

Int. Cl. C07D

CONCEDIDA

25 NOV. 1976

PATENTE DE INVENCION

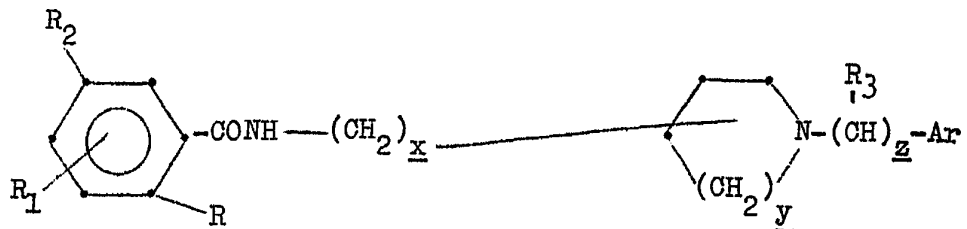
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS AROMATICAS DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS", a favor de la firma española ANTONIO GALLARDO, S.A., residente en BARCELONA, Cardoner, 68-74.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5.



(I)

10. En la cual:

- R es un grupo alcoxi (C₁-C₆) inferior o alquenoxi inferior (C₂-C₆);
5. R₁ y R₂, que pueden ser distintos entre sí; son grupos hidrógeno, halógeno, sulfonamido, amino, alquil- o dialquilamino inferior (C₁-C₆), alquil-sulfonilo, alquil-sulfonamido o acilamino, estando el radical R₁ sustituido en la posición 3 ó 4 del anillo aromático;
10. R₃ 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;
- z es un número de 1 a 6.
15. El grupo acilamino puede estar presente como radical R₁ o R₂ o ambos a la vez, o representado por la fórmula: R₄CONH donde R₄ es hidrógeno, alquilo inferior, halogenalquil mono-, di- o trisustituido, o un amino- o aminoalquil sustituido, así,
20. R₄ es $\begin{matrix} R_5 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_6 \end{matrix} - (CH_2)_n$ donde n es de 0 a 3, y R₅ y R₆ son hidrógeno, alquilo inferior (C₁-C₆), 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 R₃ ó Ar puede estar sustituido con 1 a 3 grupos iguales o distintos seleccionados entre los siguientes: alcoxi C₁-C₆, 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 hetrociclos 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 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.
- 10.
- 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; alquilo 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);
- 25.

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

5. 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.
- 10.

El radical R_3 es hidrógeno, alquilo inferior (metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo), o arilo

15. (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, 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.

25. 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 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.

10. 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.

15. 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);

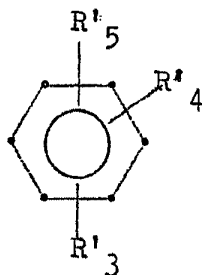
20. R es un alcoxi inferior o alquenoxi inferior;

x es 0;

y es 2.

25. $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ (CH)_z \end{matrix}$ es un resto alquilo o alquenilo de cadena lineal o ramificada conteniendo hasta 6 átomos de carbono; y Ar es un arilo sustituido de fórmula

5.

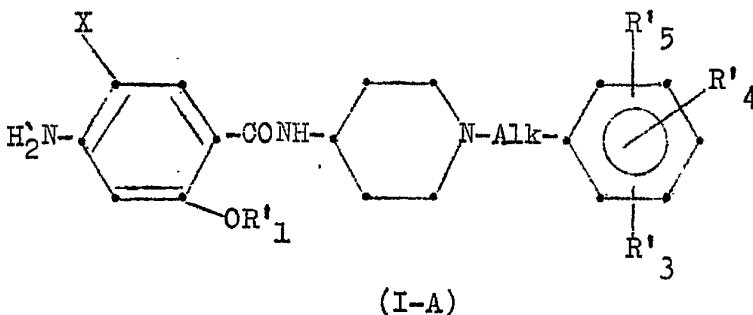


10.

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, 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) en la forma de N-óxidos.

15.



Donde:

20.

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

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

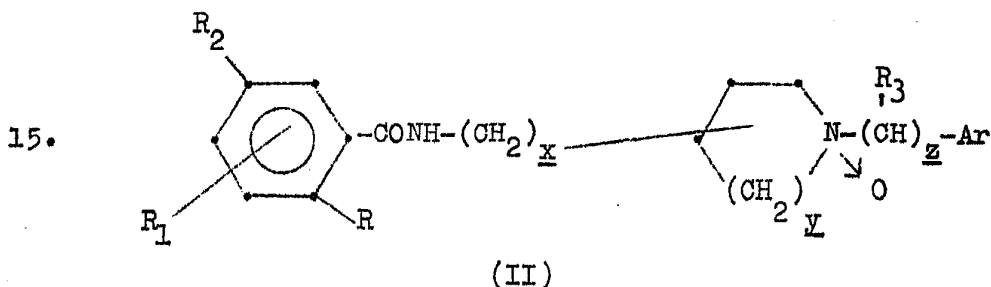
25.

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-anisemida), 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 consiste en la reacción de las amidas aromáticas de estructura (I) con un agente oxidante para dar los N-óxidos de estructura (II)



siendo R, R₁, R₂, R₃, x y z como se describe anteriormente.

20. La reacción se efectua utilizando como agentes oxidantes peróxidos orgánicos o agua oxigenada y un ácido orgánico, como fórmico o acético. La temperatura de reacción es de 40-100°C y el disolvente usado normalmente es el ácido acético.

25. En el caso de los compuestos I con un grupo amino libre, es decir, cuando R₁ ó R₂ es igual a NH₂, requiere algunas veces tener dicho grupo amino protegido para efectuar la reacción entre el derivado (I) y el agente oxidante. En este caso se parte del correspondiente derivado acilado, es decir, con R₁ ó R₂ igual a R₄CONH siendo R₄ un alquilo inferior,

trifluoro-metilo, α -halógeno-alquilo, ftalilo. Una vez efectuada la reacción de oxidación, el producto obtenido se somete a hidrólisis ácida o alcalina a temperaturas comprendidas entre ambiente y 100°C. De esta forma se obtiene los compuestos (II) con R₁ ó R₂ igual a NH₂.

5.

A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos.

EJEMPLO 1

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

10.

A una disolución de 5,4 gr. (0,013 moles) de N-[4'-(1'-bencil)-piperidil]-2-metoxi-4-acetamido-5-cloro-benzamida en 25 ml. de ácido acético, se añaden 3,3 ml. de agua oxigenada del 30% y se calienta a 70-80°C durante 12 horas. Se destila hasta sequedad, el residuo se disuelve en agua, se filtra y se alcaliniza con hidróxido sódico. Se extrae con cloroformo, se deshidrata y se destila a sequedad obteniéndose el producto que se disgrega con éter y se recristaliza con acetona-agua: 3,5 gr., p. de f. 212-214°C.

15.

EJEMPLO 2

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

20.

Se calienta a ebullición con reflujo durante 90 minutos una mezcla de 3,5 gr. de N-[4'-(1'-bencil)-piperidil]-2-metoxi-4-acetamido-5-cloro-benzamida-N'-óxido, 8 ml. de agua y 2 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Se diluye con agua, se alcaliniza con hidróxido sódico y el sólido precipitado se recoge por filtración y se recristaliza de agua-metanol. Se obtienen 2,5 gr., p. de f. 202-206°C.

25.

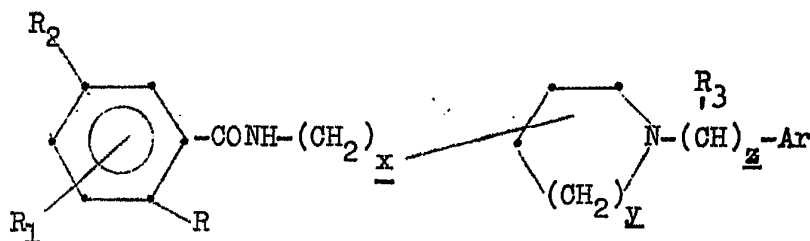
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, 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.

5.

1.- Procedimiento para la preparación de amidas aromáticas de compuestos heterocíclicos de estructura general (I) en la forma de N-óxidos

10.



15.

(I)

siendo:

R = un grupo alcoxi (C₁-C₆) inferior o alquenoxi inferior (C₂-C₆);

20.

R₁ y R₂, que pueden ser distintos entre sí, son grupos hidrógeno, halógeno, sulfonamido, amino, alquil- o dialquilamino inferior (C₁-C₆), alquil-sulfonilo, alquil-sulfonamido o acilamino, estando el radical R₁ sustituido en la posición 3 ó 4 del anillo aromático;

25.

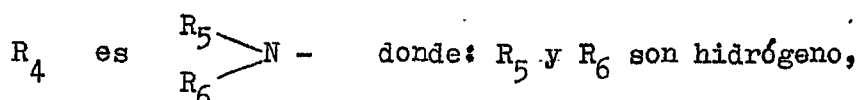
R₃ es hidrógeno, un grupo alquilo inferior o arilo; Ar es arilo, aroilo o un heterociclo aromático sencillo;

x es cero o uno;

y es 2 ó 3;

z es un número de 1 a 6;

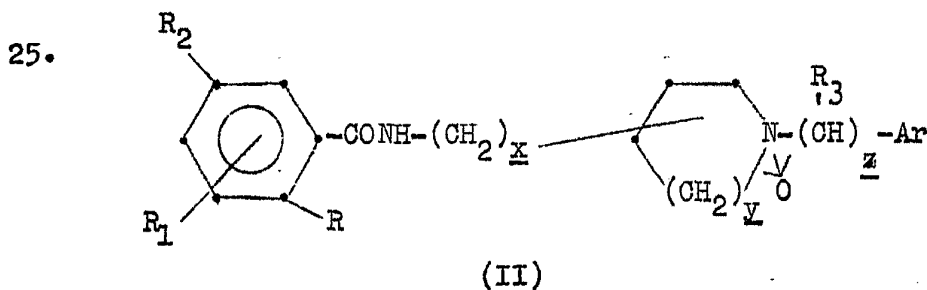
el grupo acilamino, puede estar presente como radical R_1 o R_2 o ambos a la vez, o representado por la fórmula $R_4\text{CONH}$ donde R_4 es hidrógeno, alquilo inferior, halogenalquil mono-, di- o trisustituído, o un amino- o amino-alquil sustituido, así



10. 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, 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

15. entre los siguientes; alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, amino mono- o dialquil sustituido, nitro, halógeno (flour, 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,

20. como tiofeno; caracterizado porque se efectúa la reacción entre las amidas aromáticas de estructura general (I) con un agente oxidante para dar los N-óxidos de estructura (II)



siendo, R_1, R_2, R_3, X, Y, Z lo que se ha definido anteriormente, utilizando como agentes oxidantes peróxidos orgánicos o agua oxigenada, y un ácido orgánico como fórmico o acético, a una temperatura de 40 - 100°C y utilizando como disolvente ácido acético.

5.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el caso de los compuestos II con un grupo amino libre, es decir, cuando R_1 ó R_2 es igual a NH_2 , se requiere algunas veces asimismo tener dicho grupo amino protegido, en cuyo caso se parte del correspondiente derivado acilado con R_1 ó R_2 igual a R_4CONH siendo R_4 un alquilo inferior, trifluoro-metilo, α -halógeno-alquilo, ftalilo; una vez efectuada la reacción de oxidación, el producto obtenido se somete a hidrólisis ácida o alcalina a temperaturas comprendidas entre ambiente y 100°C, y se forma así los N-óxidos

10.

(II) con R_1 ó R_2 igual a NH_2 .

15.

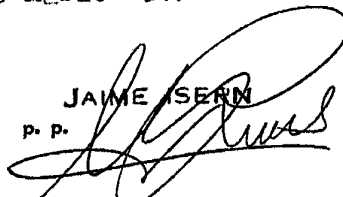
3.- Procedimiento para la preparación de amidas aromáticas de compuestos heterocíclicos.

20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 18 Marzo 1975

P.a.

J A I M E M S E R N
P. P.

Firmado: JOSÉ L. MCRA

mpc.