



435759

Int. Cl.<sup>3</sup> C07D 211/14, 223/04

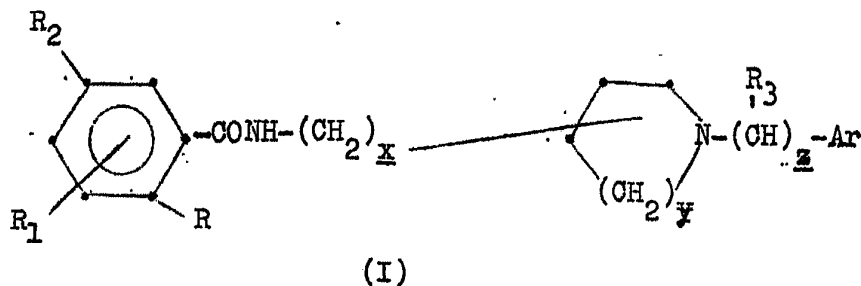
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

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)



10. En la cual:



- 5. R es un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) inferior o alquenoxi inferior (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);
- 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;
- 10. R<sub>3</sub> 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 R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> o ambos a la vez, o representado por la fórmula: R<sub>4</sub>CONH donde R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, halogenalquil mono-, di- o trisustituido, o un amino- o aminoalquil sustituido, así,

- 20. R<sub>4</sub> es  $\begin{matrix} R_5 \\ \diagdown \\ N-(CH_2)_n \\ \diagup \\ R_6 \end{matrix}$  donde n es de 0 a 3, y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son hidrógeno, alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 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<sub>3</sub> ó Ar puede estar sustituido con 1 a 3 grupos iguales o distintos seleccionados entre los siguientes: alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, amino, amino mono- o dialquilo sustituido, nitro, halógeno (flour, cloro o
- 25.

16 MAR 1975

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  $C_2-C_6$  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.

20. 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.

25. 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 (metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo); alquil-

19 MAR. 1972



- sulfonamido (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.
5. 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 (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.
15. 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.
20. 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.
- 25.



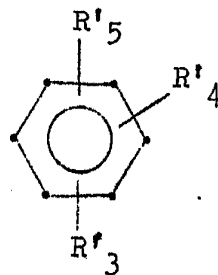
El número  $y$  es 2 ó 3, preferentemente 2. Los compuestos menos preferidos en los cuales  $y$  es 3 se preparan por métodos análogos a los que se describen aquí. Cuando  $y$  tiene el valor preferido 2, el enlace del grupo  $(CH_2)_x$  con el anillo piperidínico está preferentemente en la posición 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.

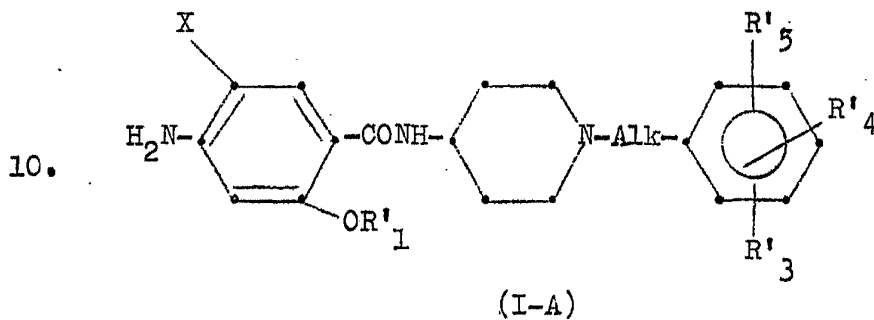
$(CH_2)_z$  es un resto alquilo o alquenilo de cadena lineal o ramificada conteniendo hasta 6 átomos de carbono; y Ar es un arilo sustituido de fórmula



18 MAR 1971

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.

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



donde:

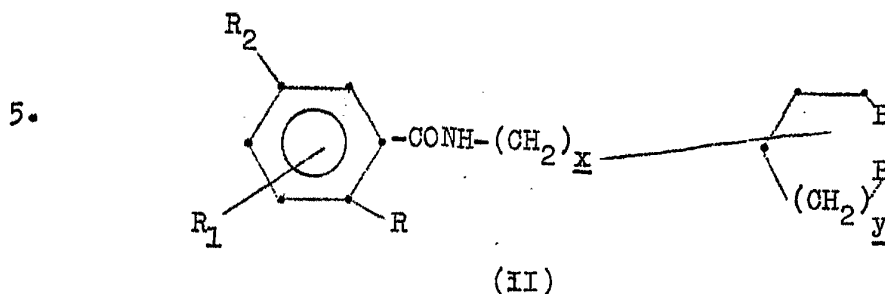
15. X es cloro o bromo;  
 $R'_1$  es alquilo inferior o alqueno inferior;  
 Alk es un alquilo o alqueno de cadena lineal o ramificada conteniendo hasta 6 átomos de carbono; y  
 $R'_3$ ,  $R'_4$  y  $R'_5$  son lo que se ha definido anteriormente.

20. 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)-piperidil)-5-cloro-o-anisamida), al cual se le ha dado el nombre de Cleboprida por la Organización Mundial de la Salud.
- 25.

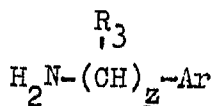
El procedimiento a que se refiere la presente patente de invención consiste en la reacción de la benzamida



N-dihalógeno-alquilada de estructura (II)



10. siendo B un átomo de halógeno y R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, x y y lo que se han definido anteriormente, con una amina de estructura (III)



siendo R<sub>3</sub>, Ar y z lo que se han definido con anterioridad.

15. La reacción se efectúa en el seno de un disolvente como benceno, tolueno, ó acetona a una temperatura comprendida entre 60 y 120°C y en presencia de una base como carbonatos o bicarbonatos sódico o potásico y de un catalizador como ioduro potásico. Una vez finalizada la reacción se separa por filtración el sólido insoluble (sales sódicas o potásicas)

20. quedando en disolución el producto final, junto con una pequeña cantidad de productos de partida sin reaccionar. Por eliminación del disolvente y recristalización del producto bruto, se obtienen las amidas aromáticas de estructura (I).

25. La preparación de los compuestos (I) con un grupo amino libre (es decir, cuando R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es igual a NH<sub>2</sub>) requiere algunas veces tener dicho grupo amino protegido para efectuar la reacción entre la benzamida (II) y la amina (III). En este caso se parte del correspondiente derivado (II) acilado, es decir, con R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> igual a R<sub>4</sub>-CONH siendo R<sub>4</sub> un al-

18 MAR.



= 8 =

- quilo inferior, trifluorometilo,  $\Delta$ -halógeno-alquilo, ftalilo. Una vez efectuada la condensación en las condiciones citadas se obtiene las amidas aromáticas (I) con  $R_1$  o  $R_2$  igual a  $R_4$ -CONH, que por hidrólisis en medio ácido o básico y a temperatura entre ambiente y 100°C nos proporciona los compuestos de estructura (I) con  $R_1$  o  $R_2$  igual a  $NH_2$ .

A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos:

EJEMPLO 1

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

- Una mezcla de 11 gr. de N-[3'-(1',5'-dicloro)-pentil]-2-metoxi-4-acetamido-5-cloro-benzamida (0,029 moles), 3,1 gr. de carbonato sódico, 150 ml de tolueno, 3,1 gr. de bencilamina (0,029 moles) y un cristal de ioduro potásico se calienta a ebullición con reflujo durante 48 horas, al cabo de las cuales se enfría y se filtra. El filtrado se destila a sequedad y el residuo obtenido se recristaliza con metanol obteniéndose 8,4 gr. (70%) de producto final. P. de f. 133-135°C.

EJEMPLO 2

20. N-[4'-(1'-bencil)-piperidil]-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benza-  
mida

- 3,5 gr. de N-[4'-(1'-bencil)-piperidil]-2-metoxi-4-acetamido-5-cloro-benzamida en 17 ml. de agua y 5,2 ml. de ácido clorhídrico concentrado se calientan a ebullición con reflujo durante 90 minutos, al cabo de los cuales se enfría y se diluye con agua. Se alcaliniza con NaOH, se extrae con cloroformo y los extractos clorofórmicos se deshidratan

18 MAR 1955

y se destilan a sequedad obteniéndose el producto final que se recristaliza con metanol: 1,5 gr., p. de f. 193-195°C.

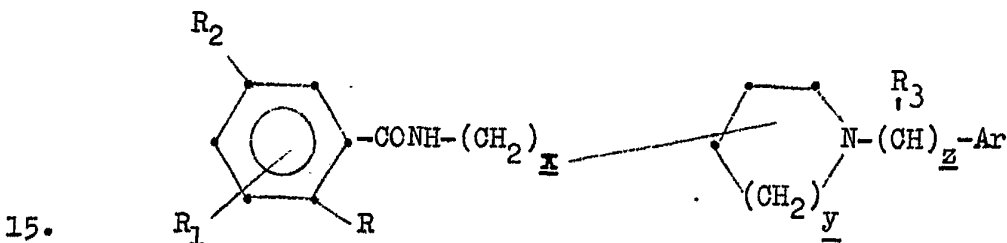
= . =

REIVINDICACIONES

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

1.- Procedimiento para la preparación de amidas aromáticas de compuestos heterocíclicos de estructura general

10. (I)



(I)

siendo:

R = grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) inferior o alquenoxi inferior (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);

20. 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;

25. R<sub>3</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo inferior o arilo; Ar es arilo, aroilo o un heterociclo aromático sencillo;

x es cero o uno;

18 MAR. 1975

= 10 =

$\underline{y}$  es 2 ó 3;

$\underline{z}$  es un número de 1 a 6;

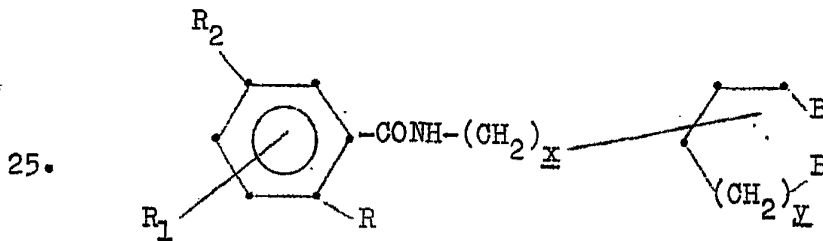
el grupo acilamino, presente como radical  $R_1$  o  $R_2$  o ambos a la vez, está representado por la fórmula  $R_4\text{CONH}$  donde  $R_4$  es

5. hidrógeno, alquilo inferior, halogenealquil mono-, di- o trisustituído, o un amino- o aminoalquil sustituido, así

$R_4$  es  $\begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix} \text{N}-(\text{CH}_2)_n$  donde  $n$  es de 0 a 3, y  $R_5$  y  $R_6$  son

10. 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, aroilo o heterociclo aromático sencillo representado por el radical  $R_3$  ó  $\text{Ar}$  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  $\text{Ar}$  pueden contener uno o

15. más heteroátomos, como tiofeno, piridina, o pirimidina, caracterizado porque reacciona una benzamida N-dihalógeno-alquilado de estructura (II)



(II)

siendo B un átomo de halógeno y R,  $R_1$ ,  $R_2$   $\underline{x}$   $\underline{y}$  lo que se ha definido anteriormente, con una amina de estructura (III)



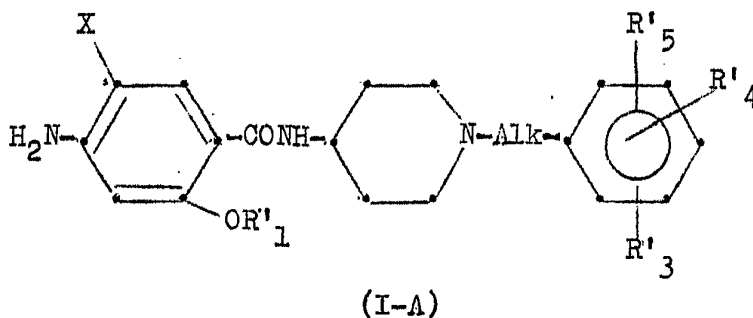
18 MAR. 1973



5. siendo  $\text{R}_3$ , Ar y  $\underline{z}$  lo que se han definido antes; efectuándose la reacción en el seno de un disolvente como benceno, tolueno, o acetona a una temperatura comprendida entre 60 y 120°C, en presencia de una base como carbonatos o bicarbonatos sódico o potásico y de un catalizador como ioduro potásico; una vez finalizada la reacción se separa por filtración el sólido insoluble y de la disolución obtenida se separa el producto final bruto que por cristalización se obtienen las amidas aromáticas de estructura (I).

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque cuando en las amidas aromáticas (I) los radicales  $\text{R}_1$  o  $\text{R}_2$  son grupos amino, la reacción se efectúa partiendo de la correspondiente benzamida (II) acilada, es decir, con  $\text{R}_1$  o  $\text{R}_2$  igual a  $\text{R}_4\text{-CONH}$  siendo  $\text{R}_4$  un alquilo inferior, trifluoro-metilo  $\alpha$ -halógeno-alquilo, ftalilo; y una vez realizada la condensación en las condiciones citadas, se obtiene el compuesto (I) con  $\text{R}_1$  o  $\text{R}_2$  igual a  $\text{R}_4\text{-CONH}$ , el cual se somete a hidrólisis en medio ácido o básico a temperaturas entre ambiente y 100°C, de esta forma se obtiene las amidas aromáticas (I) con  $\text{R}_1$  o  $\text{R}_2$  igual a amino y compuestos de estructura general (I-A) comprendidos en la estructura general de las amidas aromáticas (I):

25.



18 MAR.



donde:

X es cloro o bromo;

R'<sub>1</sub> es alquilo inferior o alquenilo inferior;

5. 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.

10.

3.- 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 18 Marzo 1975

p.a.

JAIMESERN

p. p.

Firmado: JOSE L. MORA

mpc.