

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

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.

11 NUMERO
12 FECHA DE PRESENTACION
15 enero 1.979

10 A1



ESPAÑA

DIVISIONAL I

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
16765/77	22 abril 1.977	Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	G07D	469.008 de 20.4.1978

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ANILINA.

71 SOLICITANTE (S)

BEECHAM GROUP LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Beecham House, Great West Road, Brentford, Midelesox - Gran Bretaña

72 INVENTOR (ES)

Michael Stewart Hadley, de nacionalidad británica.

73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE

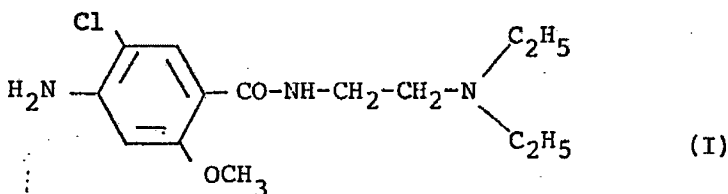
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1

Esta invención se refiere a derivados de anilina que presentan actividad tranquilizante mayor, a composiciones farmacéuticas que los contienen, al procedimiento para su preparación y a intermediarios útiles en ese procedimiento.

5

La metoclopramida, que es un derivado de cloroanilina de fórmula (I):



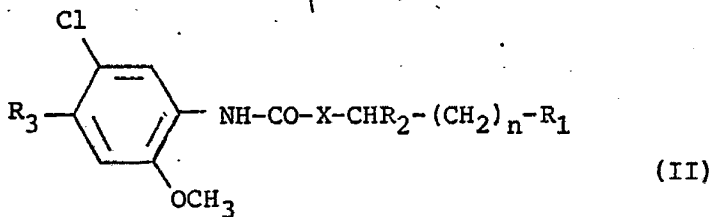
10

15

ha encontrado gran aplicación clínica debido a su capacidad de aumentar la velocidad de vaciado gástrico. Ahora se ha hallado un grupo estructuralmente distinto de derivados de cloroanilina que posee una actividad farmacológica diferente, es decir, una actividad tranquilizante mayor.

Esta invención proporciona los compuestos de fórmula II:

20

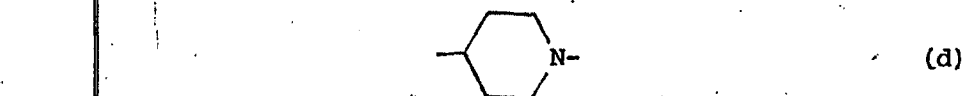
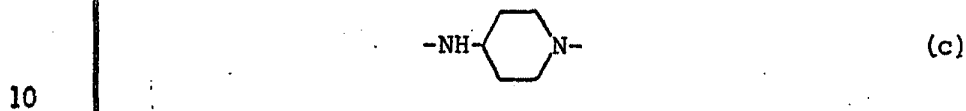
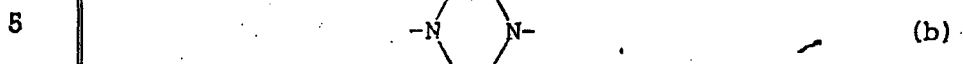


25

30

donde R₁ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo o con un grupo alquilo o alcoxi-
lo de hasta 3 átomos de carbono; R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono; R₃ es un átomo de hidrógeno o un grupo amino, un grupo nitro o un grupo de fórmula NHCOR₄ o NHCO₂R₄, donde R₄ es un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de cloro o con 3 átomos de flúor unidos al

1 mismo átomo de carbono; n es 0, 1 o 2 y X es un grupo de
subfórmula (a), (b), (c) o (d):



15 donde R_5 es un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono;
o un N-óxido del mismo en el átomo de nitrógeno al que está
enlazado el radical $\text{CHR}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_1$; o una sal del mismo.

Adecuadamente R_1 es un grupo fenilo, p-clorofenilo,
p-metilfenilo, p-metoxifenilo o similar.

20 Preferiblemente R_1 es un grupo fenilo.

Adecuadamente R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo
metilo, etilo, n-propilo o n-butilo.

Más adecuadamente, R_2 es un átomo de hidrógeno o un gru-
po metilo.

25 Preferiblemente R_2 es un átomo de hidrógeno.

En el caso más adecuado, n es 0.

De lo que antecede se deduce que un radical $\text{CHR}_2-(\text{CH}_2)_n-$
 R_1 preferido es el grupo bencilo.

30 Adecuadamente R_3 es un átomo de hidrógeno. Los compues-
tos donde R_3 es un átomo de hidrógeno se consideran fundamen-

1 talmente intermediarios.

Adecuadamente R_3 es un grupo nitro. Los compuestos donde R_3 es un grupo nitro se consideran fundamentalmente intermediarios.

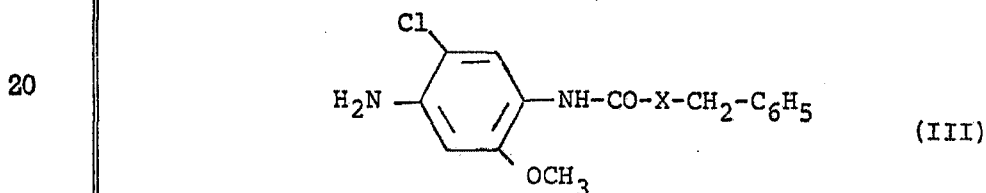
5 Adecuadamente R_3 es un grupo amino o $NHCOR_4$, donde R_4 es un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono. Los compuestos donde R_3 tiene uno de estos significados se consideran compuestos farmacológicamente activos y especialmente cuando R_3 es un grupo amino.

10 Más adecuadamente, R_3 es un grupo amino o alternativamente un grupo acetilamino, propionilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino o similares.

En el caso más adecuado, R_3 es un grupo amino o acetilamino.

15 Preferiblemente, R_3 es un grupo amino.

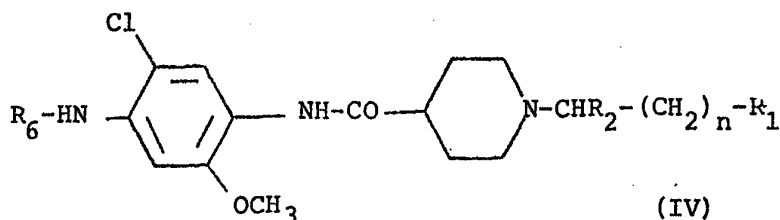
Un grupo de compuestos farmacológicamente activos preferidos de fórmula (II) es el de fórmula (III):



donde X es el definido en relación con la fórmula (II) y sus sales.

25 Otro grupo de compuestos farmacológicamente activos preferidos de fórmula (II) es el de fórmula (IV):

30



y sus sales, donde R_1 , R_2 y n son los definidos en relación con la fórmula (II) y R_6 es un átomo de hidrógeno o un grupo COR_4 o CO_2R_4 , donde R_4 es el definido en relación con la fórmula (II).

10 Son significados especialmente adecuados de R_1 , R_2 y n los descritos en relación con los compuestos de fórmula (II).

15 Los compuestos de fórmula (IV) donde $CHR_2-(CH_2)_n-R_1$ representa un grupo bencilo poseen una actividad neuroléptica especialmente favorable pero no presentan un alto grado de efectos secundarios perjudiciales sobre el sistema gastrointestinal.

20 Como los compuestos de fórmula (II) son bases nitrogenadas, son capaces de formar sales de adición de ácidos de forma convencional. En el caso más adecuado, estas sales son las formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, como ácido clorhídrico, bromhídrico, ortofosfórico, metanosulfónico, toluensulfónico, acético, fumárico, tartárico, láctico, cítrico, succínico o similares. Los compuestos de la invención que contienen más de un átomo de nitrógeno básico pueden formar disales de adición de ácido así como monosales de adición de ácido, por ejemplo el dihidrocloruro y el monohidrocloruro.

25
30 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de esta invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

1 En el caso más adecuado, el compuesto utilizado en la
composición de esta invención no es un compuesto donde R_3
es un átomo de hidrógeno o un grupo nitro. Preferiblemente,
5 el compuesto utilizado en la composición de esta invención
es un compuesto donde R_3 es un grupo amino.

 La composición de esta invención normal y preferiblemen-
te es adecuada para la administración oral aunque también
se consideran útiles las composiciones parenterales.

10 Las composiciones de esta invención se presentan ade-
cuadamente como dosis unitarias que contienen de 1 a 200 mg,
más corrientemente de 5 a 100 mg, por ejemplo de 10 a 50 mg,
v.g. 12,5, 15, 20, 25 o 30 mg. Estas composiciones son admi-
nistradas normalmente de 1 a 6 veces al día, por ejemplo 2,
15 3 o 4 veces al día, de manera que la cantidad total de agen-
te activo administrada está comprendida entre 5 y 400 mg.

 Las formas preferidas de dosis unitarias son tabletas,
cápsulas y sus equivalentes.

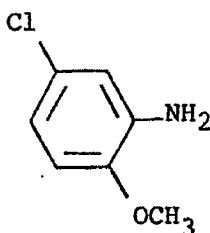
20 Las composiciones inyectables de esta invención contie-
nen normalmente una sal de adición de ácido del compuesto de
la misma, ya que las bases libres suelen ser poco solubles en
agua.

 Las composiciones de esta invención pueden ser formuladas
por métodos convencionales de mezclado, llenado, compresión
y similares.

25 Los vehículos adecuados para uso en esta invención son
diluyentes, ligantes, desintegrantes, agentes colorantes,
agentes aromatizantes, preservativos y similares. Estos agen-
tes pueden utilizarse en la forma convencional, por ejemplo de
una forma similar a la ya empleada para otros agentes modifi-
30 cadores del humor, tales como los agentes tranquilizantes clí-

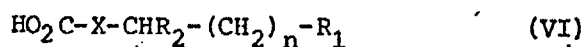
nicamente empleados.

Esta invención también proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (II) donde X es un grupo de subfórmulas (a) o (d), cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



(V)

con un derivado acilante reactivo de un compuesto de fórmula (VI):



donde R₁, R₂, X y n son los definidos en relación con la fórmula (II), produciendo así un compuesto de fórmula (II)

donde R₃ es un átomo de hidrógeno y después, si se desea, nitrar el compuesto de fórmula (II) donde R₃ es un átomo de hidrógeno para dar un compuesto de fórmula (II) donde R₃ es un grupo nitro y después, si se desea, reducir el compuesto de fórmula (II) donde R₃ es un grupo nitro para dar un compuesto de fórmula (II) donde R₃ es un grupo amino y después, si se desea, acilar el compuesto de fórmula (II) donde R₃ es un grupo amino para dar un compuesto de fórmula (II) donde R₃ es un grupo NHCOR₄ o NHCO₂R₄, donde R₄ es el definido en relación con la fórmula (II).

Los derivados acilantes activos adecuados del ácido son los haluros como cloruro, los anhídridos, los anhídridos mixtos como los formados a partir de cloroformiato de etilo o reactivos equivalentes, los reactivos activos formados por

1 una carbodiimida como dicitclohexilcarbodiimida y los ésteres como los ésteres metílico, etílico y similares.

5 Normalmente la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico no hidroxílico como tetrahidrofurano, acetato de etilo, tolueno, diclorometano, N,N-dimetilformamida y similares. La reacción se efectúa normalmente en presencia de un aceptor de ácido como piridina, trietilamina o similares. La reacción puede llevarse a cabo a cualquier temperatura no extrema, por ejemplo entre -10 y +100°C y más adecuadamente entre 0 y 80°C. Las temperaturas de reacción más altas se emplean con los derivados menos activos del ácido de fórmula (VI), como los ésteres, mientras que las temperaturas más bajas se emplean con los derivados más reactivos del ácido de fórmula (VI), como los anhídridos mixtos o similares.

15 El compuesto de fórmula (II) donde R_2 es hidrógeno puede aislarse de la mezcla de reacción por métodos convencionales, por ejemplo por evaporación de los disolventes, seguida si se desea de cromatografía.

20 Los compuestos de fórmula (II) donde R_3 es un grupo nitró pueden prepararse por nitración del correspondiente compuesto de fórmula (II) donde R_3 es un átomo de hidrógeno.

25 La reacción puede llevarse a cabo en las condiciones de reacción conocidas por ser adecuadas para la mononitración del anisol.

30 Un agente nitrante especialmente adecuado para uso en este procedimiento es el ácido nítrico fumante. En general, el reactivo se agrega a una solución del compuesto de fórmula (II) donde R_3 es hidrógeno, en solución en un disolvente orgánico como el ácido acético. Normalmente la reacción se

1 lleva a cabo a la temperatura ambiente o ligeramente superior, por ejemplo 15-45°C y más adecuadamente alrededor de 30-40°C.

5 El compuesto nitro puede obtenerse de la mezcla de reacción por medios convencionales como neutralización seguida de extracción en un disolvente orgánico no miscible con agua, como acetato de etilo, del que puede ser recuperado por evaporación. Si se desea, el compuesto nitro puede ser purificado por cromatografía o por recristalización de la base libre o de una sal de adición de ácido de la misma.

10 Un procedimiento proporcionado por esta invención para la preparación de los compuestos de fórmula (II) donde R_3 es un grupo amino consiste en reducir el correspondiente compuesto de fórmula (II) donde R_3 es un grupo nitro.

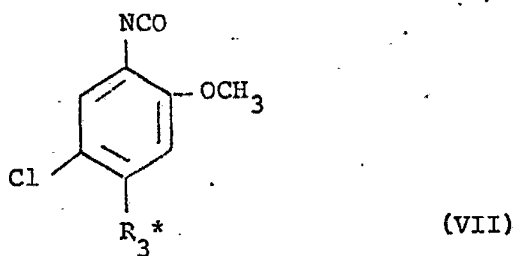
15 La reducción de los compuestos de fórmula (II) donde R_3 es un grupo nitro puede efectuarse con reactivos conocidos por ser adecuados para la reducción del nitroanisol a aminoanisol. Un reactivo adecuado para esta reducción es el cloruro estannoso en ácido clorhídrico o en mezclas de ácido clorhídrico y acético.

20 El compuesto amino deseado puede obtenerse de la mezcla de reacción por neutralización seguida de extracción en un disolvente no miscible con agua, como acetato de etilo, del que puede recuperarse por evaporación del disolvente. El producto crudo inicial puede ser purificado por cromatografía o cristalización o formando una sal de adición de ácido que puede ser recristalizada.

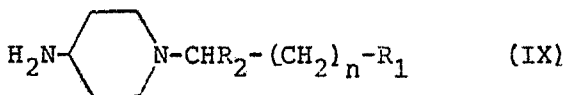
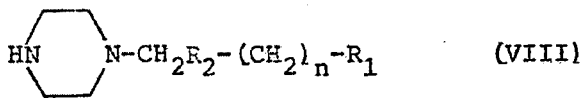
25 Los compuestos de la invención donde R_3 es un grupo $NHCO_2R_4$ o $NHCO_2R_4$ pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto de fórmula (II) donde R_3 es un grupo amino,

1 por reacción con un derivado acilante del ácido de fórmula
HO₂CR₄ o HO₂COR₄. Los derivados acilantes adecuados son los
descritos anteriormente como derivados acilantes adecuados
del ácido de fórmula (VI) y la reacción puede transcurrir
5 como se ha descrito para la reacción de los compuestos de
fórmulas (V) y (VI).

La invención proporciona otro procedimiento para la
preparación de compuestos de fórmula (II) donde R₃ es distin-
to de un grupo amino y X es un grupo de subfórmulas (x) o (c)
10 cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto
de fórmula (VII):



donde R₃^{*} es un grupo R₃ como el definido en relación con la
fórmula (II) excepto un grupo amino, con un compuesto de fór-
mula (VIII) o (IX):



donde R₁, R₂ y n son los definidos en relación con la fórmula
(II)*.

30 La reacción puede llevarse a cabo en un medio aprótico
a una temperatura no extrema, por ejemplo en tolueno a la tem-

1 peratura ambiente.

5 El compuesto de fórmula (VII) puede prepararse calentando la azida correspondiente, por ejemplo a 90°, en un disolvente aprótico como el tolueno. La azida puede prepararse a partir del correspondiente cloruro de ácido por reacción con azida sódica.

10 Los compuestos de fórmula (II) donde R₃ es un grupo amino pueden ser convertidos en monosales o disales de adición de ácido mezclando en solución la cantidad deseada de ácido con la base de fórmula (II). La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente en el que sean solubles los materiales de partida pero insoluble la sal resultante.

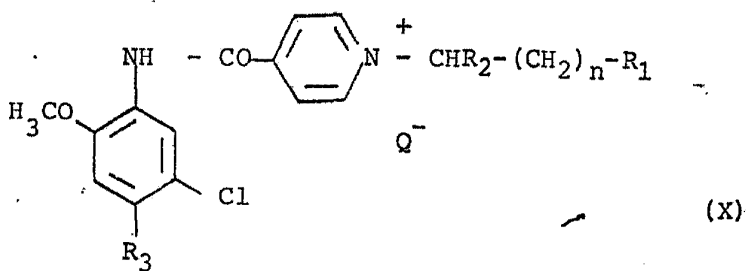
15 Esta invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) donde R₃ es un grupo amino, que consiste en desacilar el correspondiente compuesto de fórmula (II) donde R₃ es un grupo de fórmula NHCOR₄ o NHCO₂R₄, donde R₄ es el definido en relación con la fórmula (II).

20 Generalmente, la reacción de hidrólisis puede efectuarse por tratamiento con una base como un hidróxido de metal alcalino en un alcohol acuoso. La reacción se lleva a cabo habitualmente a temperatura ambiente o elevada, por ejemplo alrededor de 20 a 100°C y más habitualmente alrededor de 40 a 80°.

25 En otro aspecto, esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) donde X es un grupo de subfórmula (d), cuyo procedimiento consiste en reducir el correspondiente compuesto de fórmula (X):
30 (X):

1

5



donde R_1 , R_2 , R_3 y n son los definidos en relación con la fórmula (II) y Q^- es un anión.

Adecuadamente Q es Cl , Br o I o su equivalente químico.

10

La reacción de reducción se efectúa adecuadamente por hidrogenación catalítica.

Generalmente se emplea una presión de hidrógeno media o alta, por ejemplo 50-500 psi (3,5-35 kg/cm^2) y más habitualmente alrededor de 200-300 psi (14-21 kg/cm^2).

15

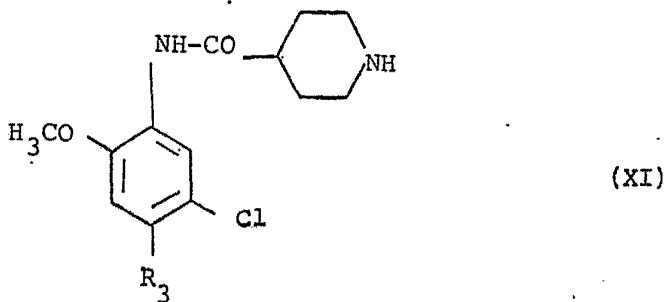
Normalmente el catalizador empleado es un catalizador de Adams.

La reacción se efectúa habitualmente en un disolvente alcohólico como etanol a una temperatura no extrema, por ejemplo a la temperatura ambiente.

20

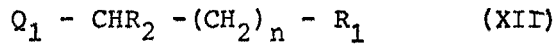
En otro aspecto de procedimiento de esta invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) donde X es un grupo de subfórmula (a), que consiste en hacer reaccionar el correspondiente compuesto de fórmula (XI):

25



30

1 donde R₃ es el definido en relación con la fórmula (II),
con un compuesto de fórmula (XII):



5 donde R₁, R₂ y n son los definidos en la fórmula (II) y Q₁
es un grupo o un átomo fácilmente desplazado por un nucleó-
filo.

Los significados adecuados para Q₁ son Cl, Br, I,
OSO₂CH₃, OSO₂C₆H₄pCH₃ y sus equivalentes químicos.

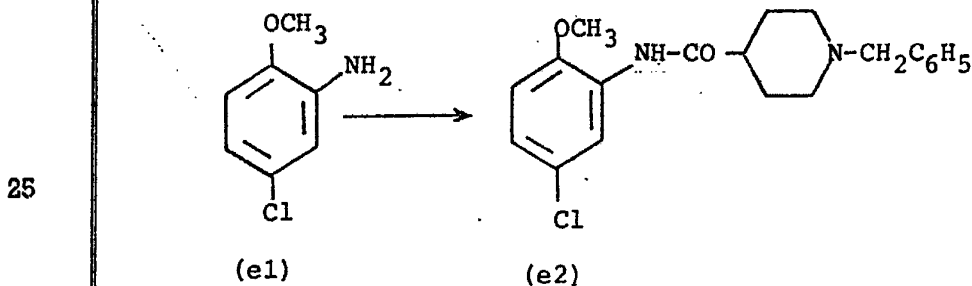
10 En un caso especialmente adecuado el compuesto de fór-
mula (XI) es un haluro de bencilo como bromuro de bencilo
o cloruro de bencilo.

15 La reacción puede llevarse a cabo en las condiciones
convencionales de alquilación, por ejemplo en un disolvente
inerte como dimetilformamida, en presencia de un aceptor de
ácido como carbonato potásico. Generalmente la reacción se
efectúa a una temperatura no extrema, como la ambiente o a
una temperatura ligeramente elevada.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

EJEMPLO 1

20 4-Cloro-2-(1¹-bencilpiperidin-4-carboxamido)anisol

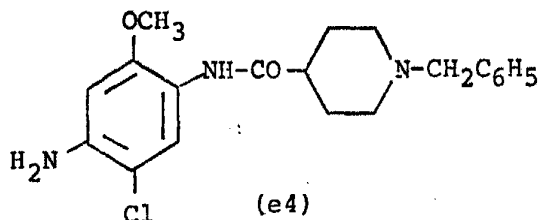
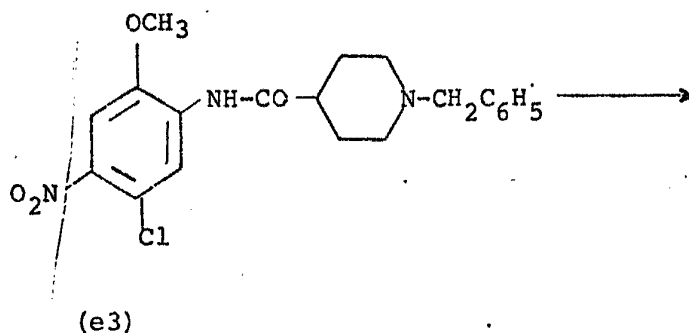


30 Se agita durante 24 horas una mezcla de 10 g de 2-amino-
4-cloroanisol (e1), 13,9 g de ácido N-bencil-piperidin-4-car-
boxílico y 13,15 g de díciclohexilcarbodiimida en 250 ml de
diclorometano y 250 ml de tetrahidrofurano. Después la mez-

1 mas de color crema, p.f. 131-132°; (b) 4-cloro-2-[1-(4-clo-
robencil)piperidin-4-carboxamido]-5-nitroanisol (89 %), pris-
mas de color pardo, p.f. 158-161° y (c) 4-cloro-2-[1-(4-me-
5 tilbencil)piperidin-4-carboxamido]-5-nitroanisol (65 %),
prismas amarillos, p.f. 171-173°.

EJEMPLO 3

5-Amino-4-cloro-2-(1¹-bencilpiperidin-4-carboxamido)anisol



20

25

30

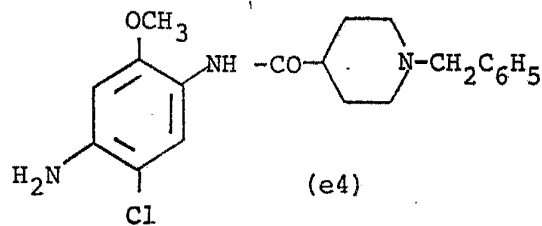
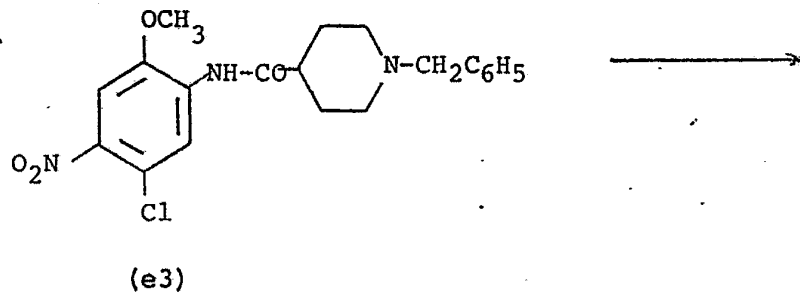
Se añaden poco a poco 6,44 g de 4-cloro-2-(1¹-bencil-
piperidin-4-carboxamido)-5-nitroanisol (e3) a una solución
de 10,82 g de dihidrato de cloruro estannoso en 40 ml de áci-
do clorhídrico concentrado. La mezcla se agita a 40°C duran-
te una hora. Después se filtra la mezcla y el filtrado se
vierte sobre hielo y se basifica. Por extracción con aceta-
to de etilo se obtiene un aceite que se cromatografía sobre
gel de sílice eluyendo con mezclas progresivamente gradua-
das de éter de petróleo, éter y acetato de etilo. Se obtiene
5-amino-4-cloro-2-(1¹-bencilpiperidin-4-carboxamido)anisol (e4).

1 RMN (CDCl₃) τ : 1,72 (1H, s, 3-H aromáticos), 2,48 (1H, s ancho, NHCO), 2,70 (5H, s, H aromático), 3,70 (1H, s, 6-H aromáticos), 6,08 (2H, s ancho, NH₂), 6,20 (3H, s, OCH₃), 6,48 (2H, s, N-CH₂Ph), 6,88-8,38 (9H, multipletes anchos, H del anillo de piperidina).

5 Esta base libre se convierte en el hidrocloreuro (1,5 g 23 %).

EJEMPLO 4

5-Amino-4-cloro-2-(1¹-bencilpiperidin-4-carboxamido)anisol



25 Se disuelven 15,4 g de 4-cloro-2-(1¹-bencilpiperidin-4-carboxamido)-5-nitroanisol (e3) en 150 ml de ácido acético a la temperatura ambiente. A esta solución se agrega una solución de 21,7 g de cloruro estannoso anhidro en 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita durante la noche a la temperatura ambiente (alrededor de 20°). La solución transparente resultante se vierte sobre hielo y se basifica fuertemente con solución de NaOH al 40 % (el volumen

30

1 total en este momento es alrededor de 2 litros). La mezcla
se extrae dos veces con 150 ml cada vez de acetato de etilo.
La fase orgánica se pasa por una columna de alúmina de 2,5 x
20 cm. La solución resultante se evapora a sequedad para dar
5 12,9 g de una espuma de color ante.

RMN (CDCl_3) τ : 1,78 (1H, s, 3-H aromáticos), 2,50 (1H,
s ancho, NHCO), 2,75 (5H, s, H aromático), 3,76 (1H, s, 6-H
aromáticos), 6,09 (2H, s ancho, NH_2), 6,24 (3H, s, OCH_3),
6,52 (2H, s, $\text{N-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,85-7,26 (2H, multiplete ancho,
10 H del anillo de piperidina), 7,57-8,49 (7H, multiplete ancho
H del anillo de piperidina).

Una muestra de la espuma (2,0 g) se recristaliza di-
solviéndola en éter caliente y agregando éter de petróleo
(60-80°) hasta que la solución es opalescente y después se
15 deja enfriar. Los cristales de color ante resultantes se
separan por filtración, se lavan con éter de petróleo (60-
80°) y se secan para dar 1,4 g del compuesto deseado (e4) en
forma de prismas de color ante, p.f. 105-106°C.

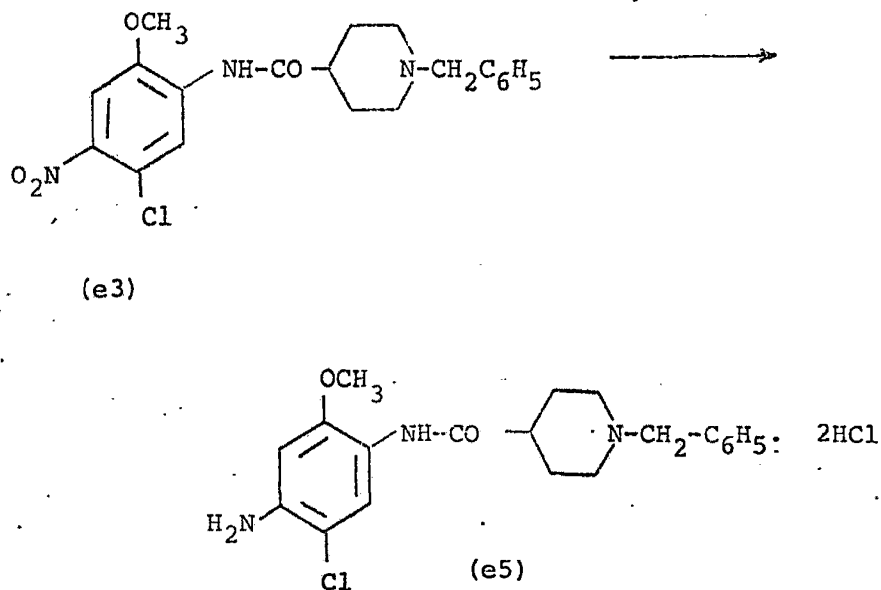
<u>Análisis</u>	<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>	
C	64,24	64,50	64,13
H	6,47	6,98	6,85
N	11,23	11,15	11,15
Cl	9,50	9,81	10,03

25

30

EJEMPLO 5

Dihidrocloruro de 5-amino-4-cloro-2-(4-N-bencil-piperidincarbonylamino)anisol



20

25

30

Se disuelven 14,7 g del nitroanisol (e3) en 150 ml de una mezcla 1:1 de ácido acético y ácido clorhídrico concentrado. A esta solución se agrega una solución de 20,8 g de cloruro estannoso en 50 ml de ácido clorhídrico concentrado: La mezcla de reacción se calienta a 60°C y se agita durante una hora, al final de la cual la solución ha vuelto a la temperatura ambiente. La solución se vierte en hielo y se basifica con una solución de hidróxido sódico al 40 % hasta llegar a un volumen final de 2 litros aproximadamente. La mezcla se extrae dos veces con 150 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se seca sobre carbonato potásico y se filtra para formar una solución transparente. A esta solución se agrega un exceso de HCl etéreo para precipitar el dihidrocloruro. Esta sal se disuelve en agua, la solución resul-

1 tante se lava con acetato de etilo, se basifica con hidróxi-
do sódico y se extrae en acetato de etilo. La fase orgánica
se seca sobre carbonato potásico y se evapora el disolvente
para dar 7,4 g de un aceite pardo.

5 El aceite se disuelve en 100 ml de éter y se agrega
un exceso de HCl etéreo. Precipita un sólido que se separa
por filtración, se lava con éter y se introduce en una es-
tufa de vacío a 60°C para secarlo bien. El compuesto se pu-
rifica disolviéndolo en isopropanol caliente y después se
10 deja enfriar. El sólido blanquecino resultante se separa
por filtración y se seca en la estufa de vacío a 60°C para
dar 5,6 g del producto deseado (e5) que se descompone por
encima de 180°C.

	<u>Análisis</u>	<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
15	C	53,73	53,96
	H	5,86	5,94
	N	9,40	9,43

De forma similar se preparan:

20 (a) 5-amino-4-cloro-2-(1-(2-feniletil)piperidin-4-carboxami-
do)anisol en forma de aceite pardo (25 %).

RMN (CDCl₃) τ: 1,76 (1H, s, 3-H aromáticos), 2,29 (1H,
s ancho, NHCO), 2,76 (5H, s, H aromático), 3,70 (1H, s, 6-
H aromáticos), 5,40-5,79 (2H, singlete ancho, NH₂), 6,27
25 (3H, s, OCH₃), 6,71-8,43 (13H, multipletes anchos, H del
anillo de piperidina y NCH₂CH₂Ph). Por tratamiento con
HCl etéreo en exceso se obtiene el dihidrocloruro que se
descompone a unos 180-210°.

30 (b) 5-Amino-4-cloro-2-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-carboxa-
mido)anisol en forma de aceite pardo (46 %).

RMN (CDCl₃) τ: 1,78 (1H, s, 3-H aromáticos), 2,48 (1H,

1

s ancho, NHCO), 2,77 (4H, s, H aromático), 3,73 (1H, s, 6-H aromáticos), 6,02 (2H, s ancho, NH_2), 6,22 (3H, s, OCH_3), 6,55 (2H, s, $\text{N-CH}_2\text{-Ar}$), 6,35-7,28 (2H, multiplete ancho, H del anillo de piperidina), 7,63-8,22 (7H, multiplete ancho, H del anillo de piperidina). El compuesto se convierte en el dihidrocloruro como se ha descrito antes para formar la sal de hidrocloreuro que se descompone a unos 180-210°.

5

10

(c) 5-Amino-4-cloro-2-(1-(4-metilfenil)piperidin-4-carboxamido)anisol en forma de aceite pardo (72 %).

RMN (CDCl_3) τ : 1,74 (1H, s, 3-H aromáticos), 2,42 (1H, s ancho, NHCO), 2,65-3,01 (4H, multiplete ancho, H aromático), 3,70 (1H, s, 6-H aromáticos), 5,38 (2H, s ancho, NH_2), 6,19 (3H, s, OCH_3), 6,43 (2H, s, NCH_2Ar), 6,76-7,15 (2H, multiplete ancho, H de piperidina), 7,54-8,20 (10H, multiplete ancho, H de piperidina y CH_3 aromático). El compuesto se convierte en un dihidrocloruro como se ha descrito antes, que se descompone a unos 180-210°.

15

20

(d) 5-Amino-4-cloro-2-(1-(4-metoxifenil)piperidin-4-carboxamido)anisol en forma de espuma parda (75 %).

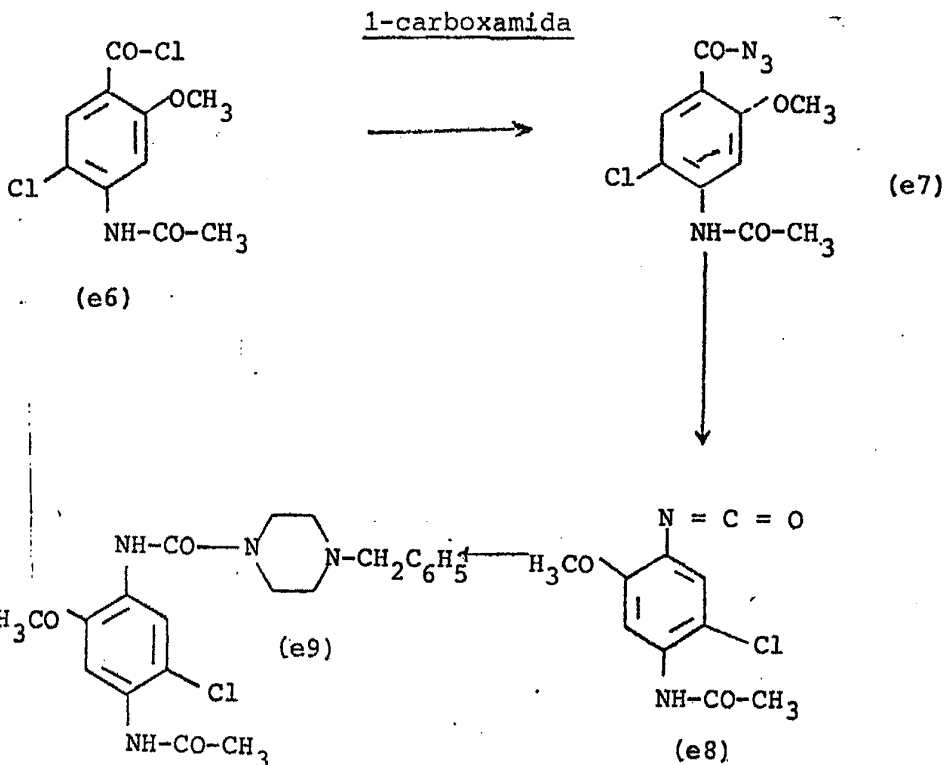
RMN (CDCl_3) τ : 1,80 (1H, s, H aromático), 2,49 (1H, ancho, NHCO), 2,66-3,31 (4H, multiplete complejo, H aromático), 3,79 (1H, s, 6-H aromáticos), 6,09 (2H, s ancho, NH_2), 6,25 (6H, s, OCH_3), 6,60 (2H, s, NCH_2Ar), 6,84-7,26 (2H, multiplete ancho, H de piperidina), 7,59-8,31 (7H, multiplete ancho, H de piperidina). El compuesto se convierte en el dihidrocloruro como se ha descrito antes, que se descompone a unos 180-210°.

25

30

EJEMPLO 6

N-(4-Acetilamino-5-cloro-2-metoxifenil)-4-bencilpiperazin-



Una solución acetónica de 2,0 g de cloruro de 4-acetil-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoílo (e6) se agrega a una solución acuosa agitada de 2,0 g de azida sódica y la suspensión se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Por extracción con acetato de etilo se obtienen 4,3 g de 4-acetil-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoil-azida (e7) en forma de sólido cristalino blanco por trituración bajo éter de petróleo, p.f. 135-140°.

{IR ν (N₃) = 2140 cm⁻¹ y ν (C=O) = 1645 y 1705 cm⁻¹}.

Una solución de 1,35 g de la 4-acetilamino-5-cloro-2-metoxi-benzoil-azida (e7) en 30 ml de tolueno seco se calienta a 90° durante 30 minutos con agitación bajo nitrógeno seco, hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno. Después se agrega una solución en diclorometano de 0,9 g de 1-bencil-

1

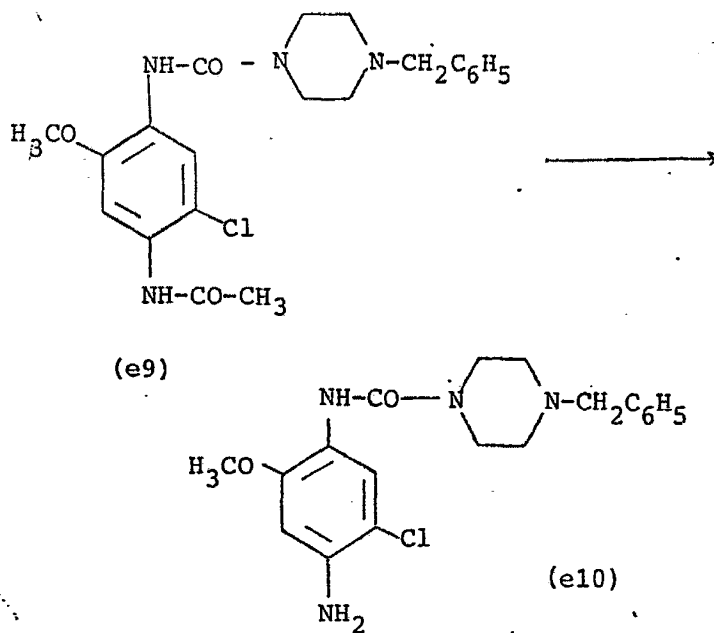
piperazina a la suspensión enfriada del isocianato (e8) y la solución resultante se agita a la temperatura ambiente durante una hora. Después la mezcla de reacción se vierte en 200 ml de éter de petróleo y el sólido precipitado se separa por filtración. Por recristalización en tolueno se obtienen 1,4 g de la N-(4-acetilamino-5-cloro-2-metoxifenil)-4-bencilpiperazin-1-carboxamida (e9), p.f. 174°.

5

EJEMPLO 7

N-(4-Amino-5-cloro-2-metoxifenil)-4-bencilpiperazin-1-carboxamida

10



15

20

25

30

Una solución de 1,4 g de N-(4-acetilamino-5-cloro-2-metoxifenil)-4-bencilpiperazin-1-carboxamida (e9) en 20 ml de etanol se calienta a reflujo durante una hora con 4 ml de una solución acuosa de 0,6 g de hidróxido potásico. El disolvente se separa por evaporación y el residuo se extrae con acetato de etilo. Por cromatografía de la solución (sobre alúmina con 5 % de agua en cloroformo), seguida de eva-

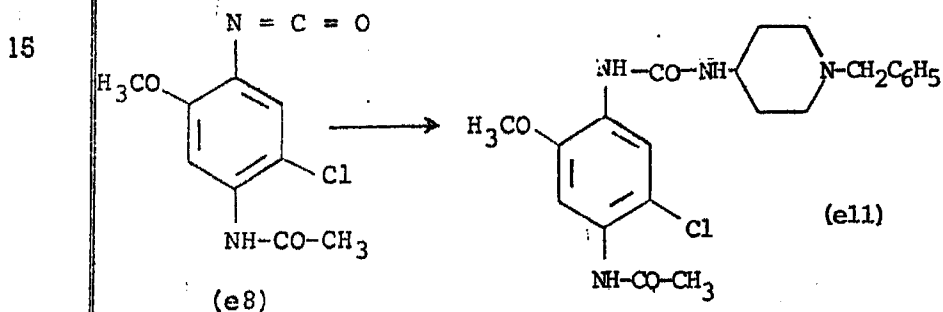
1 poración del disolvente, se obtiene la N-(4-amino-5-cloro-2-
metoxifenil)-4-bencilpiperazin-1-carboxamida (e10).

5 RMN (CDCl₃) τ : 2,00 (1H, s, 3-H aromáticos), 2,70
(5H, s, H aromático), 3,30 (1H, s ancho, NHCO), 3,73 (1H,
s, 6-H aromáticos, 6,0-6,3 (2H, s ancho, NH₂), 6,24 (3H,
s, OCH₃), 6,4-6,7 (4H, multipletes anchos, H del anillo de
piperazina), 7,4-7,7 (4H, multipletes anchos, H del anillo
de piperazina).

10 La base libre se caracteriza además por conversión en
el hidrocloruro (rendimiento global 30 %), p.f. 168° (desc.).

EJEMPLO 8

N-(4-Acetilamino-5-cloro-2-metoxifenil)-N¹-(1-bencil-4-pipe-
ridino)urea



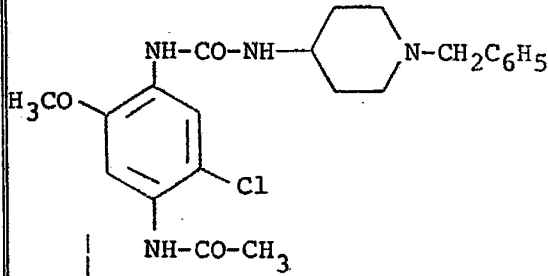
20 Se transponen al isocianato (e8) como se ha descrito
en el Ejemplo 6, 2,2 g de 4-acetilamino-5-cloro-2-metoxi-ben-
zoil-azida (e7) y después se hace reaccionar con 1,56 g de
4-amino-1-bencilpiperidina por el método del Ejemplo 6, para
25 dar 2,3 g de N-(4-acetilamino-5-cloro-2-metoxifenil)-N¹-(1-
bencil-4-piperidin)urea (e11) como sólido amarillo pálido,
p.f. >230° (desc.).

1

EJEMPLO 9

N-(4-Amino-5-cloro-2-metoxifenil)-N¹-1-bencil-4-piperidín)-
urea

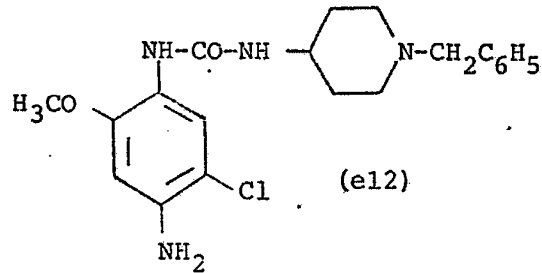
5



10

(e11)

15



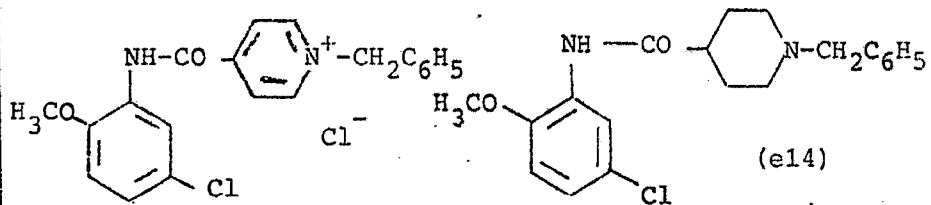
20

Se hidroliza la N-(4-acetilamino-5-cloro-2-metoxifenil)-N¹-(1-bencil-4-piperidín)urea (e11) por el método del Ejemplo 7 para dar N-(4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)-N¹-(bencil-4-piperidín)urea (e12) en forma de sólido gris pálido (1,6 g), p.f. 150-153°C.

EJEMPLO 10

2-(1-Bencilpiperidín-4-carboxamido)-4-cloroanisol

25



30

(e13)

Se hidrogenan 26,8 g de cloruro de 2-(1-bencilpiridi-

1 nio-4-carboxamido)-4-cloroanisol sobre 0,8 g de cataliza-
dor Adams a 250 psi (1,7 kg/cm²) en 500 ml de etanol a la
temperatura ambiente. Cuando cesa la absorción de hidrógeno,
se filtra la solución, se evapora a sequedad y el residuo se
5 sacude con una mezcla de acetato de etilo y solución de car-
bonato sódico. La capa orgánica se seca sobre carbonato só-
dico, se filtra y evapora y el residuo se purifica por cro-
matografía sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas gradua-
das de éter de petróleo y acetato de etilo para dar, después
10 de evaporar, 14,1 g de 2-(1-bencilpiperidin-4-carboxamido)-
4-cloroanisol (e14), p.f. 84-87°C.

El material de partida (e13) se prepara como sigue:

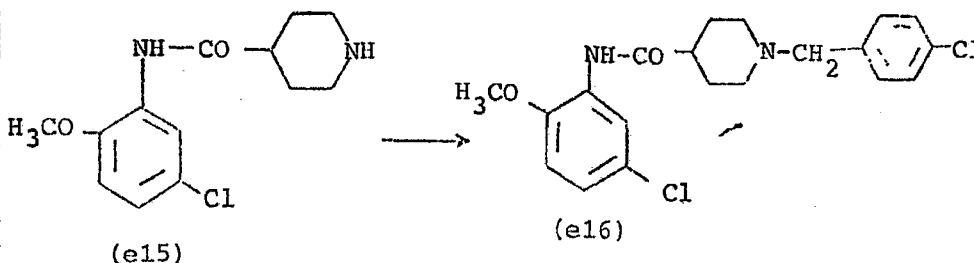
Se disuelven 22,9 g de ácido piridin-4-carboxílico en
15 150 ml de hexametilfosforamida, se enfría la solución en un
baño de hielo y se añaden 14,2 ml de cloruro de tionilo. Al
cabo de 30 minutos, se añaden 29,4 g de 2-amino-4-cloroani-
sol en 50 ml de hexametilfosforamida y la mezcla se agita
durante la noche. La solución se vierte en agua y se basi-
fica. El 4-cloro-2-(piridin-4-carboxamido)anisol se separa
20 por filtración, se lava bien con agua, se seca y se crista-
liza en acetato de etilo/éter de petróleo para dar 38,5 g de
prismas de color ante, p.f. 147-149°.

Una solución de 25 g de 4-cloro-2-(piridin-4-carboxami-
do)anisol y 2 ml de cloruro de bencilo en 250 ml de dimetil-
25 formamida se calienta a 110° durante 4 horas. Se separa el
disolvente y el residuo se hierve con acetato de etilo duran-
te algunos minutos, después se separa por filtración y se
lava bien con acetato de etilo. El cloruro de bencilpiridinio
(e13) se obtiene en forma de polvo amarillo (30,0 g) .

30

EJEMPLO 11

4-Cloro-2-(1-{4-clorobencil}piperidin-4-carboxamido)anisol



Se agita una mezcla de 5 g de 4-cloro-1-(4-piperidin-carboxamido)anisol (e15), 3,6 g de cloruro de 4-clorobencilo y 3,1 g de carbonato potásico en 150 ml de dimetilformamida a la temperatura ambiente, durante 17 horas. Se separa el disolvente y el residuo se recoge en una mezcla de cloroformo y agua. La capa orgánica se seca sobre carbonato potásico, se filtra y evapora a sequedad para dar 4-cloro-2-(1-{4-clorobencil}piperidin-4-carboxamido)anisol (e16). Este compuesto se convierte en el hidrocloreuro que se recristaliza en etanol/acetato de etilo (7,4 g), p.f. 239-243°C.

El material de partida (e15) se prepara como sigue:

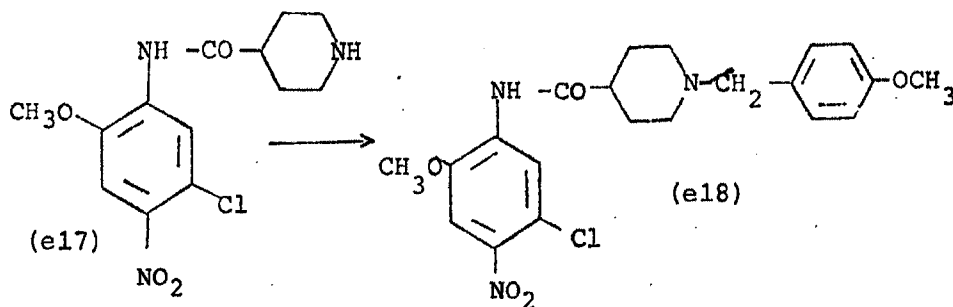
Se hidrogenan 10 g de hidrocloreuro de 4-cloro-2-(4-piridincarboxamido)anisol (de E14) sobre 0,25 g de catalizador Adams a 300 psi (21 kg/cm²) en 250 ml de etanol, a 70°, durante 6 horas. El residuo obtenido después de filtrar y evaporar se recoge en una mezcla de acetato de etilo y carbonato sódico acuoso y la capa orgánica se seca sobre carbonato sódico, se filtra y evapora para dar 4-cloro-2-(piperidin-4-carboxamido)anisol en forma de polvo de color crema (7,4 g). (Una porción se recristaliza de acetato de etilo para dar prismas blancos, p.f. 124-126°).

1

EJEMPLO 12

4-Cloro-2-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-carboxamido)-5-nitroanisol

5



10

Se agita una mezcla de 3,14 g de 4-cloro-5-nitro-2-(piperidin-4-carboxamido)anisol (e17), 1,57 g de cloruro de 4-metoxibencilo y 1,4 g de carbonato potásico en 50 ml de dimetilformamida durante 16 horas. Se separa el disolvente en la bomba y se añaden al residuo 200 ml de acetato de etilo y 200 ml de hidróxido sódico al 10 %. El extracto en acetato de etilo se eluye a través de alúmina y el filtrado se evapora para dar un residuo pardo que cristaliza como prismas pardos en acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°) (2,96 g, 68 %), p.f. 138-142°.

15

20

De forma similar se prepara el monohidrato del hidrocioruro de 4-cloro-2-(1-(4-metilbencil)piperidin-4-carboxamido)anisol en forma de prismas blancos (71 %), p.f. 222-225°.

25

El material de partida (e17) se prepara como sigue:

30

Se disuelven 10,4 g de 4-cloro-2-(piperidin-4-carboxamido)anisol en una mezcla de 100 ml de ácido acético y 5 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se añaden gota a gota 2,1 ml de ácido nítrico fumante, manteniendo la temperatura por debajo de 30°. La solución se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas, se vierte sobre unos 500 ml de hielo ma-

1 chacado y se basifica con hidróxido sódico al 40 %. La mez-
cla se extrae dos veces con 250 ml cada vez de acetato de
5 etilo, los extractos se secan sobre carbonato potásico y
el disolvente se separa en la bomba. El residuo pardo se
cristaliza en acetato de etilo y éter de petróleo (p.e. 60-
80°) dando 9,9 g (82 %) de 4-cloro-5-nitro-2-(piperidin-4-
carboxamido)anisol en forma de placas de color pardo, p.f.
167-170°.

EJEMPLO 13

Composiciones

10

(a) Pueden prepararse tabletas de la siguiente composición:

dihidrocloruro de 5-amino-4-cloro-2- (1-bencilpiperidin-4-carboxamido)anisol	25 mg
celulosa microcristalina	123 mg
15 estearato magnésico	2 mg

15

(Puede producirse una tableta similar que contiene una can-
tidad equivalente del monohidrocloruro).

(b) Pueden prepararse cápsulas de gelatina dura que contie-
nen los siguientes ingredientes:

20

monohidrocloruro de 5-amino-4-cloro-2- (1-bencilpiperidin-4-carboxamido)anisol	25 mg
lactosa	70 mg
laurilsulfato sódico	5 mg

25

(Puede producirse una formulación similar en cápsulas conte-
niendo una cantidad equivalente del dihidrocloruro).

Descripción 1

Farmacología

30

a. El compuesto del Ejemplo 3 es activo en el ensayo de es-
tereotipia causada por anfetamina en ratas (basado en
Janssen y colaboradores, Arzenimittelforsch, 15, 104-117
(1966)), donde presenta una DE₅₀ de 0,2 mg/kg cuando se

1 administra subcutáneamente. En el ensayo anti-catepresano { basado en Costal y colaboradores, Europ. J. Pharmacol., 18, 83-94 (1972) } el compuesto de este ejemplo
5 presenta una DE₅₀ de 5 mg/kg por vía oral. La DI₅₀ del compuesto del Ejemplo 3 es alrededor de 500 mg/kg por vía oral en el ratón.

b. El 5-amino-4-cloro-2-(1-bencilpiperidin-4-carboxamido)-
10 anisol y sus sales ejercen actividad antipsicótica o neuroléptica a juzgar por la inducción del ensayo de estereotipia inducido por anfetamina. Este compuesto y sus sales son de especial interés debido a que presentan una menor tendencia a inducir la catalepsia (un indicador de posibles efectos secundarios extrapiramidólicos
15 / con respecto a su actividad anti-estereotipia) que los compuestos utilizados clínicamente como haloperidol o clorpromazina. Estos resultados se encuentran en la siguiente Tabla I.

TABLA I

DE₅₀ (mg/kg s.c.)

Antagonismo del compuesto	Inducción de la estereotipia inducida por anfetamina	Inducción de catalepsia	Relación catalepsia/anti-estereotipia
25 5-amino-4-cloro-2-(1-bencilpiperidin-4-carboxamido) anisol o su mono- o di-hidrocloruro	0,2	6,0	30
Haloperidol	0,05	0,3	6
Clorpromazina	1,0	3,0	3

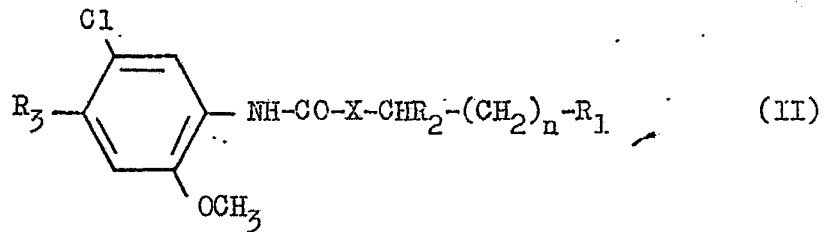
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de anilina de fórmula (II):

5



10

donde R_1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo o alcoxilo de hasta 3 átomos de carbono; R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono; R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo amino, un grupo nitro o un grupo de fórmula $NHCOR_4$ o $NHCO_2R_4$, donde R_4 es un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de cloro o con 3 átomos de flúor unidos al mismo átomo de carbono; n es 0, 1 o 2; y X es un grupo de subfórmula (b) ó (c):

15

20

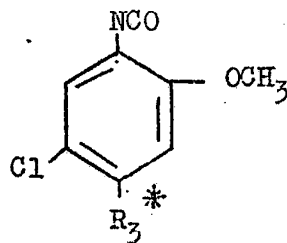


25

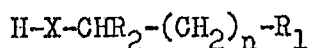
o una sal del mismo, cuyo procedimiento comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII):

30



1 donde R_3^* es un grupo R_3 como el definido en relación con la fórmula II excepto un grupo amino, con un compuesto de fórmula:



5 donde X, R_1 , R_2 y n son los definidos anteriormente:

b) si es necesario y en el caso de que R_3^* sea $NHCOR_4$ ó $NHCO_2R_4$, someter el producto de la etapa anterior a reacción de desacilación para obtener un compuesto donde R_3 es amino.

10 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_1 es un grupo fenilo, p-clorofenilo, p-metilfenilo o p-metoxifenilo.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_1 es un grupo fenilo.

15 4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo, n-propilo o n-butilo.

20 5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R_2 es un átomo de hidrógeno.

25 7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde n es 0.

8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde $CHR_2-(CH_2)_n-R_1$ es un grupo bencilo.

30 9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R_3 es un átomo de hidrógeno.

1 10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R_3 es un grupo nitro.

5 11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R_3 es un grupo amino, un grupo $NHCO R_4$ o un grupo $NHCO_2 R_4$, donde R_4 es un grupo alquilo de hasta 4 átomos de carbono.

12. Un procedimiento según la reivindicación 11, donde R_3 es un grupo amino, acetilamino, propionilamino, metoxicarbonilamino o etoxicarbonilamino.

10 13. Un procedimiento según la reivindicación 11, donde R_3 es un grupo amino o acetilamino.

14. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R_3 es un grupo amino.

15 15. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_3 es amino, R_2 es hidrógeno, n es cero y R_1 es fenilo.

16. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto se obtiene en forma de base libre.

20 17. Un procedimiento según la reivindicación 15, donde el compuesto se obtiene en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

18. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

25 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ANILINA.

30

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de treinta y tres
páginas mecanografiadas.

Madrid, 15 enero 1.979

BERNARDO UNGRIA

p.p.



5

10

15

20

25

30