

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

10	ES	11	NUMERO	10	A2
21		21	403557		
22		22	FECHA DE PRESENTACION		

20 OCT. 1978

CERTIFICADO DE ADICION

20	PRIORIDADES:	22	FECHA	23	PAIS
21	NUMERO				
	44.649/76		27 Octubre 1.976		Inglaterra

47	FECHA DE PUBLICIDAD	21	CLASIFICACION INTERNACIONAL	21	PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
			C07D/A61K		española nº 435.753 del 18 de Marzo de 1.975

24	TITULO DE LA INVENCIÓN
	"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principan número 435.753 por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS AROMATICAS DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS"

21	SOLICITANTE (ES)
	ANPHAR, S.A.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	C/. Lérida, nº 9 MADRID

22	INVENTOR (ES)
	Dr. Armando VEGA NOVEROLA, Dr. José BOIX IGLESIAS, Dr. R.G.W. SPICKETT, Dr. Jacinto MORAGUES MAURI, Dr. José PRIETO SOTO

23	TITULAR (ES)
	ANPHAR, S.A.

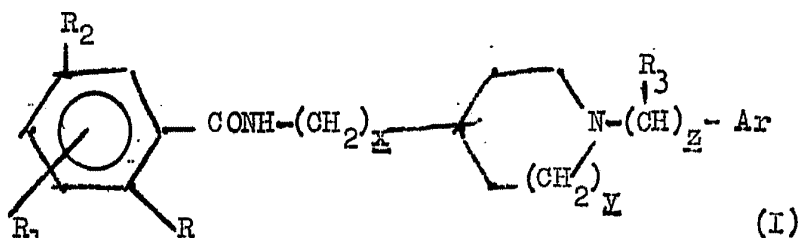
24	REPRESENTANTE
	D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

+

MEMORIA DESCRIPTIVA

En las patentes de Invención españolas nos. 435.753, 435.754, 435.755, 435.756 y 435.757 hemos descrito y reivindicado diferentes procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula general:

5.



10.

en donde R representa un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquenoxi de 2 a 6 átomos de carbono, R_1 y R_2 son iguales o distintos entre si y cada uno representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo sulfonamido, amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino, alquilsulfonilo, alquilsulfonamido o acilamino, estando el radical R_1 en las posiciones 3 ó 4 del grupo fenilo, Ar representa un grupo arilo o aroilo opcionalmente sustituidos, x representa cero o 1, y representa 2 ó 3 y z representa un número desde 1 a 6.

15.

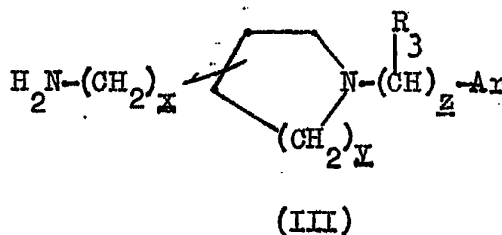
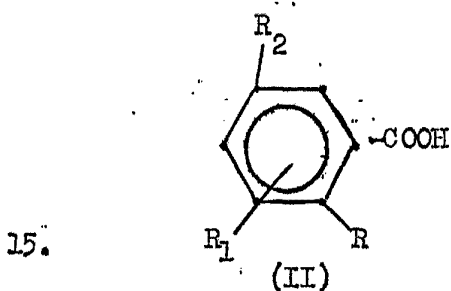
20.

25.

El presente certificado de adición representa una continuación de los trabajos descritos en las citadas patentes españolas, habiéndose preparado nuevos compuestos de fórmula general I que presentan unas propiedades farmacológicas superiores a las descritas en las anteriores patentes. Si bien los compuestos que se describen en el presente certificado de adición se pueden preparar por cada uno de los procedimientos descritos en las citadas patentes españolas Nos. 435.753, 435.754,

435.755, 435.756 y 435.757, resulta más ventajoso el procedimiento descrito en la primera de estas patentes mediante la correspondiente adecuación, y la aplicación de este procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos obtenidos constituye el objeto de la presente patente de adición.

El procedimiento a que se refiere la presente patente de adición consiste en la reacción entre un haluro, anhídrido, anhídrido mixto o éster del ácido benzoico sustituido (II)



donde R, R₁ y R₂ tienen el mismo significado citado anteriormente, con una amina de estructura (III), donde R₃, Ar, x, y, z tienen el mismo significado señalado con anterioridad. La reacción se efectúa en el seno de un disolvente inerte como dioxano, acetona o tetrahidrofurano, y a una temperatura comprendida entre los -20 y 120°C, según la naturaleza del derivado del ácido (II) que se use. Particular interés tiene el caso en que se utiliza como reactivo del ácido (II) un anhídrido mixto en cuyo caso, la temperatura de reacción más apropiada es de -20 a 40°C. El anhídrido mixto se prepara in situ a una temperatura comprendida entre -20 y 20°C por reacción del ácido (II) con un monoéster alquílico del ácido carbónico como clo-

roformiato de etilo, en presencia de una base terciaria como trietilamina o piridina. A esta mezcla de reacción con una temperatura entre -20 y $+20^{\circ}$ se añade la amina (III), con lo que se obtiene el compuesto de estructura (I).

5.

A continuación se describe un ejemplo ilustrativo.

EJEMPLO

N-[1-(m-trifluorometilbencil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida.

10.

A una suspensión de 6'0 g de ácido 2-metoxi-4-amino-5-clorobenzoico en 400 ml. de tetrahidrofurano anhidro se añade una disolución de 4'2 ml. de trietilamina en 28 ml. de tetrahidrofurano. La disolución resultante se enfría a -10°C y después se añade lentamente una disolución de 2'98 ml. de clorformiato de etilo en 25 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita a la misma temperatura durante media hora y se añade una disolución de 8'58 g de 1-(m-trifluorometilbencil)-4-aminopiperidina en 25 ml. de tetrahidrofurano. Después de agitar durante una hora de -10° a -5°C se deja que la temperatura alcance los 20°C y la mezcla se agita a esta temperatura durante una noche. Se destila hasta sequedad y el residuo se disuelve en una mezcla de cloroformo y agua, se alcaliniza con disolución de hidróxido sódico, la fase clorofórmica se decanta y se lava con agua. Se deshidrata con sulfato sódico y se destila a sequedad obteniéndose 9'5 g de N-[1-(m-trifluorometilbencil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, punto de fusión 138° - 140°C (después de recristalizar con acetona/n-hexano). El clor-

15.

20.

25.

hidrato se funde a 219-221°C.

Por un procedimiento similar y utilizando los productos de partida apropiados en cantidades adecuadas, se han preparado los siguientes compuestos:

5. N-[1-(1-feniletil)piperid-4-il]-2-etoxi-4-amino-5-clorobenzamida, punto de fusión del clorhidrato 282-284°C;
N-[1-(2-metoxi-5-clorobencil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, punto de fusión del clorhidrato 200-203°C;
10. N-[1-(β -nartilmetil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, punto de fusión del clorhidrato 220-221°C;
N-[1-(p-metilbencil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, punto de fusión del clorhidrato 234-235°C;
N-[1-(p-bromobencil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida punto de fusión del clorhidrato 242-243°C;
15. N-[1-(p-fluorobencil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, punto de fusión del clorhidrato monohidrato 256-258°C (dec.);
N-[1-(o-metilbencil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, punto de fusión del clorhidrato 186-188°C;
20. N-(1-bencil)piperid-4-il)-2-metoxi-4,5-diaminobenzamida, punto de fusión del clorhidrato monohidrato 244-246°C;
N-[1-(p-nitrobencil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, punto de fusión del clorhidrato 223-225°C;
25. N-[1-(1-feniletil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-bromobenzamida, punto de fusión del clorhidrato 239-241°C;
N-[1-(m-metilbencil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, punto de fusión del clorhidrato 217-219°C;
N-(1-bencil)piperid-4-il)-2-etoxi-4-amino-5-clorobenzami-

- da, punto de fusión del clorhidrato 271-273°C;
N-[1-(1-feniletíl)piperíd-4-il]-2-metoxi-4,5-diaminoben-
zamida, punto de fusión del diolorhidrato monohidrato
246-248°C;
5. N-(1-bencilpiperíd-4-il)-2-metoxi-4-dimetilamino-5-cloro-
benzamida, punto de fusión del fumarato 185-187°C;
Bis{N-[1-(1-feniletíl)piperíd-4-il]-2-metoxi-4-acetamido-
-5-aminobenzamida} fumarato, punto de fusión 165-166°C;
N-(1-bencilpiperíd-4-il)-2-metoxi-4-metilamino-5-cloroben-
10. zamida, punto de fusión del fumarato 221-222°C (dec.);
N-(1-bencilpiperíd-4-il)-2-aliloxi-4-amino-5-clorobenza-
mida, punto de fusión del clorhidrato 223-225°C;
N-(1-p-metilbencilpiperíd-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-
-aminobenzamida, punto de fusión del fumarato 172-174°C
15. (dec.);
N-(1-bencilpiperíd-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-aminoben-
zamida, punto de fusión del fumarato 177-179°C;
N[1-(2-metoxi-5-clorobencil)piperíd-4-il]-2-metoxi-4-ace-
tamido-5-aminobenzamida, punto de fusión del fumarato
20. 182-184°C (dec); y
N-(1-bencilpiperíd-4-il)-2-etoxi-4-metilamino-5-cloroben-
zamida, punto de fusión del fumarato 229-231°C (dec.)

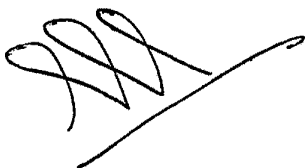
= . =

REIVINDICACIONES

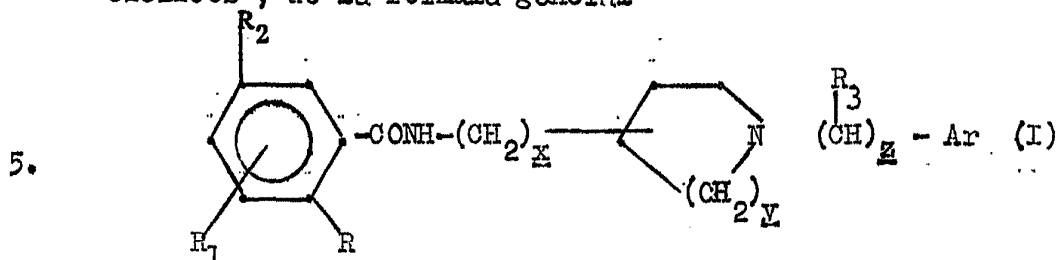
25.

Descrito el objeto de la presente invención se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

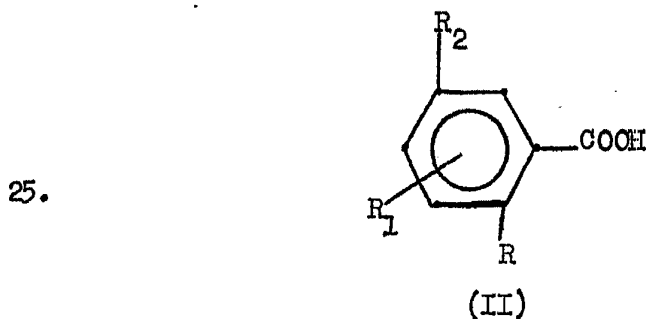
1. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 435.753, por "Procedimiento para



la preparación de amidas aromáticas de compuestos heterocíclicos", de la fórmula general

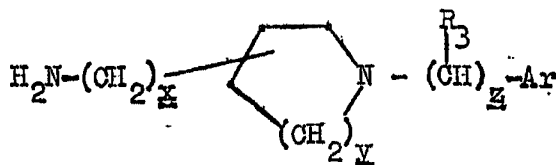


- en donde R representa un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquenoxi de 2 a 6 átomos de carbono,
10. R_1 y R_2 son iguales o distintos entre si y cada uno representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo sulfonamido, amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino, alquilsulfonilo, alquilsulfonamido o acilamino, estando el radical R_1 en las posiciones 3 ó 4 del grupo fenilo, Ar representa un grupo arilo o arilo opcionalmente sustituidos, o un grupo heterocíclico aromático sencillo, x representa cero ó 1, y representa 2 ó 3 y z representa un número desde 1 a 6; caracterizadas porque se efectúa la reacción entre un haluro, anhídrido, anhídrido mixto o éster del ácido benzoico sustituido (II):
- 20.



donde R, R_1 y R_2 tienen el mismo significado citado anteriormente, y una amina de estructura (III):

Handwritten signature



5. donde R_3 , Ar, x , y , z tienen el mismo significado señalado anteriormente, efectuándose la reacción en el seno de un disolvente inerte como dioxano, acetona, tetrahydrofurano a una temperatura comprendida entre los -20 y $120^\circ C$ según la naturaleza del derivado (II) que se use.
10. 2. Mejoras según la reivindicación anterior, caracterizadas porque cuando se utiliza un anhídrido mixto del ácido (II) la temperatura de reacción más apropiada es de -20° a $40^\circ C$ pudiéndose preparar el anhídrido mixto in situ por reacción del ácido (II) con un monoéster alquílico del ácido carbónico a una temperatura entre -20° y $+20^\circ C$ y en presencia de una base terciaria.
15. 3. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 435.753, por "Procedimiento para la preparación de amidas aromáticas de compuestos heterocíclicos".
- 20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 8 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus varas.

Madrid, a 26 OCT. 1977

p.a.

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

Firmado: JOSE F. NIETO