lo general a tempe-
ratura ambiente y en un disolvente inerte, y se aísla el pro-
ducto mediante procedimientos ya conocidos en la técnica.

10.

Se puede preparar también mediante otros métodos
los compuestos de la presente invención. Uno de ellos invo-
lucra la preparación de una tiazolocarboxamida reactiva como
intermediario, seguido por reacción con la amina:

15.



donde R, R₁, R₂, n y B están de acuerdo con lo definido más
arriba.

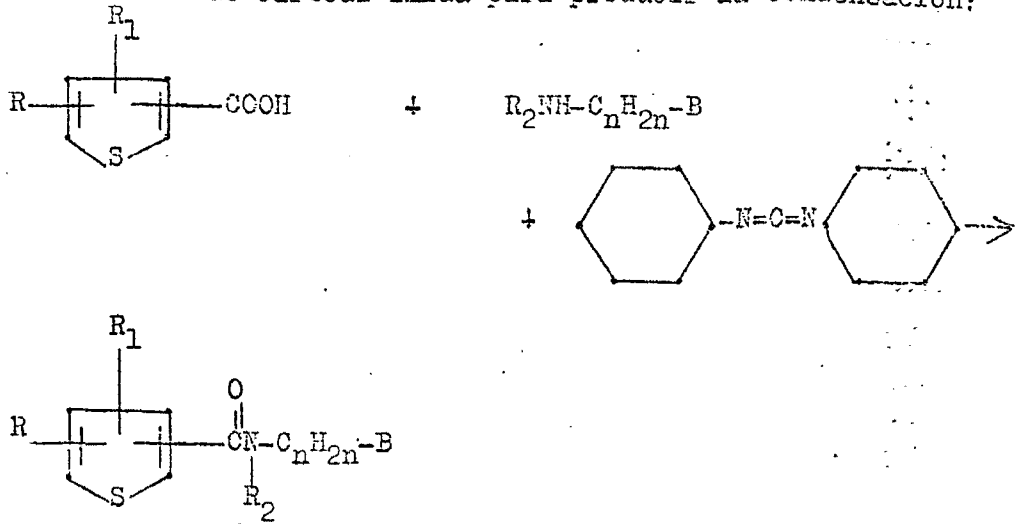
30.

Se lleva mejor a cabo esta reacción en dos etapas y



el tetrahidrofurano es un disolvente satisfactorio. Resulta especialmente deseable una gama de temperatura de 25 a 75°C. en otro método, se mezcla el ácido y la amina, y se agrega un derivado de carbodi-imida para producir la condensación:

5.



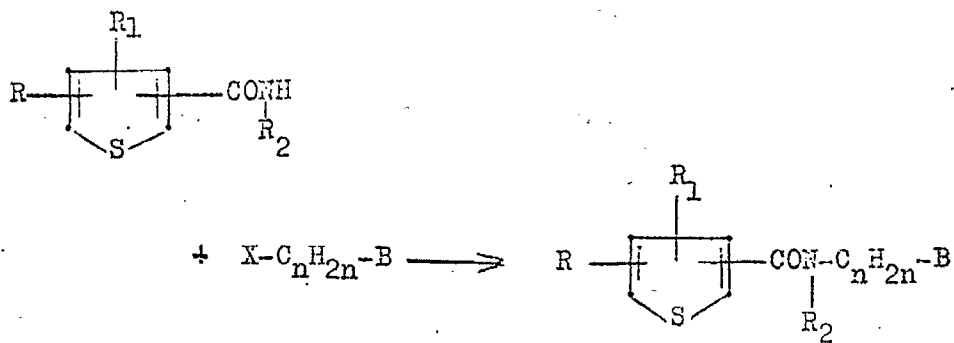
15.

en la que R, R₁, R₂, n y B están de acuerdo con lo definido más arriba.

Por lo general se puede llevar a cabo esta reacción dentro de una gama de temperaturas de 25 a 100°C y se aísla el producto mediante procedimientos ya conocidos en la técnica.

20.

Se puede utilizar también tiofenocarboxamidas como intermediarios para procedimientos de alquilación:



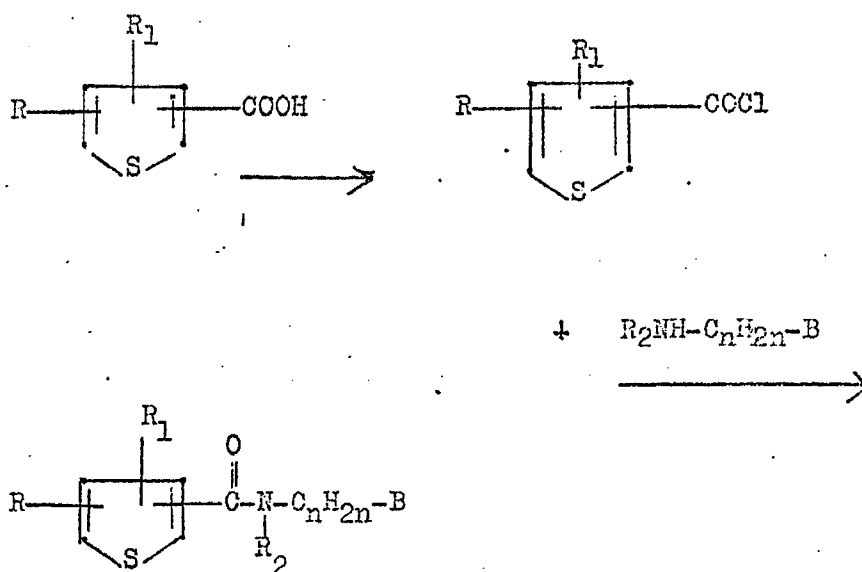
30.

donde R, R₁, R₂, y n están de acuerdo con lo definido más



arriba y X es halogeno, un grupo alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi monocíclico, reactivos. Se disuelve la amida en un disolvente inerte, por ejemplo éter dimetilico de dietilenglicol, dimetiléter (diglima) y se la trata con un agente de condensación tal como hidruro de sodio y luego con un derivado de aminoalquilo apropiado. Se puede llevar mejor a cabo la reacción a temperaturas comprendidas dentro de la gama de aproximadamente 30 a 200°C durante un período de 30 minutos a 6 horas.

10. Otro método para preparar los presentes compuestos puede ser ilustrado mediante los siguientes procedimientos:



25. donde R, R₁, R₂, B y n están de acuerdo con lo definido más arriba.

30. En este procedimiento, se trata un ácido tiofenocarboxílico con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo, por lo general a temperatura ambiente en un disolvente inerte. Se aísla el cloruro de ácido tiofenocarboxílico y se le hace reaccionar con un



derivado de alquilendiamina. Se recuperará los productos y se los purifica por recristalización en un disolvente apropiado. Como intermediario se pueda preparar también un anhídrido de ácido en lugar del cloruro de ácido.

5. Los compuestos de la presente invención muestran propiedades depresoras del sistema nervioso central (SNC). Esta actividad queda indicada por diversos procedimientos. Por ejemplo, un ensayo que indica actividad de tipo hipnótico y/o relajante muscular, está representado por el siguiente ensayo de caminar sobre una varilla. Se ensaya grupos de seis ratones cada uno con respecto a su habilidad para caminar sobre una varilla horizontal en una manera normal después de recibir dosis interperitoneales escalonadas de un compuesto. Se estima una dosis de caminar sobre varilla (DCV) eficaz por término medio.
- 10.
- 15.

- Un ensayo que indica actividad tranquilizante está representado por una medición de la reducción de la actividad motriz. Se administra la mitad de esta dosis a un grupo de cinco ratones y se registra (actofotómetro) un recuento de 5 minutos de la actividad motriz. Se considera que los recuentos de $\ll 250$ indican una reducción específica (más de dos desviaciones normales) de la actividad a una dosis que cause una desmejora solamente mínima de la función neurológica según se mide mediante la capacidad de caminar sobre varilla. Se administra compuestos, que resultan reducir la actividad motriz (recuentos $\ll 250$) a grupos adicionales de cinco ratones en dosis escalonadas y se realiza ensayos en una manera similar. Se estima la dosis de depresión motriz (DM) que causa una reducción del 50 % de la actividad motriz (un recuento de 250).
- 20.
- 25.
- 30.



- Como ensayo de la toxicidad o margen de seguridad, se administra los compuestos, que redujeron específicamente la actividad motriz, a 10 ratones a una dosis 10X (DL₅₀). Se administra los compuestos, que no redujeron la actividad motriz, a diez ratones a una dosis de 4X (DCV). Si muere más del 50 % de los ratones dentro de las 24 horas, se rechaza el compuesto por razones de toxicidad ó bajo margen de seguridad. Si muere \ll 50 % de los ratones, se considerará que el compuesto es interesante para estudio posterior.
- 5.
10. Los presentes compuestos son también útiles por sus propiedades analgésicas, anti-inflamatorias, diuréticas y antidepresoras.
- Se puede incorporar los productos de la presente invención a diversas formas farmacéuticas tales como tabletas, cápsulas, pildoras, etc., para su liberación inmediata o prolongada, combinando con vehículos apropiados. La dosis diaria puede variar entre 10 y 1000 mg. Pueden afectar la forma de unidades de dosis para dosis terapéuticas simple o en pequeñas unidades para dosis múltiples o en unidades más grandes para división en dosis individuales. Evidentemente, además del agente terapéutico, pueden estar presentes excipientes, aglomerantes, materiales de carga y otros ingredientes terapéuticamente inertes que son necesarios para la formación de la preparación farmacéutica deseada.
- 15.
- 20.
25. Los siguientes ejemplos específicos sirven para ilustrar la preparación de compuestos representativos de la presente invención. Las partes son en peso a menos que se indique lo contrario.



EJEMPLO 1

Preparación de N-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]-2-tiofenocarboxamida.

5. Se agrega una solución de 23,6 partes de cloruro de 2-tenoilo en 200 partes de cloroformo a una mezcla de 34,5 partes de bromhidrato de 2-brometilamina y 46 partes de carbonato de sodio en 200 partes de agua. Se agita la mezcla de reacción durante 4 horas y se separa las capas. Se extrae la capa acuosa con más cloroformo y se seca las capas clorofórmicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se las concentra para separar el disolvente. Se recristaliza el residuo cristalino en benceno y se obtiene N-(2-brometil)-2-tiofenocarboxamida, punto de fusión 133-134°C.

10. Durante 5 horas se calienta a la temperatura de reflujo una mezcla de 5,7 partes de N-(2-brometil)-2-tiofenocarboxamida, 7,5 partes de 1-fenilpiperazina y 200 partes de benceno, y se la enfría. Se leva la solución bencénica con agua, se la seca entonces sobre sulfato de magnesio y se la concentra para separar el disolvente. Se tritura el residuo con hexano, se separa por filtración el producto sólido y se le recristaliza entonces en benceno mediante adición de éter. La N-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]-2-tiofenocarboxamida tiene un punto de fusión de 132-134°C. Cuando se disuelve este compuesto en benceno y se agrega cloruro de hidrógeno etanólico, se obtiene la sal clorhidrato que tiene un punto de fusión de 241-243°C. Este producto es un poderoso tranquilizante y también manifiesta actividad anti-inflamatoria.



EJEMPLO 2

Preparación de N- $\bar{2}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1-(2H)-etil)-2-tiofenocarboxamida.

5. Se obtiene este compuesto, punto de fusión 110-112°C, cuando se sustituye la 1-fenilpiperazina del procedimiento del ejemplo 1 por 4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina. La sal de clorhidrato funde a 224-227°C. Este compuesto tiene actividad tranquilizante.

EJEMPLO 3

Preparación de N- $\bar{2}$ -(4-m-trifluorometilfenil-1-piperazinil)etil)-2-tiofenocarboxamida.

10. Cuando se sustituye la 1-fenilpiperazina del procedimiento del Ejemplo 1 por 1-(m-trifluorometilfenil)piperazina, se obtiene este compuesto que tiene un punto de fusión de 148-150°C. El clorhidrato tiene un punto de fusión de 242-244°C. Este compuesto manifiesta actividad depresora y diurética.

15.

EJEMPLO 4

Preparación de N- $\bar{2}$ -(4-p-clorofenil-3,6-dihidro-1-(2H)-piridil)etil)-2-tiofenocarboxamida.

20. Si se sustituye la 1-fenilpiperazina en el procedimiento del Ejemplo 1, por 4-(p-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina, se obtiene es compuesto cuyo punto de fusión es 163-165°C. La sal de clorhidrato funde a 247-250°C. Este compuesto tiene actividad al mismo tiempo tranquilizante y diurética.

EJEMPLO 5

25. Preparación de N- $\bar{3}$ -(4-fenil-1-piperazinil)-propil)-2-tiofenocarboxamida.

30. Se agrega una solución de 23,6 partes de cloruro de 2-tenoilo en 200 partes de cloroformo a una mezcla de 33 partes de bromhidrato de 3-bromopropilamina y 46 partes de carbonato de sodio en 200 partes de agua, se agita la mezcla durante 4 horas y se la filtra para separar el material insoluble.



ble. Se separa las capas líquidas y se extrae con cloroformo la capa acuosa. Se combina las capas clorofórmicas y se las concentra para separar el disolvente. Se tritura con éter el jarabe y se le filtra para separar el material insoluble. Se concentra la capa etérea y se recristaliza el residuo en benceno mediante adición de hexano. La N-(3-bromopropil)-2-tiofenocarboxamida tiene un punto de fusión de 46-49°C.

10. Durante 5 horas se calienta a la temperatura de reflujo una mezcla de 6 partes de N-(3-bromopropil)-2-tiofenocarboxamida, 7,9 partes de 1-fenilpiperazina y 200 partes de benceno, y se la enfría. Se lava con agua la capa benéfica, se la seca sobre sulfato de magnesio y se la concentra para separar el disolvente. Se tritura con hexano el residuo y se separa por filtración el producto cristalino. La recristalización en benceno por adición de hexano da por resultado N-[3-(4-fenil-1-piperazinil)propil]-2-tiofenocarboxamida que tiene un punto de fusión de 117-119°C. El clorhidrato funde a 193-196°C. Este compuesto manifiesta una actividad depresora del SNC.

20.

EJEMPLO 6

Preparación de N-[3-(4-o-clorofenil-1-piperazinil)propil]-2-tiofenocarboxamida.

25. Se obtiene este compuesto, cuyo punto de fusión es 142-144°C, cuando se sustituye la 1-fenilpiperazina en el procedimiento del ejemplo 5, por 1-(p-clorofenil)piperazina. El clorhidrato funde a 226-228°C. Este compuesto tiene actividad tranquilizante.



EJEMPLO 7

Preparación de N- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1-(2H)-piridil)-propil/-2-tiofenocarboxamida.

5. Cuando se sustituye la 1-fenilpiperazina en el procedimiento del Ejemplo 5, por 4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina, se obtiene este compuesto cuyo punto de fusión es 103-105°C. El clorhidrato tiene un punto de fusión de 193-195°C. Este compuesto es un tranquilizante.

EJEMPLO 8

10. Preparación de N- $\sqrt{3}$ -(4-p-clorofenil-3,6-dihidro-1-(2H)-piridil)-propil/-2-tiofenocarboxamida.

15. Se obtiene este compuesto, cuyo punto de fusión es 127-129°C, cuando se sustituye la 1-fenilpiperazina del procedimiento del Ejemplo 5, por 4-(p-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina. El clorhidrato funde a 197-199°C. Este compuesto manifiesta actividad tanto tranquilizante como diurética.

EJEMPLO 9

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(4-fenilpiperidino)etil/-2-tiofenocarboxamida.

20. Se obtiene este compuesto cuando se sustituye la 1-fenilpiperazina del procedimiento del Ejemplo 1, por 4-fenilpiperidina. El clorhidrato tiene un punto de fusión de 236-238°C. Este compuesto tiene actividad tranquilizante y analgésica.

EJEMPLO 10

25. Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(4-m-clorofenilpiperidino)etil/-2-tiofenocarboxamida.

Se obtiene este compuesto cuando se sustituye la 1-fenilpiperazina del procedimiento del Ejemplo 1, por 4-(m-clorofenil)piperidina.



EJEMPLO 11

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(4-m-trifluormetilfenilpiperidino)etil⁷-
tiofenocarboxamida

5. Se obtiene este compuesto cuando se reemplaza la l-fenilpiperazina del procedimiento del Ejemplo 1, por 4-(m-trifluormetilfenilpiperidina).

EJEMPLO 12

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(4-p-tolilpiperidino)etil⁷-2-tiofencarboxamida.

10. Se obtiene este compuesto cuando se reemplaza la l-denilpiperazina del procedimiento del Ejemplo 1, por 4-(p-tolil)piperidina.

EJEMPLO 13

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-l-piperazinil)^{etil⁷}-2-tiofenocarboxamida.

15. Se obtiene este compuesto cuando se trata N-(2-brometil)-3-tiofenocarboxamida con l-fenilpiperazina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

EJEMPLO 14

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-l-piperazinil)etil⁷-4-bromo-2-tiofenocarboxamida.

20. Se obtiene este compuesto cuando se sustituye el cloruro de tenoilo del procedimiento del Ejemplo 1, por cloruro de 4-bromo-2-tenoilo.

EJEMPLO 15

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-l-piperazinil)etil⁷-3,5-dicloro-2-tiofenocarboxamida

25. Se obtiene este compuesto cuando se sustituye el cloruro de 2-tenoilo del procedimiento del Ejemplo 1, por cloruro de 3,5-dicloro-2-tenoilo.



EJEMPLO 16

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil-4-cloro-5-etil-2-tiofenocarboxamida.

5. Se obtiene este compuesto cuando se sustituye el cloruro de tenoilo del procedimiento del Ejemplo 1, por cloruro de 4-cloro-5-etil-2-tenoilo.

EJEMPLO 17

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil-5-fluoro-2-tiofenocarboxamida

10. Se obtiene este compuesto cuando se sustituye el cloruro de tenoilo del procedimiento del Ejemplo 1, por cloruro de 5-fluoro-2-tenoilo.

EJEMPLO 18

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1-(2H)-piridil)etil-4-cloro-2-tiofenocarboxamida.

15. Se obtiene este compuesto cuando se trata N-(2-brometil)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida con 4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina mediante el procedimiento del Ejemplo 1.

EJEMPLO 19

Preparación de clorhidrato de N- $\sqrt{2}$ -(4-p-clorofenil-1-piperazinil)etil-2-tiofenocarboxamida.

20. Se obtiene este compuesto, cuyo punto de fusión es 259-262°C, cuando se sustituye la 1-fenilpiperazina del procedimiento del Ejemplo 1, por 1-(p-clorofenil)piperazina. Este compuesto tiene actividad tanto tranquilizante como diurética.

25. EJEMPLO 20

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(4-m-tolil-1-piperazinil)etil-2-tiofenocarboxamida

30. Se obtiene este compuesto cuando se sustituye la 1-fenilpiperazina del procedimiento del Ejemplo 1, por 4-(m-tolil)piperazina. El clorhidrato tiene un punto de fusión de 259-262°C. Este compuesto tiene actividad tanto



tranquilizante como anti-inflamatoria.

EJEMPLO 21

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(4-m-clorofenil-1-piperazinil)etil/-2-tiofenocarboxamida.

5. Se obtiene este compuesto cuando se sustituye la 1-fenilpiperazina del procedimiento del Ejemplo 1, por 1-(m-clorofenil)piperazina. El clorhidrato tiene un punto de fusión de 256-259°C. Este compuesto manifiesta actividad tranquilizante y diurética.

EJEMPLO 22

10. Preparación de clorhidrato de N- $\sqrt{2}$ -(4-p-tolil-1-piperazinil)etil/-2-tiofenocarboxamida.

15. Se obtiene este compuesto, cuyo punto de fusión es 264-267°C, cuando se sustituye la 1-fenilpiperazina del procedimiento 1, por 1-(p-tolil)piperazina. Este compuesto es un tranquilizante.

EJEMPLO 23

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(4-m-metoxifenil-1-piperazinil)etil/-2-tiofenocarboxamida.

20. Se obtiene este compuesto cuando se sustituye en el procedimiento del Ejemplo 1, la 1-fenilpiperazina por 1-(m-metoxifenil)piperazina. El clorhidrato tiene un punto de fusión de 231-233°C. Este compuesto tiene actividad tranquilizante.

EJEMPLO 24

25. Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(3,6-dihidro-4-m-trifluorometilfenil-1-(2H)piridil)etil/-2-tiofenocarboxamida.

Se obtiene este compuesto cuando se sustituye en el procedimiento del Ejemplo 1, la 1-fenilpiperazina por 4-(p-trifluorometilfenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina.



EJEMPLO 25

Preparación de N- $\sqrt{4}$ -(4-fenil-1-piperazinil)butil- $\sqrt{2}$ -tiofenocarboxamida.

5. Se obtiene este compuesto cuando mediante el procedimiento del Ejemplo 1 se trata N-(4-bromopropil)-2-tiofenocarboxamida y 1-fenilpiperazina.

EJEMPLO 26.

Preparación de clorhidrato de N-metil-N- $\sqrt{2}$ -(4-m-trifluorometilfenil-1-piperazinil)etil- $\sqrt{2}$ -tiofenocarboxamida.

10. Durante 8 horas se calienta a la temperatura de reflujo una mezcla de 15,4 partes de 1-(m-trifluorometilfenil)piperazina, 6,8 partes de N-(2-cloretil)-N-metil-2-tiofenocarboxamida y 150 partes de benceno, y luego se filtra. Se concentra el licor madre para separar el disolvente. Se lava varias veces el residuo con hexano y se le disuelve entonces en éter. Se agrega cloruro de hidrógeno alcohólico y se forma un precipitado. Se separa el precipitado por filtración y se le recristaliza dos veces en etanol. El clorhidrato de N-metil-N- $\sqrt{2}$ -(4-m-trifluorometilfenil-1-piperazinil)etil- $\sqrt{2}$ -tiofenocarboxamida tiene un punto de fusión de 192-194°C.

20. EJEMPLO 27

Preparación de N-alil-N- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil- $\sqrt{2}$ -tiofenocarboxamida.

Se obtiene este compuesto cuando se hace reaccionar 1-fenilpiperazina y N-alil-N-(2-cloretil)-2-tiofenocarboxamida mediante el procedimiento del Ejemplo 26.

25. EJEMPLO 28

Preparación de clorhidrato de N- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperazinil)etil- $\sqrt{2}$ -tiofenocarboxamida.

30. Se enfría y se agita una mezcla de 15 partes de 1-(2-aminoetil)-4-fenilpiperazina, 25 partes de carbonato de sodio, 150 partes de agua y 300 de benceno, mientras se agre



ga una solución de 10 partes de cloruro de 2-bencilo en 100 ml de benceno. Se agita la mezcla durante 5 horas y se separa las capas. Se lava la capa bencénica con agua y luego se la concentra. Se tritura el residuo con hexano, se separa por filtración el producto sólido y se le recrystaliza en benceno mediante la adición de éter. Se disuelve el producto en benceno y se agrega cloruro de hidrógeno etanólico. Se separa por filtración el producto cristalino que tiene un punto de fusión de 242-243°C.

10. EJEMPLO 29

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(4-metiltiofenil-1-piperazinil)-etil-2-ticfenocarboxamida.

Se obtiene este compuesto cuando en el procedimiento del Ejemplo 1 se sustituye la 1-fenilpiperazina por 1-(m-metiltiofenil)piperazina.

15. EJEMPLO 30

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1-(2H)-piridil)etilbenzaniada

Con enfriamiento se agrega una solución de 30,9 partes de cloruro de benzoilo en 200 partes de cloroformo a una mezcla de 64 partes de carbonato de sodio y 41 partes de bromhidrato de 2-brometilamina en 300 partes de agua. Se agita la mezcla de reacción durante 3 horas y se separa las capas. Se extrae la capa acuosa en cloroformo. Se combina las capas clorofórmicas y se las concentra para separar el disolvente. Se tritura el residuo con hexano, se separa el producto por filtración y se le recrystaliza en benceno. Se obtiene N-(2-brometil)benzaniada, punto de fusión 96-98°C.

Durante 3 horas se calienta a temperatura de reflujo una mezcla de 4,6 partes de N-(2-brometil)benzaniada, 7,9 partes de 4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina y 300 partes de



- benceno, y se la enfría. Se agrega agua y benceno, y se separa las capas. Se lava con agua la capa bencénica, se la seca sobre sulfato de magnesio y se la concentra para separar el disolvente. Se tritura el residuo con hexano y éter, se separa por filtración el sólido y se le recrystaliza en etanol.
5. La N-2-(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)etil/benzamida tiene un punto de fusión de 163-165°C.

- Se obtiene la sal de clorhidrato, cuyo punto de fusión es 201-203°C, cuando se disuelve este compuesto en etanol y se le trata con cloruro de hidrógeno etanólico. Se le recrystaliza en etanol. Este producto manifiesta poderosa actividad tranquilizante.
- 10.

EJEMPLO 31

- Preparación de N-3-(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)propil/benzamida.
15. Se obtiene este compuesto, cuyo punto de fusión es 86-89°C, cuando en el procedimiento del Ejemplo 30, se sustituye el bromhidrato de 2-brometilamina por bromhidrato de 3-bromopropilamina. El clorhidrato tiene un punto de fusión de 190-192°C. Este producto tiene una potente actividad tranquilizante.
- 20.

EJEMPLO 32

- Preparación de N-2-(4-p-clorofenil-3,6-dihidro-1(2H)-piridil)etil/benzamida.
25. Se obtiene este compuesto, cuyo punto de fusión es 175-177°C, cuando se sustituye en el procedimiento del Ejemplo 30, la 4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina por 4-(p-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina. El clorhidrato tiene un punto de fusión de 217-219°C. Este producto tiene actividad tanto tranquilizante como diurética.



EJEMPLO 33

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)etil/-p-clorobenzamida

5. Se obtiene este compuesto, cuyo punto de fusión es 184-186°C, cuando en el procedimiento del Ejemplo 30, se sustituye el cloruro de benzoilo por cloruro de p-clorobenzoilo. La sal de clorhidrato tiene un punto de fusión de 240-242°C. Este producto manifiesta actividad tranquilizante.

EJEMPLO 34

Preparación de N- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil-propil)/-p-clorobenzamida

10. Se obtiene este compuesto, cuyo punto de fusión es 133-135°C, cuando mediante el procedimiento del Ejemplo 30, se trata de N-(3-bromopropil)-p-clorobenzamida, cuyo punto de fusión es 84-86°C, con 4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina. La sal de clorhidrato tiene un punto de fusión de 212-215°C. Este producto tiene actividad tanto tranquilizante como analgésica.

EJEMPLO 35

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)etil/-p-fluobenzamida.

20. Se obtiene este compuesto cuando en el procedimiento del Ejemplo 30, se sustituye el cloruro de benzoilo por fluoruro de p-fluorobenzoilo. El clorhidrato tiene un punto de fusión de 219-222°C. Este producto tiene actividad como analgésico y también como tranquilizante.

25. EJEMPLO 36

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)etil/-4-fluoro-2-metilbenzamida.

30. Se obtiene este compuesto cuando en el procedimiento del Ejemplo 30, se sustituye el cloruro de benzoilo por cloruro de 4-fluoro-2-metilbenzoilo.



EJEMPLO 37

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)etil/
-2,4-diclorobenzamida.

5. Se obtiene éste compuesto cuando en el procedimiento del Ejemplo 30 se sustituye el cloruro de benzoilo por cloruro de 2,4-diclorobenzoilo.

EJEMPLO 38

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)etil/
-m-bromobenzamida

10. Se obtiene éste compuesto cuando en el procedimiento del Ejemplo 30 se sustituye el cloruro de benzoilo por cloruro de m-bromobenzoilo.

EJEMPLO 39

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-(2H)-piridil)etil/
-p-metilbenzamida

15. Se obtiene éste compuesto cuando en el procedimiento del Ejemplo 30 se sustituye el cloruro de benzoilo por cloruro de p-metilbenzoilo.

EJEMPLO 40

20. Preparación de clorhidrato de N- $\sqrt{2}$ -(4-p-clorofenil-3,6-dihidro-1(2H)-piridil)etil/
-p-fluorbenzamida

25. Se obtiene éste compuesto, cuyo punto de fusión es 227-229°C, cuando mediante el procedimiento del Ejemplo 30 se trata N-(2-brometil)-p-fluorbenzamida con 4-(p-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina. Este producto tiene actividad como tranquilizante, analgésico y diurético.

EJEMPLO 41

Preparación de N- $\sqrt{4}$ -(3,6-dihidro-4-m-metoxifenil-1(2H)-piridil)
-butil/benzamida

30. Se obtiene éste compuesto cuando mediante el procedimiento del Ejemplo 30 se trata N-(4-bromopropil)benzamida



con 4-(m-metoxifenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina.

EJEMPLO 42

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(3,6-dihidro-4-m-tolil-1(2H)-piridil)etil/benzamida

5. Se obtiene éste compuesto cuando mediante el procedimiento del Ejemplo 30 se trata N-(2-brometil)benzamida con 4-(m-tolil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina.

EJEMPLO 43

10. Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(3,6-dihidro-4-m-trifluormetilfenil-1(2H)-piridil)etil/benzamida

Se obtiene éste compuesto cuando mediante el procedimiento del Ejemplo 30 se trata N-(2-brometil)benzamida con 4-(m-trifluormetilfenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina.

EJEMPLO 44

15. Preparación de N- $\sqrt{2}$ (3,6-dihidro-2-a-trifluormetilfenil-1(2H)-piridil)etil/-p-fluorbenzamida

Se obtiene éste compuesto cuando mediante el procedimiento del Ejemplo 30 se trata N-(2-brometil)-p-fluorbenzamida con 4-(m-trifluormetilfenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina.

20. EJEMPLO 45

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(4-fenilpiperidino)-etil/benzamida

25. Se obtiene éste compuesto cuando mediante el procedimiento del Ejemplo 30 se trata 4-fenilpiperidina con N-(2-brometil)benzamida. La sal de clorhidrato tiene un punto de fusión de 243-245°C. Este compuesto tiene actividad como tranquilizante y analgésico.

EJEMPLO 46

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(4-m-trifluormetilfenilpiperidino)etil/benzamida

30. Se obtiene éste compuesto cuando mediante el pro



cedimiento del Ejemplo 30 se trata N-(2-brometil)benzamida con 4-(m-trifluorometilfenil)piperidina.

EJEMPLO 47

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(4-p-clorofenilpiperidino)etil/benzamida

5. Se obtiene éste compuesto cuando en el procedimiento del Ejemplo 30 se sustituye la 4-fenil-1,2,5,6-tetra hidropiridina por 4-(p-clorofenil)piperidina.

EJEMPLO 48

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(4-fenilpiperidino)etil-p-fluorbenzamida

10. Se obtiene éste compuesto cuando mediante el procedimiento del Ejemplo 30 se trata N-(2-brometil)-p-fluorbenzamida con 4-fenilpiperidina. La sal de clorhidrato tiene un punto de fusión de 236-238°C. Este producto tiene actividad como analgésico y como tranquilizante.

15. EJEMPLO 49

Preparación de N- $\sqrt{3}$ -(4-m-tolilpiperidino)propilbenzamida

Se obtiene éste compuesto cuando mediante el procedimiento del Ejemplo 30 se trata N-(3-bromopropil)benzamida con 4-(m-tolil)piperidino.

20. EJEMPLO 50

Preparación de clorhidrato de N-metil-N- $\sqrt{2}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1-(2H)-piridil)etil/benzamida

25. Se enfría una mezcla de 27 partes de clorhidrato de 2-clorétilmetilamina, 41 partes de carbonato de sodio, 250 partes de agua y 300 partes de éter, y se agrega una solución de 25 partes de cloruro de benzoilo en 150 partes de éter. Se continúa la agitación entre 25 y 30°C durante 1 hr y se separa las capas. Se lava con agua la fase etérea, se la seca sobre sulfato de magnesio y se la concentra. Se destila el residuo aceitoso y se recoge N-(2-clorétil)-N-
- 30.



metilbenzamida a 138-142°C/0,2 mm.

5. Durante 10 horas se calienta a la temperatura de reflujo una mezcla de 6,3 partes de N-(2-cloretil)-N-metilbenzamida, 10,2 partes de 4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina y 150 partes de benceno. Se lava dos veces con agua la mezcla de reacción, se la seca sobre sulfato de magnesio y se la concentra para separar el disolvente. Se destila el residuo y se recoge la porción que tiene un punto de ebullición de 210-220°C/0,1 mm. Se la disuelve en benceno y se agrega cloruro de hidrógeno etanólico y éter. Se separa el precipitado por filtración y se le recrystaliza en etanol.
10. El clorhidrato de N-metil-N- $\sqrt{2}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)etil/benzamida que tiene un punto de fusión de 213-216°C.

15. EJEMPLO 51

Preparación de N-alil-N- $\sqrt{2}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)etil/benzamida.

Se obtiene este compuesto cuando el procedimiento del Ejemplo 50, se sustituye la N-(2-cloretil)-N-metilbenzamida por N-(2-cloretil)-N-alilbenzamida.

20. EJEMPLO 52

Preparación de clorhidrato de N- $\sqrt{2}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)etil/benzamida.

25. Se agita y se enfría una mezcla de 21 partes de 1-(2-aminoetil)-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina, 30 partes de carbonato de sodio, 200 partes de agua y 400 partes de benceno, y se agrega 14 partes de cloruro de benzoilo. Se agita la mezcla durante 5 horas. Se separa las capas, se lava con agua la capa bencénica y luego se la concentra. Se recrystaliza el residuo en benceno y hexano. La N- $\sqrt{2}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)etil/benzamida tiene un punto de
- 30.



fusión de 163-165°C.

EJEMPLO 53

Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)etil/
-m-trifluormetilbenzamida.

5. Se obtiene este compuesto cuando en el procedimiento del Ejemplo 30, se sustituye el cloruro de benzoilo por el cloruro de m-trifluormetilbenzoilo.

EJEMPLO 54

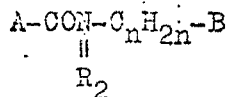
Preparación de N- $\sqrt{2}$ -(3,6-dihidro-4-m-metiltiofenil-1(2H)-piridil)etil/benzamida.

10. Se obtiene este compuesto cuando mediante el procedimiento del Ejemplo 30, se trata N-(2-brometil)benzamida con 4-m-metiltiofenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina.

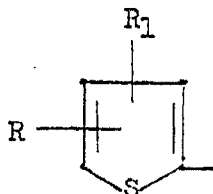
N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el
20. invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Norteamérica, con fecha 25 de noviembre de 1.966, bajo los números Ser. No. 596.810 y 596.831, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido
25. invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "Procedimiento para la preparación de derivados de N-(amino terciario alquil)amida"; caracterizándose por lo siguiente:

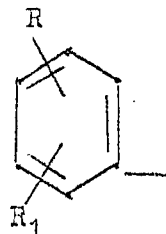
30. 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de N-(amino terciario alquil)amida, de fórmula general:



5. en la que R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior, ó alquilo inferior, n es un número entero de dos a cuatro y A es:



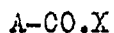
6



10.

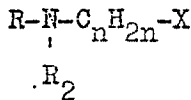
donde R y R_1 son hidrógeno, alquilo inferior, ó halógeno y. B es 1-aril-4-piperazinilo, 4-arilpiperidino ó 4-aril-3,6-dihidro-1-1(2H)piridilo, en los cuales el grupo arilo se selecciona del grupo consistente en fenilo, alcoxifenilo inferior, alquiltiofenilo inferior, alquifenilo inferior, halofenilo y trifluorometilfenilo, con la condición de que cuando B es 1-aril-4-piperazinilo, A no puede ser fenilo ó fenilo sustituido, caracterizado porque en una primera etapa, se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:

20.

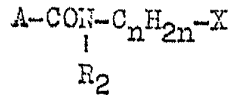


en la que A se define como anteriormente y X representa una mitad reactiva que es un haluro de ácido, un éster, un anhídrido ó una amida, con un compuesto de fórmula general:

25.



en la que R_2 , n y X se definen como anteriormente y, en una segunda etapa, el compuesto resultante de fórmula general:



en la que A, R₂, n y X se definen como anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general:

5.



en la que B se define como anteriormente

24- Procedimiento para la preparación de derivados N-(amino terciario alquil)amida; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

10.

Esta memoria consta de veintinueve hojas escritas a máquina, por una sola cara.

Madrid,

1 FEB. 1909

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

GOMEZ ACEBO Y MODEY
 s. d. Firmados en Madrid el día