

435756

CONCEDIDA

25 NOV. 1976

PATENTE
DE
INVENCION

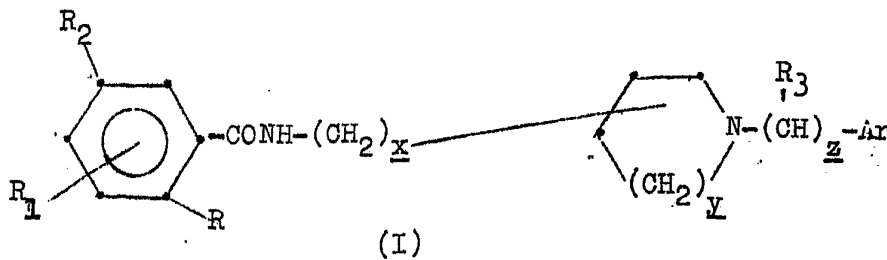
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS AROMATICAS DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS", a favor de la firma española ANTONIO GALLARDO, S.A., residente en BARCELONA, Cardener, 68-74.

Int. Cl. C07D

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. En la cual:

- R es un grupo alcoxi (C_1-C_6) inferior o alquenoxi inferior (C_2-C_6);
- 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;
- R_3 es hidrógeno, un grupo alquilo inferior o arilo;
10. Ar es arilo, aroilo o un heterociclo aromático sencillo;
- \underline{x} es cero o uno;
- \underline{y} es 2 ó 3;
- \underline{z} es un número de 1 a 6.
15. 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 $\begin{matrix} R_5 \\ \diagdown \\ N-(CH_2)_{\underline{n}} \\ \diagup \\ R_6 \end{matrix}$ 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.
25. 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 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
5. uno o más heteroátomos, como tiofeno, piridina o pirimidina.

- 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,
10. butoxi, pentoxi y hexoxi. Los ejemplos de grupos alquenoxi C_2-C_6 son viniloxi, preponoxi, butenoxi, pentenoxi y hexonoxi. 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
15. 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.

- El radical R_1 está preferentemente en la posición 4 del anillo aromático. Los correspondientes compuestos en
20. 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.

- Los radicales R_1 y R_2 son preferentemente distintos, preparándose siempre los compuestos de forma análoga.
25. 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 (metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo); alquilsulfonamido (metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilsulfonamido o butilsulfonamido); o acilamino (formamido, acetamido, propionamido, butiramido, pentanoamido o hexanoamido), que 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 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 fonilo 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, de los cuales se describen ejemplos más adelante.

- El radical Ar es arilo (fenilo) arilo (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 ejemplos. Los compuestos en los cuales x tiene el significa-

do 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.

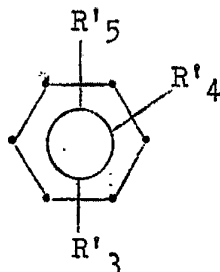
Un grupo preferido de compuestos a cuyo procedimiento de preparación se refiere la presente patente de invención, incluye las benzamidas N-aril-alkil-piperidil sustituidas, las cuales corresponden a la fórmula general (I), en donde:

- 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.

= 6 =

R_3
 $(CH)_z$ es un resto alquilo o alqueniilo de cadena lineal o ramificada conteniendo hasta 6 átomos de carbono; y Ar es un arilo sustituido de fórmula

5.

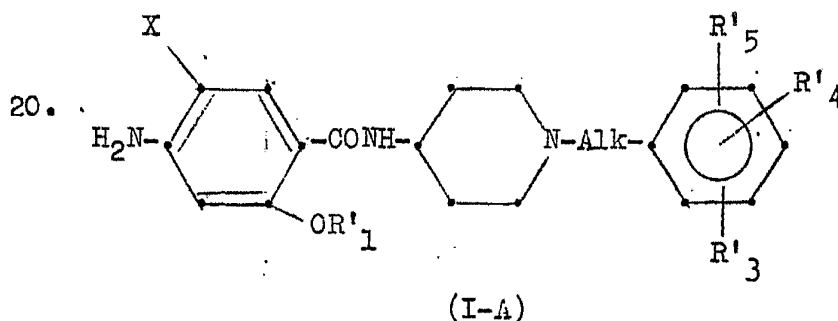


10.

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, trifluoro- alquilo, o dos de ellos forman juntos un grupo metileno dioxo.

15.

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



Donde:

25.

X es cloro o bromo,

R'_1 es alquilo inferior o alqueniilo inferior;

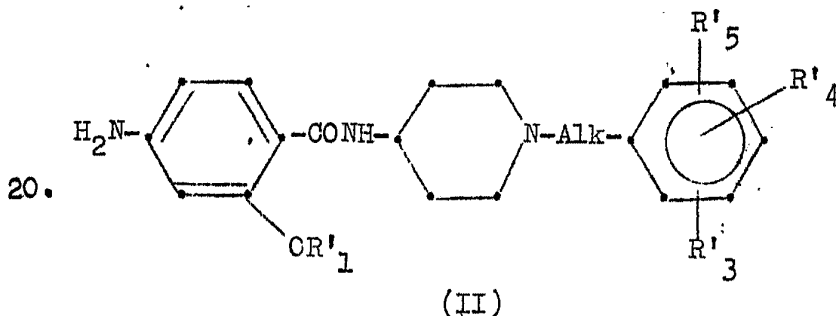
Alk es un alquilo o alqueniilo de cadena lineal o ramificada conteniendo hasta 6 átomos de carbono; y

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 benzemidas y derivados de las mismas. Estos compuestos preferidos incluyen el compuesto N-[4'-(1'-bencil)-piperidil]-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzemida (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,

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.

El procedimiento a que se refiere la presente patente de invención consiste en la reacción de las N-[4'-(1'-arilalquil) piperidil]-4-amino-2-alcoxi benzemidas de estructura (II)



con un halógeno (cloro o bromo), siendo R'1, R'3, R'4, R'5 y Alk, lo que se ha definido anteriormente.

La reacción se efectúa en el seno de un disolvente como ácido acético y en presencia de un haluro de metal pesado como cloruro férrico que actúa como catalizador. Una vez disuelto el compuesto II en el disolvente, se añade una

- disolución de cloro en el mismo disolvente, si se trata de bromo se añade en forma líquida, manteniendo la temperatura entre 5 y 50°C y en presencia de una pequeña cantidad de cloruro férrico o cloruro de aluminio. Una vez finalizada
5. la reacción se vierte la mezcla sobre agua, se neutraliza y se recoge el sólido insoluble.

- Otro agente halogenante que se utiliza es el dicloruro de iodobenceno a una temperatura entre -20 y 40°C y como disolventes acetona, tetrahidrofurano, piridina o
10. cloroformo.

- Este procedimiento requiere algunas veces que el grupo $-NH_2$ en la estructura (II) esté protegido previamente, por lo que en este caso se parte del compuesto (II) N-acilado, es decir, con un grupo $R_4-CO-NH$ en vez del NH_2 , siendo
15. R_4 igual a alquilo inferior, trifluoro-metilo, O -halógeno-alquilo, ftalilo. Una vez finalizada la reacción de halogenación y aislado el producto, se hidroliza en medio ácido o básico a una temperatura entre ambiente y 100°C. De esta forma se elimina el radical acilo R_4-CO- y se obtiene el
20. compuesto (I-A)

EJEMPLO 1

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

- Se disuelven 7,62 gr. (0,02 mol) de N-[4'-(1'-bencil)-piperidil]-2-metoxi-4-acetamido-benzamida en 50 ml. de ácido acético y se le añade una punta de espátula de cloruro férrico. A esta disolución se añade lentamente una disolución conteniendo 1,6 gr. de cloro en 20 ml. de ácido acé-
- 25.

tico manteniendo la temperatura entre 15 y 20°C. Una vez finalizada la adición se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre 200 ml. de agua-hielo, se alcaliniza con hidróxido sódico y se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan con agua, se deshidratan y se destilan a sequedad obteniéndose un sólido que se disgrega con éter etílico: 7,5 gr., p. de f. 134-135°C.

EJEMPLO 2

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

Se calienta a ebullición con reflujo durante 90 minutos una disolución de 7,9 gr. (0,019 moles) de N-[4'-(1'-bencil)-piperidil]-2-metoxi-4-acetamido-5-cloro-benzamida en 20 ml. de agua y 6 ml. de ácido clorhídrico concen-

15. trado. Se enfría, se diluye con agua, se alcaliniza con hidróxido sódico y se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se deshidratan, se destilan a sequedad y se obtiene un residuo que se recristaliza con metanol dando 3 gr. con p. de f. 193-195°C.

EJEMPLO 3

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

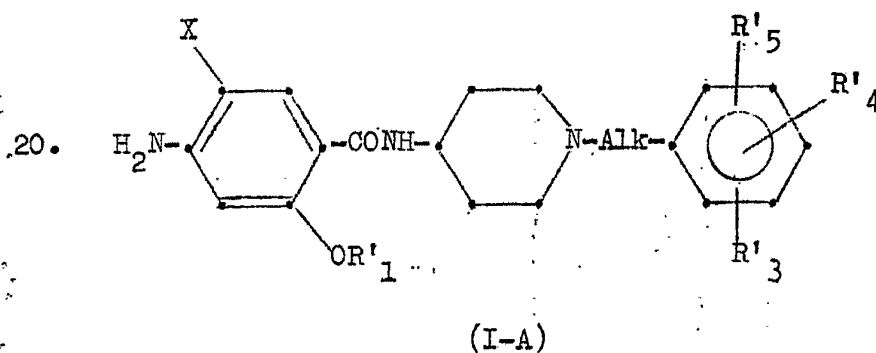
25. Una disolución de 6,78 gr. de N-[4'-(1'-bencil)-piperidil]-2-metoxi-4-amino-benzamida (0,02 moles) en 80 ml. de cloroformo y 1,62 gr. de piridina, se enfría a 0°C y se añade manteniendo esta temperatura 5,5 gr. de dicloruro de iodobenceno (0,02 mol). Finalizada la adición se

- continúa la agitación a 0° durante 12 horas y la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se lava varias veces con disolución acuosa de bicarbonato sódico. Se deshidrata y se destila a sequedad obteniéndose un residuo que se disgrega con éter etílico. Se recrystaliza con metanol obteniéndose 4,8 gr., p. de f. 193-195°C.

REIVINDICACIONES

10. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes inglesas n° 12572/74 del 21 de Marzo de 1974 y n° 35402/74 del 12 de Agosto de 1974.

15. 1.- Procedimiento para la preparación de amidas aromáticas de compuestos heterociclos de estructura general (I-A):



- 25.

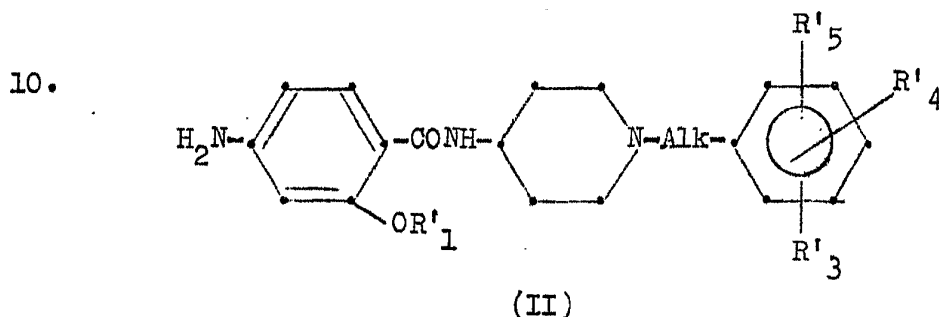
donde

- X es cloro o bromo;
R'₁ es alquilo inferior o alquonilo inferior;
Alk es un alquilo o alquonilo de cadena lineal o ramificada conteniendo hasta 6 átomos de carbono; y

R'_3 , R'_4 y R'_5 que pueden ser distintos entre sí, son seleccionados entre hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, hidroxil, nitro, amino, mono- o dialquilamino, trifluoro- alquilo, o dos de ellos

5. forman juntos un grupo metileno dioxi.

caracterizado porque se efectúa la reacción entre las N-[4'-(1'-arilalquil) piperidil]-4-amino-2-alcoxi benzamidas de estructura (II):



15. siendo R'_1 , R'_3 , R'_4 , R'_5 y Alk lo que se ha definido anteriormente, con un halógeno (cloro o bromo) en el seno de un disolvente como ácido acético y en presencia de un haluro de metal pesado como cloruro férrico o cloruro de aluminio

20. y a una temperatura comprendida entre 5 y 50°C; y una vez finalizada la reacción, la mezcla se vierte sobre agua, se alcaliniza y se separa el producto insoluble.

25. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque se utiliza como agente halogenante el dicloruro de iodobenceno a una temperatura de -20 a 40°C y como disolventes acetona, tetrahidrofurano, piridina o cloroformo.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado porque se requiere algunas veces asimismo, que

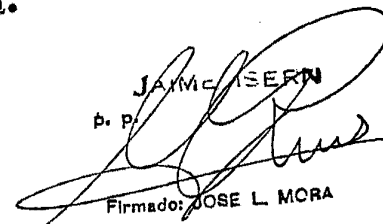
el grupo $-NH_2$ de la estructura (II) esté protegido previamente, por lo que en este caso se parte del compuesto (II) N-acilado, es decir, con un grupo $R_4-CO-NH$ en vez del NH_2 , siendo R_4 igual a alquilo inferior, trifluoro-metilo,

5. α -halógeno-alquilo, ftalilo; y una vez finalizada la reacción de halogonación y aislado el producto, se hidróliza en medio ácido o básico a una temperatura entre ambiente y $100^\circ C$; de esta forma se elimina el radical acilo R_4-CO- y se obtiene el compuesto (I-A).
10. 4.- Procedimiento para la preparación de amidas aromáticas de compuestos heterocíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

15. Madrid, a 16 Marzo 1975

p.a.

JAN 16 1975
P. P.

Firmado: JOSE L. MORA

mpc.