

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D

435754

CONCEDIDA

28 NOV. 1976

PATENTE  
DE  
INVENCION

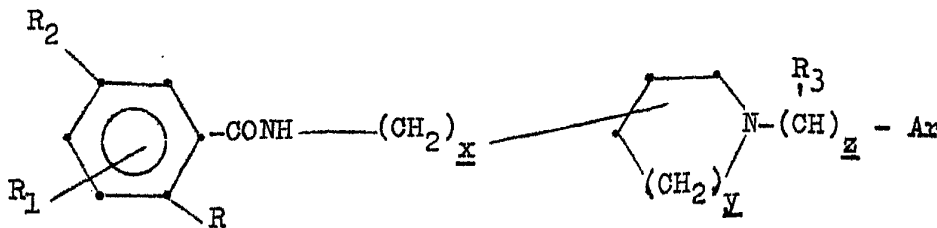
Por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS AROMATICAS DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS", a favor de la firma española ANTONIO GALLARDO, S.A., residente en BARCELONA, Cardener, 68-74.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención, en su más amplio aspecto se refiere a un procedimiento de preparación de amidas aromáticas de compuestos heterocíclicos que corresponden a la fórmula general (I)

5.



10.

(I)

En la cual:

- R es un grupo alcoxi ( $C_1-C_6$ ) inferior o alquenoxi inferior ( $C_2-C_6$ );
5.  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser distintos entre sí, son grupos hidrógeno, halógeno, sulfonamido, amino, alquil- o dialquilamino inferior ( $C_1-C_6$ ), alquil-sulfonilo, alquil-sulfonamido o acilamino, estando el radical  $R_1$  sustituido en la posición 3 ó 4 del anillo aromático;
10.  $R_3$  es hidrógeno, un grupo alquilo inferior o arilo;  
Ar es arilo, aroilo o un heterociclo aromático sencillo;
- $x$  es cero o uno;  
 $y$  es 2 ó 3;
15.  $z$  es un número de 1 a 6.

El grupo acilamino puede estar presente como radical  $R_1$  o  $R_2$  o ambos a la vez, o representado por la fórmula:  $R_4CONH$  donde  $R_4$  es hidrógeno, alquilo inferior, halogenoalquil mono-, di- o trisustituido, o un amino- o aminoalquil sustituido, así,

20.

$R_4$  es  $\begin{matrix} R_5 \\ \diagdown \\ N-(CH_2)_n \\ \diagup \\ R_6 \end{matrix}$  donde  $n$  es de 0 a 3, y  $R_5$  y  $R_6$  son

hidrógeno, alquilo inferior ( $C_1-C_6$ ), aril alquilo o juntos con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5, 6 ó 7 eslabones, el cual puede contener o no, un heteroátomo adicional. Cada uno de los grupos arilo, aroilo o heterociclo aromático, sencillo representado por el radical  $R_3$  ó Ar puede estar sustituido con 1 a 3 grupos iguales o distintos seleccionados entre los siguientes: alcoxi  $C_1-C_6$ , hidroxilo, amino, amino

25.

mono- o dialquilo sustituido, nitro, halógeno (fluor, cloro o bromo), trifluorometil, alquilo  $C_1-C_6$  de cadena lineal o ramificada, o sulfonamido. Los grupos heterociclos aromáticos sencillos del radical Ar pueden contener uno o más heteroátomos, como tiofeno, piridina o pirimidina.

5.

El radical R es un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  o un grupo alquenoxi  $C_2-C_6$ , preferentemente un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, y en particular un grupo metoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi  $C_1-C_6$  son metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi. Los ejemplos de grupos alquenoxi

10.

$C_2-C_6$  son viniloxi, propenoxi, butenoxi, pentenoxi y hexenoxi. De los compuestos en los cuales R es el grupo metoxi preferido se describen ejemplos concretos. Los correspondientes compuestos en los que R son los grupos alcoxi  $C_2-C_6$  o alquenoxi  $C_2-C_6$  menos preferidos, se preparan fácilmente de forma análoga a los que se describen en esta patente,

15.

El radical  $R_1$  está preferentemente en la posición 4 del anillo aromático. Los correspondientes compuestos en los que  $R_1$  está en la posición 3 menos preferida, se preparan fácilmente por métodos análogos a los que se describen para los compuestos 4 sustituidos.

20.

Los radicales  $R_1$  y  $R_2$  son preferentemente distintos, preparándose siempre los compuestos de forma análoga. Son ejemplos concretos de los radicales  $R_1$  y  $R_2$ : hidrógeno; halógeno (fluor, cloro o bromo); sulfonamido; amino; alquil o dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino, hexilamino), o los correspondientes grupos dialquilamino en los cuales los dos radicales alquilo son iguales o distintos alquilsulfonilo

25.

- (metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo); alquilsulfonamido (metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilsulfonamido o butilsulfonamido); o acilamino (formamido, acetamido, propionamido, butiramido, pentanoamido o hexanoamido), que
5. puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno iguales o distintos, como cloroacetamido o trifluoroacetamido, o por un grupo amino o mono- o dialquil (acetamido o 1-piperidilacetamido), o ureido o N-alquilureido (N-metilureido o N-etilureido). El radical  $R_1$  es preferentemente amino, acetamido
10. o acetamido sustituido.  $R_2$  es preferentemente hidrógeno o cloro. Los correspondientes compuestos que tienen los significados menos preferidos para  $R_1$  y  $R_2$  pueden prepararse de forma similar a los compuestos de más interés.

- El radical  $R_3$  es hidrógeno, alquilo inferior (metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo), o arilo (fenilo o fenilo sustituido).  $R_3$  es preferentemente hidrógeno, metilo o fenilo, y en particular hidrógeno. Aquellos compuestos en los que  $R_3$  tiene el significado menos preferido se pueden preparar por métodos similares a los compuestos preferidos,
15. de los cuales se describen ejemplos más adelante.
- 20.

El radical Ar es arilo (fenilo) aroilo (benzoilo) o un grupo heterociclo aromático sencillo (como tiofeno, piridina o pirimidina). El radical Ar puede estar sustituido.

- El número  $x$  es 0 ó 1, preferentemente 0. De los compuestos en los cuales  $x$  es preferentemente 0 se describen
25. ejemplos. Los compuestos en los cuales  $x$  tiene el significado 1 menos preferido, se pueden preparar por procedimientos similares. Así, por ejemplo, los anillos nitrogenados de 6 ó 7 eslabones pueden estar sustituidos por un grupo ciano, el cual

se reduce y se obtiene un grupo amino que condensa con el cloruro del ácido aromático deseado.

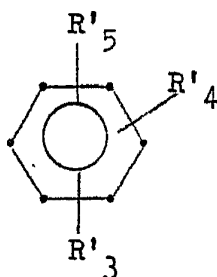
- El número  $y$  es 2 ó 3, preferentemente 2. Los compuestos menos preferidos en los cuales  $y$  es 3 se preparan por métodos análogos a los que se describen aquí. Cuando  $y$  tiene el valor preferido 2, el enlace del grupo  $(CH_2)_x$  con el anillo piperidínico está preferentemente en la posición 4. De la preparación de tales compuestos se dan ejemplos más adelante y estos procedimientos son análogos a los que se deben seguir para preparar los compuestos preferidos.

- El número  $z$  es de 1 a 6, preferentemente de 1 a 3 y en particular 1. Se pueden adaptar los métodos que se describen para la preparación de los compuestos en los que  $z$  tiene los valores preferidos, a la preparación de los compuestos en los que  $z$  tiene los valores menos preferidos.

- Un grupo preferido de compuestos a cuyo procedimiento de preparación se refiere la presente patente de invención, incluye las benzamidas N-aril-alquil-piperidil sustituidas, las cuales corresponden a la fórmula general (I), en donde:

- $R_1$  es  $NH_2$  en la posición 4 del anillo aromático;  
 $R_2$  es halógeno (cloro o bromo);  
 $R$  es un alcoxi inferior o alquenoxi inferior;  
 $x$  es 0;  
 $y$  es 2.  
 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ (CH)_z \end{matrix}$  es un resto alquilo o alquenoilo de cadena lineal o ramificada conteniendo hasta 6 átomos de carbono; y Ar es un anillo sustituido de fórmula

5.

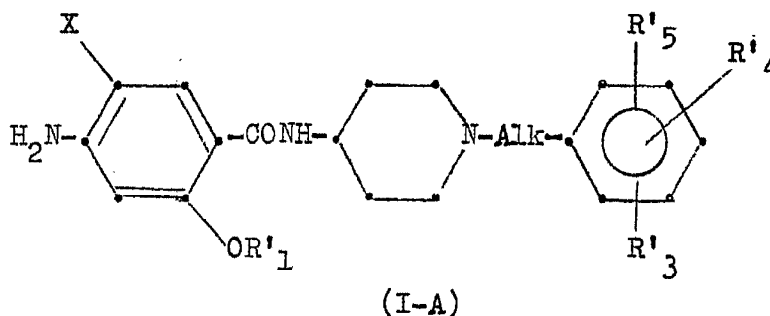


10.

en donde  $R'_3$ ,  $R'_4$  y  $R'_5$ , que pueden ser distintos entre sí, son seleccionados entre hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, hidroxilo, nitro, amino, mono- o dialquilamino, trifluoroalquilo, o dos de ellos forman juntos un grupo metileno dioxo.

Por lo tanto, este grupo preferido de compuestos puede definirse por la fórmula (I-A):

15.



20.

Donde:

X es cloro o bromo;

$R'_1$  es alquilo inferior o alqueno inferior;

Alk es un alquilo o alqueno de cadena lineal o ramificada conteniendo hasta 6 átomos de carbono; y

25.

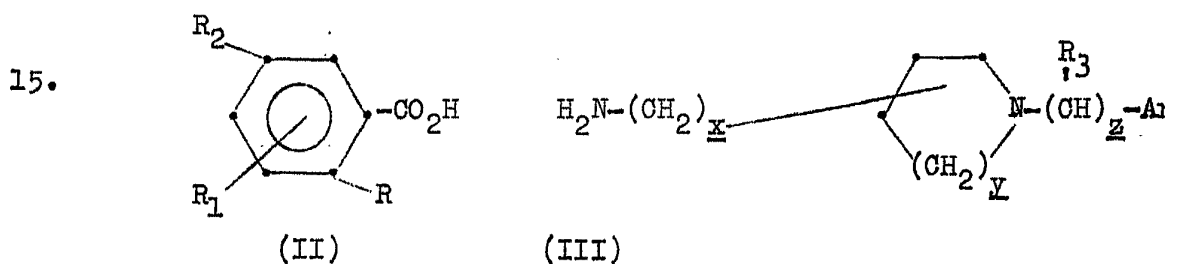
$R'_3$ ,  $R'_4$  y  $R'_5$  son lo que se ha definido anteriormente.

Estos compuestos preferidos pueden describirse como N-[4'-(1'aril-alquil) piperidil]-4-amino-5-halo-2-alcoxi benzamidas y derivados de las mismas. Estos compuestos preferidos incluyen el compuesto N-[4'-(1'-bencil)-piperidil]-

-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzamida (llamado también 4-amino-N-(1-bencil)-4-piperidil)-5-cloro-o-anisamida), al cual se le ha dado el nombre de Cleboprida por la Organización Mundial de la Salud.

5. Los productos a cuyo procedimiento se refiere la presente patente de invención se pueden preparar por procedimientos que son objeto de otras patentes a favor del mismo solicitante y que gozan de la misma prioridad.

10. El procedimiento a que se refiere la presente patente de invención se basa en la reacción del ácido benzoico sustituido (II) con una amina N-heterocíclica de estructura (III)



20. (donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, Ar, x y z, son lo que se ha definido anteriormente) en el seno de un disolvente inerte anhidro y en presencia de un agente deshidratante. Con el nombre genérico de agente deshidratante se comprenden todos aquellos reactivos que de una forma directa o indirecta son capaces de producir la eliminación de una molécula de agua entre los compuestos (II) y (III) para dar las amidas aromáticas de estructura (I). Así, la N,N'-diciclohexilcarbodiimida produce una deshidratación directa transformándose en N,N'-diciclohexil-urea, mientras que el reactivo de Woodward da lugar

25. inicialmente a la formación de un compuesto intermedio con el

- ácido benzoico sustituido (II) para posteriormente dar las amidas aromáticas (I). Si bien son muy numerosos los agentes deshidratantes que se pueden utilizar para llevar a cabo esta reacción, merecen ser mencionados los que mejor resultados han dado y que son: tetracloruro de silicio, haluros de mono- di- o tri-alquil-sililo, tetracloruro de titanio, dicitolohexilcarbodiimida, cloruro de tionilo, trióxido de azufre en dimetilsulfóxido, cloruro de toluen-sulfonilo, acetona dimetilacetal, un agente deshidratante de estructura polímera, o
5. 3'-sulfonato de N-etil-5-fenil-isoxazolio (reactivo de Woodward).
- 10.

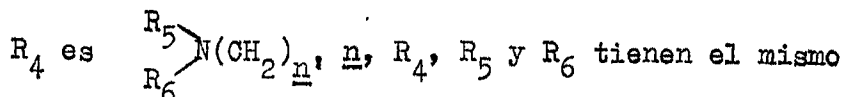
- La reacción se lleva a cabo en disolventes inertes tales como hidrocarburos halogenados o aromáticos piridina, alquil cetonas inferiores, ésteres inferiores, éteres inferiores, o éteres cíclicos a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente usado.
- 15.

- La preparación de las amidas aromáticas (I) con un grupo amino libre (es decir, cuando  $R_1$  ó  $R_2$  es igual a  $NH_2$ ) requiere algunas veces tener dicho grupo amino protegido para efectuar la reacción entre el ácido benzoico sustituido (II) y las aminas (III). En este caso se parte del correspondiente ácido benzoico (II) acilaminado, es decir, con  $R_1$  ó  $R_2$  igual a  $R_4-CONH$  siendo  $R_4$  un alquilo inferior, trifluorometilo,  $\alpha$ -halógeno-alquilo, ftalilo. Una vez efectuada la condensación en las condiciones citadas se obtiene las amidas aromáticas (I) con  $R_1$  ó  $R_2$  igual a  $R_4-CONH$ , el cual se somete a hidrólisis en medio ácido o básico y a temperaturas entre ambiente y 100°C. De esta forma se obtiene el compuesto (I)
- 20.
- 25.

con  $R_1$  ó  $R_2$  igual a  $NH_2$  como en el caso concreto de los compuestos de estructura general (I-A).

La preparación de las amidas aromáticas (I) en los que  $R_1$  ó  $R_2$  es igual a  $R_4CONH$  en el cual

5.



significado citado anteriormente, se preparan a partir del correspondiente derivado haloacilado ( $R_4$  es igual a halógeno- $-(CH_2)_n$  por reacción con la amina apropiada en un disolvente inerte, como un hidrocarburo aromático o alifático, hidrocarburo clorado o éter alifático o cicloalifático, a temperatura entre la ambiente y  $100^\circ C$ .

10.

Los ácidos 4-amino-5-halo-2-alcoxi benzoicos usados como producto de partida se preparan a partir del ácido 4-acetamido salicílico por alquilación y esterificación del grupo 2-hidróxilo y del grupo ácido respectivamente por tratamiento con un haluro o sulfato de alquilo inferior en un disolvente inerte, tal como alquil cetona inferior o éster alquílico inferior, en presencia de una base inorgánica como carbonato potásico. Después el producto se halogena en la posición 5 del núcleo bencénico con un halógeno como cloro o bromo, en un disolvente como ácido acético y en presencia de un haluro de metal pesado como cloruro de hierro. Se pueden usar otros agentes halogenantes, como dicloruro de yodo-benceno. El correspondiente ácido se puede preparar por hidrólisis básica en disolución acuosa o hidro-alcohólica.

15.

20.

25.

Las 4-amino-1-arilalquil piperidinas se preparan por reducción de las correspondientes 1-aril-alquil piperidona-oximas con hidruros de aluminio y un metal alcalino, o me-

tales alcalinos y en un disolvente alcohólico. [Harper N. J. et al J. Med. Chem. 7,729-732 (1964)].

- Las 1-aril-alquil-4-piperidona-oximas se preparan por reacción de la correspondiente piperidona con clorhidrato de hidroxilamina en disolución hidro-alcohólica. Las 1-aril-alquil-4-piperidonas se preparan por procedimientos descritos en la bibliografía [E. J. Beckett et al J. Med. Pharm. Chem. 1, 37 (1959)] o a partir de clorhidrato de 4-piperidona. Este último compuesto se transforma en su etilen-cetal con etilen glicol. El cetal reacciona después con un haluro de ácido arílico o aril-alquílico para dar un 1-aril-alcoil piperidona-etilen cetal que se reduce con hidruro de litio y aluminio para dar el correspondiente 1-arilalquil piperidona-etilen cetal, el cual por hidrólisis ácida da la 1-arilalquil-4-piperidona.

A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos:

EJEMPLO 1

Acido 4-acetamido-salicílico

20. Una mezcla de 30,6 gr (0,2 moles) de ácido 4-amino-salicílico y 100 ml de etanol se calientan a 40°C. Se añaden 20,4 gr (0,2 moles) de anhídrido acético a una velocidad tal que la temperatura no supere los 50°. Cuando se ha completado la adición, la mezcla se agita durante 3 horas a 50°C y el producto formado se recoge por filtración. Se obtienen 36 gr. p. de f. 235°C (rendimiento = 92%).

EJEMPLO 2

2-metoxi-4-acetamido-benzoato de metilo

Una mezcla de 34 gr (0,17 moles) de ácido 4-aceta-

mido-salicílico, 57,96 gr (0,42 moles) de carbonato potásico y 250 ml de acetona, se calientan a 40°C. Manteniendo la misma temperatura y en el tiempo de 15 minutos, se añaden 51,40 gr (0,408 moles) de sulfato de metilo, y la mezcla se calienta a ebullición durante 5 horas. Se enfría se separa el sulfato potásico por filtración y la disolución de acetona se concentra hasta 1/3 de su volumen original. Por dilución con éter etílico cristaliza un sólido que se recoge por filtración: 34 gr con p. de f. 130-132°C (Rendimiento = 89%).

5.

10.

EJEMPLO 3

2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzoato de metilo

34,8 gr de 2-metoxi-4-acetamido-benzoato de metilo y trazas de cloruro férrico se disuelven en 180 ml de ácido acético calentando. La disolución se enfría a 15°C y manteniendo esta temperatura, se pasa una corriente de cloro a través de la disolución al mismo tiempo que la reacción se controla por enfriamiento hasta que se aprecia un incremento de peso de 11,2 gr. La disolución obtenida se vierte sobre 2 l. de agua con lo que precipita un sólido blanco, el cual se recoge por filtración y se obtienen 33 gr., p. de f. 149-152°C (rendimiento = 82%).

15.

20.

EJEMPLO 4

Acido 2-metoxi-4-amino-5-clorobenzoico

25,75 gr (0,1 mol) de 2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzoato de metilo se suspenden en 100 ml de etanol y se añaden 40 gr de hidróxido sódico disueltos en 150 ml. de agua. Se calienta a ebullición con reflujo durante 2,5 horas, se diluye con agua y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El sólido blanco precipitado se recoge y se recrysta-

25.

liza con metanol. Se obtienen 17 gr con p. de f. 213-215°C (rendimiento 84%).

EJEMPLO 5

1-bencil-4-piperidona-oxima

5. 48 gr de 1-bencil-4-piperidona-oxima clorhidrato (1) se colocan en un aparato de extracción líquido-líquido, y se disuelven en una disolución de 8 gr de hidróxido sódico en 100 ml de agua. Después de 7 horas de extracción con éter, se obtienen 38 gr de sólido blanco con p. de f. 129-131°C (rendimiento 93%).
10. (1) P. Brookers, R. J. Terry y Walker, J. Chem. Soc. 3172 (1957).

EJEMPLO 6

1-bencil-4-amino-piperidina

15. En un matraz provisto de agitador y extractos Soxhlet se colocan 7,6 gr (0,2 moles) de hidruro de litio y aluminio, y 300 ml de éter anhidro. En el cartucho Soxhlet se colocan 20 gr (0,1 mol) del 1-bencil-4-piperidona-oxima, y la mezcla se calienta a ebullición durante 12 horas, al final de las cuales, se destruye el exceso de hidruro de litio y aluminio. Los extractos etéreos se secan y se concentran hasta sequedad con lo que se obtiene un líquido viscoso (18 gr). Por destilación a vacío se obtienen 17 gr de producto puro, p. de eb. 103-105°C a 0,07 mm.
- 20.

25. Por un procedimiento similar se han obtenido los siguientes productos:

1-fenetil-4-amino-piperidina clorhidrato, p. de f. 333-335°C;  
1(m-metoxibencil)-4-amino-piperidina diclorhidrato, p. de f. 240-242°C;

- 1(p-metoxibencil)-4-amino-piperidina diclorhidrato, p. de f. 257-259°C;
- 1(m-clorobencil)-4-amino-piperidina diclorhidrato, p. de f. 275-276°C;
5. 1(p-clorobencil)-4-amino-piperidina diclorhidrato, p. de f. 308-310°C;
- 1-cinamil-4-amino-piperidina, p. de eb. 106-108°C / 0,04 mm;
- 1-piperonil-4-amino-piperidina, p. de f. 52-53°C;
- 1-(2'-tenil)-4-amino-piperidina diclorhidrato, p. de f. 259-261°C;
10. 1(0-clorobencil)-4-amino-piperidina diclorhidrato, p. de f. 248-250°C;
- 1(3',4'-diclorobencil)-4-amino-piperidina diclorhidrato, p. de f. 288-291°C;
15. 1(0-metoxibencil)-4-amino-piperidina diclorhidrato, p. de f. 224-225°C;
- 1(difenil-metil)-4-amino-piperidina, p. de f. 88-92°C;
- 1(3'4'-dimetoxibencil)-4-amino-piperidina diclorhidrato, p. de f. 229-231°C;
20. 1(3',4',5'-trimetoxibencil)-4-amino-piperidina, p. de f. 42-45°C;
- 1(sec-fenetil)-4-amino-piperidina diclorhidrato, p. de f. 275-277°C; y
- 1(2'-metoxi-5'-clorobencil)-4-amino-piperidina diclorhidrato, p. de f. 255-59°C;
- 25.

EJEMPLO 7

N-[4'-(1'-bencil piperidil)]-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzamida

(a) A una disolución de 8,04 gr de ácido 2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzoico y 7,5 gr de 1-bencil-4-amino-piperi-

- dina en 100 ml de piridina anhidra se añaden 3,4 gr de tetracloruro de silicio a temperatura ambiente. Después se calienta a ebullición con reflujo durante 3 horas y la piridina se elimina por destilación a vacío. El residuo se trata con una
5. mezcla de agua-cloroformo, se agita enérgicamente, se separa el residuo insoluble, y se decanta. La fase acuosa se lleva a pH alcalino fuerte con disolución de carbonato sódico y el producto precipitado se extrae con cloroformo. La disolución clorofórmica se deshidrata y se destila a sequedad obteniéndose 12,0 gr de N[4'-(1'-bencil)piperidil]-2-metoxi-4-amino-
10. -5-clorobenzamida. P. de F. 193-195°C.
- (b) A una disolución de 4,0 gr de ácido 2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzoico en 100 ml de cloruro de metileno se añaden a temperatura ambiente 4,1 gr de N,N'-díciclohexilcarbodiimida. Después de unos minutos de agitación se añaden 3,8
15. gr de 1-bencil-4-amino-piperidina y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante una noche. El producto insoluble (N,N'-díciclohexilurea) se separa por filtración y el filtrado se lava con agua, se deshidrata y se destila a sequedad. El residuo obtenido se recrystaliza de metanol obteniéndose
20. 6,0 gr de N[4'-(1'-bencil) piperidil]-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzamida. P. de F. 194-195°C.
- (c) A una disolución de 4,90 gr de ac. 2-metoxi-4-acetamido-5-cloro-benzoico en 80 ml de piridina se añaden con enfriamiento 13 ml de cloruro de bencenosulfonilo. A continuación se añaden 1,9 gr de 1-bencil-4-amino-piperidina y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante una hora.
25. Se vierte sobre agua y hielo, se extrae el producto con cloroformo y la disolución orgánica se lava con agua. Se deshidrata,

se destila a sequedad y se recristaliza con metanol dando 3,5 gr de N[4'-(1'-bencil) piperidil]-2-metoxi-4-acetamido-5-cloro-benzamida P. de f. 134-135°C.

- Este producto se calienta a ebullición con reflujo
5. durante 90 minutos con 17 ml. de agua y 5,2 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se enfría, se alcaliniza con NaOH y se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se deshidratan y se destilan a sequedad obteniéndose el producto final que se recristaliza con metanol: 1,5 gr., p. de f. 193-195°C.
10. (d) A una mezcla de 2,5 gr de N-etil-5-fenilisoxazolio-3'-sulfonato (Reactivo de Woodward) en 25 ml de acetonitrilo anhidro se añade, poco a poco y manteniendo la temperatura a -5-0°C, una disolución de 2,5 gr de ácido 2-metoxi-4-acetamido-5-cloro-benzoico, 40 ml de tetrahidrofurano anhidro y 0,75 ml de trietilamina. Finalizada la adición se mantiene la agitación a 0°C durante una hora, y a temperatura ambiente durante 1 hora más. Se enfría de nuevo a -5-0°C y se añade una disolución de 2 gr de 1-bencil-4-amino-piperidina en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se agita a 0°C una hora, a temperatura ambiente <sup>2</sup>/3 horas y se destila a sequedad con vacío. Se añaden 40 ml de agua, se alcaliniza con disolución de hidróxido sódico y se extrae con cloroformo, se deshidrata y se destila a sequedad obteniéndose un residuo que se recristaliza con metanol obteniéndose N-[4'-(1'-bencil)piperidil]-2-metoxi-4-acetamido-5-cloro-benzamida. P. de f. 134-135°C.
20. Este compuesto se desacetila por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 7 (c) dando el compuesto deseado, p. de f. 193-195°C.
- 25.

EJEMPLO 8

N-[4'-(1'-bencil piperidil)]-2-metoxi-4-O-(1"-piperidil)  
acetamido-5-cloro-benzamida diclorhidrato

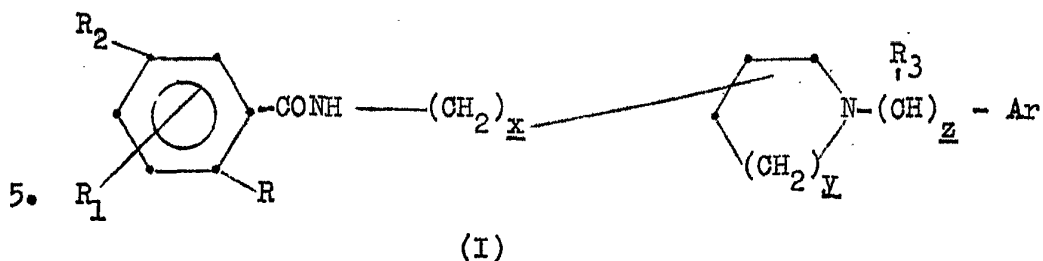
- Se calienta a ebullición con reflujo durante 12 ho-  
5. ras una mezcla de 11 gr (0,0244 moles) de N-(4'-(1'-bencil)  
piperidil]-2-metoxi-4-(O-cloroacetamido)-5-cloro-benzamida  
y 5,07 ml (0,0512 moles) de piperidina en 50 ml de benceno  
anhidro. Al final de la reacción se filtra el producto y se  
lava varias veces con benceno. La disolución bencénica se la-  
10. va con agua, se decolora, se seca y se concentra a baja tem-  
peratura para dar un producto pastoso. Se disuelve una mezcla  
caliente de éter-éter de petróleo y se deja cristalizar ob-  
teniéndose un sólido blanco p. de f. 135-137°C. Este producto  
se transforma en diclorhidrato de la forma habitual y se cris-  
15. taliza de acetona-etanol obteniéndose 11 gr de producto p. de  
f. 241-243°C.

= . =

REIVINDICACIONES

- Descrito el objeto del presente invento, se decla-  
20. ran nuevas y de propia invención las siguientes reivindica-  
ciones, con prioridad de la solicitud de patentes inglesas  
nº 12572/74 del 21 de Marzo de 1974 y nº 35402/74 del 12 de  
Agosto de 1974.

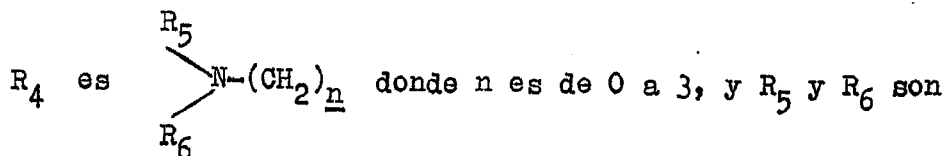
- 1.- Procedimiento para la preparación de amidas aro-  
25. máticas de compuestos heterocíclicos de estructura general  
(I)
-



siendo:

10. R = grupo: alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) inferior o alquenoxi inferior (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);
15. R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que pueden ser distintos entre sí, son grupos hidrógeno, halógeno, sulfonamido, amino, alquil- o dialquilamino inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil-sulfonilo, alquil-sulfonamido o acilamino, estando el radical R<sub>1</sub> sustituido en la posición 3 ó 4 del anillo aromático;
- R<sub>3</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo inferior o arilo; Ar es arilo, arilo o un heterociclo aromático sencillo;
20.  $\underline{x}$  es cero o uno;  $\underline{y}$  es 2 ó 3;  $\underline{z}$  es un número de 1 a 6;

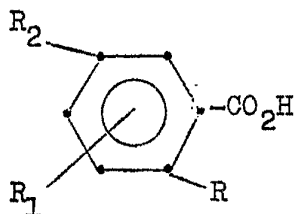
25. el grupo acilamino, presente como radical R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> o ambos a la vez, está representado por la fórmula R<sub>4</sub>CONH donde R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, halogenealquil mono-, di- o trisustituido, o un amino- o aminoalquil sustituido, así



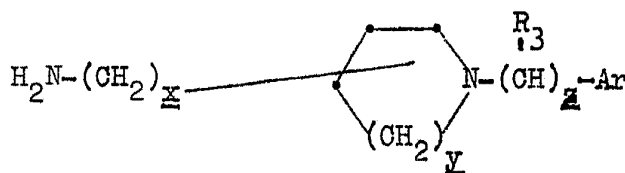
hidrógeno, alquilo inferior ( $C_1-C_6$ ), aril alquilo o juntos con el átomo de nitrógeno pueden formar un anillo de 5, 6 ó 7 eslabones, el cual puede contener o no, un heteroátomo adicional; cada uno de los grupos arilo, arilo o heterociclo

5. aromático sencillo representado por el radical  $R_3$  ó Ar puede estar sustituido con 1 a 3 grupos iguales o distintos seleccionados entre los siguientes; alcoxi  $C_1-C_6$ , hidroxilo, amino, amino mono- o dialquil sustituido, nitro, halógeno (fluor, cloro o bromo), trifluorometil, alquilo  $C_1-C_6$  de cadena lineal o ramificada, o sulfonamido; los grupos heterociclos aromáticos sencillos del radical Ar pueden contener uno o más heteroátomos, como tiofeno, piridina o pirimidina; caracterizado porque reacciona el ácido benzoico sustituido (II) con una amina N-heterocíclica de estructura (III)
- 10.

15.



(II)



(III)

20.

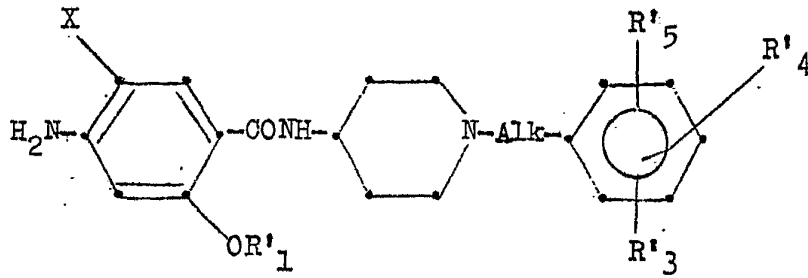
(donde R,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , Ar,  $x$   $y$   $z$  son lo que se ha definido anteriormente) en el seno de un disolvente inerte anhidro y en presencia de un agente deshidratante, entendiéndose como tal, todos aquellos reactivos que de una forma directa o indirecta son capaces de producir la eliminación de una molécula de agua entre los compuestos (II) y (III) para dar las amidas aromáticas de estructura (I).

25.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1 carac-

- terizado porque se usan como agentes deshidratantes, el tetracloruro de silicio, haluros de mono- di- o tri-alquilsililo, tetracloruro de titanio, diolohexilcarbodiimida, cloruro de tionilo, trióxido de azufre en dimetilsulfóxido,
5. cloruro de toluen-sulfonilo, acetona dimetil-cetal, un agente deshidratante de estructura polímera o 3'-sulfonato de N-etil-5-fenilisoxazolio (reactivo de Woodward), efectuándose la reacción en el seno de un disolvente como hidrocarburos halogenados o aromáticos, piridina, alquil cetonas inferiores,
10. ésteres inferiores, éteres inferiores o éteres cíclicos a temperaturas comprendidas entre la ambiente y el punto de ebullición del disolvente usado.

- 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque cuando en las amidas aromáticas (I) los
15. radicales  $R_1$  o  $R_2$  son grupos amino, la reacción se efectúa partiendo del correspondiente ácido benzoico (II) acilaminado, es decir, con  $R_1$  o  $R_2$  igual a  $R_4$ -CONH siendo  $R_4$  un alquilo inferior, trifluorometilo,  $\alpha$ -halógeno-alquilo, ftalilo; y una vez efectuada la condensación en las condiciones citadas, se
20. obtiene el compuesto (I) con  $R_1$  o  $R_2$  igual a  $R_4$ -CONH, el cual se somete a hidrólisis en medio ácido o básico a temperaturas entre ambiente y 100°C. De esta forma se obtienen las amidas aromáticas (I) con  $R_1$  o  $R_2$  igual a amino y los compuestos de estructura general (I-A) comprendidos en la estructura general de las amidas aromáticas (I):
- 25.
-



5.

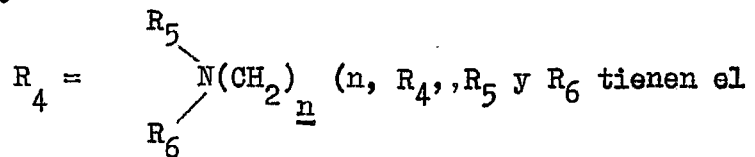
(I-A)

donde:

10. X es cloro o bromo;  
 R'<sub>1</sub> es alquilo inferior o alquenilo inferior;  
 Alk es un alquilo o alquenilo de cadena lineal o ramificada conteniendo hasta 6 átomos de carbono; y  
 R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub> y R'<sub>5</sub> que pueden ser distintos entre sí, son seleccionados entre hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, hidroxilo, nitro, amino, mono- o dialquilamino, trifluoro- alquilo, o dos de ellos forman juntos un grupo metileno dioxo,
- 15.

4.- Procedimiento de preparación según las reivindicaciones 1 a 3 porque cuando en la estructura (I), R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es R<sub>4</sub>CONH siendo

20.



25.

significado citado anteriormente) dichas amidas aromáticas (I) se preparan por reacción del correspondiente derivado haloacilado (R<sub>4</sub> es igual a halógeno-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>) con la amina apropiada en un disolvente inerte como un hidrocarburo aromático o alifático, hidrocarburo clorado, éter alifático o cicloalifático y a temperatura entre la ambiente y 100°C.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4,

- caracterizado porque los ácidos 4-amino-5-halo-2-alcóxi benzoicos usados como producto de partida se preparan a partir del ácido 4-acetamido salicílico por alquilación y esterificación respectivamente del 2-hidroxilo y del grupo ácido, por
5. tratamiento con un haluro o sulfato de alquilo inferior en un disolvente inerte como alquil-cetona inferior o éster alquílico inferior en presencia de una base inorgánica como carbonato potásico; después el producto se halogena en la posición 5 del núcleo benzoénico con un halógeno como cloro o bromo, en
10. un disolvente como ácido acético y en presencia de un haluro de metal pesado como cloruro de hierro, admitiéndose la utilización de otros agentes halogenantes como dicloruro de yodo-benceno; el correspondiente ácido libre se prepara por hidrólisis básica en disolución acuosa o hidroalcohólica.
15. 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque las 4-amino-1-arylalquil piperidinas que se usan como productos de partida, se preparan por reducción de las correspondientes 1-aryl-alquil piperidona-oximas con hidruros de aluminio y un metal alcalino, o metales alcalinos y un disolvente alcohólico.
20. 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque las 1-aryl-alquil-4-piperidona-oximas se preparan por reacción de la correspondiente piperidona con clorhidrato de hidroxilamina en disolución hidro-alcohólica; las 1-aryl-alquil-4-piperidonas preparadas por procedimientos
25. habituales o a partir del clorhidrato de 4-piperidona el cual, se transforma en etilen-cetal con etilen-glicol que reacciona con un haluro de ácido arílico o arilalquílico para dar un 1-aroil o 1-aryl-alcoil piperidona-etilen-cetal, que se

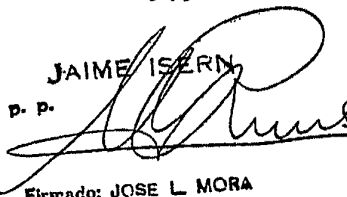
reduce con hidruro de litio y aluminio para dar el correspondiente 1-arilalquil piperidona-etilen-cetal y se hidroliza en medio ácido para dar la 1-arilalquil-4-piperidona.

- 8.- Procedimiento para la preparación de amidas aromáticas de compuestos heterocíclicos.
- 5.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 18 Marzo 1975

P.a.

JAIME ISERN  
P. P.  
  
Firmado: JOSE L. MORA

mpc.