



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 211/56
C 07 D 211/26

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

625 219

⑳ Numéro de la demande: 12951/77

㉔ Date de dépôt: 25.10.1977

㉓ Priorité(s): 27.10.1976 GB 44649/76

㉒ Brevet délivré le: 15.09.1981

㉑ Fascicule du brevet
publié le: 15.09.1981

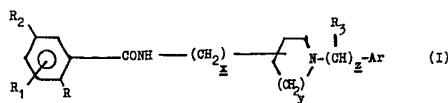
㉒ Titulaire(s):
Anphar S.A., Madrid (ES)

㉒ Inventeur(s):
Dr. Armando Vega Noverola, Barcelona (ES)
Dr. José Boix Iglesias, Barcelona (ES)
Dr. Robert Geoffrey William Spickett, Barcelona (ES)
Dr. Jacinto Moragues Mauri, Barcelona (ES)
Dr. José Prieto Soto, Barcelona (ES)

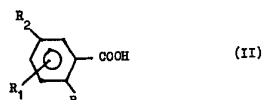
㉒ Mandataire:
Pierre Ardin & Cie, Genève

⑤④ Procédé de fabrication d'un amide aromatique N-substitué par des groupes hétérocycliques.

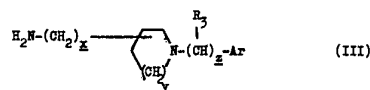
⑤⑦ Un amide aromatique N-substitué par des groupes hétérocycliques de formule générale



est obtenu par réaction de l'acide benzoïque substitué de formule



avec un composé de formule

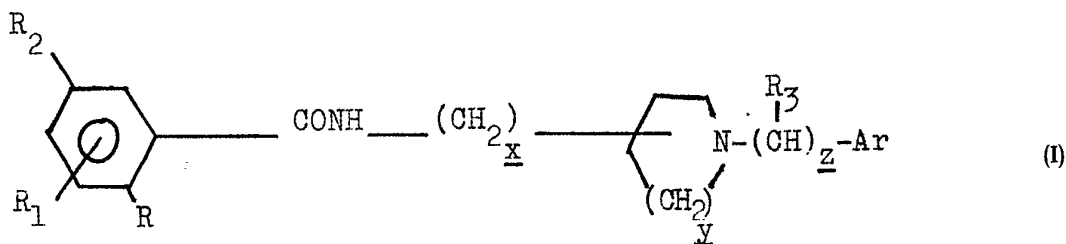


dans lesquels les radicaux R_1 , R_2 , R_3 et les lettres x, y, z correspondent à la définition donnée dans la revendication 1.

L'amide aromatique N-substitué ainsi obtenu a la propriété d'antagoniser les effets de la dopamine.

REVENDICATIONS

1. Procédé de fabrication d'un amide aromatique N-substitué par des groupes hétérocycliques de formule générale (I):



dans laquelle:

R est un groupe alkoxy ou alkenoxy inférieur (C_1-C_6);

R_1 et R_2 sont des groupes identiques ou différents choisis parmi l'hydrogène, les halogènes, les radicaux sulfonamido, amino, les groupes alkyl- ou dialkylamino, alkylsulfonyl, alkylsulfonamido ou acylamino inférieurs (C_1-C_6), le radical R_1 étant en position 3 ou 4 sur le noyau aromatique;

R_3 est de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur (C_1-C_6) ou aryle;

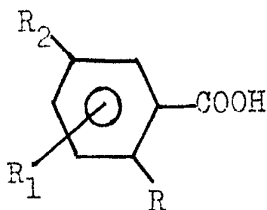
Ar est un groupe aryle, aroyle ou un noyau aromatique hétérocyclique unique;

x est égal à 0 ou 1;

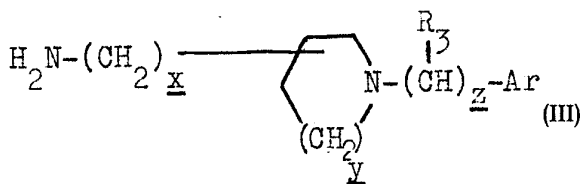
y est égal à 2 ou 3; et

z a une valeur comprise entre 1 à 6,

ou d'un de ses sels, par réaction de l'acide benzoïque substitué de formule générale (II):



son chlorure ou anhydride mixte, avec un composé de formule générale (III):

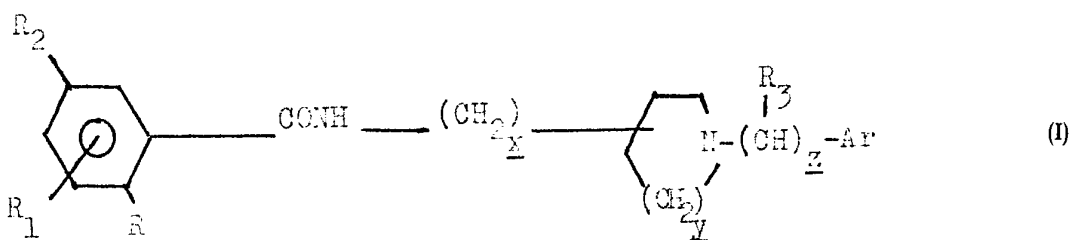


les radicaux R_1 , R_2 , R_3 , Ar et les lettres x, y, z correspondant à la définition précitée, caractérisé en ce que l'on effectue cette réaction au sein d'un solvant inerte choisi parmi le dioxanne, l'acétone, le tétrahydrofuranne, à une température comprise entre -20 et 120°C , entre un halogénure, un anhydride, un anhydride mixte ou un ester de l'acide benzoïque substitué de formule (II) et une amine de formule (III).

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un anhydride mixte de l'acide benzoïque substitué de formule (II) avec une amine de formule (III) à une température comprise entre -20 et 40°C .

3. Application du procédé selon la revendication 1 à un anhydride mixte de l'acide benzoïque substitué de formule (II), obtenu par réaction de l'acide benzoïque substitué de formule (II) avec un monoester alkylque de l'acide carbonique à une température de -20 à 20°C en présence d'une base tertiaire.

Procédé de fabrication d'un amide aromatique N-substitué par des groupes hétérocycliques de formule générale (I):



dans laquelle:

R est un groupe alkoxy ou alkenoxy inférieur (C_1-C_6); R_1 et R_2 sont des groupes identiques ou différents choisis parmi l'hydrogène, les halogènes, les radicaux sulfonamido, amino, les groupes alkyl- ou dialkylamino, alkylsulfonyl, alkylsulfonamido ou acylamino inférieurs (C_1-C_6), le radical R_1 étant en position 3 ou 4 sur le noyau aromatique;

R_3 est de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur (C_1-C_6) ou aryle;

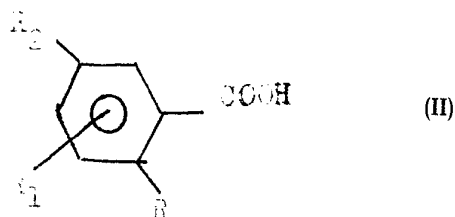
Ar est un groupe aryle, aroyle ou un noyau aromatique hétérocyclique unique;

x est égal à 0 ou 1;

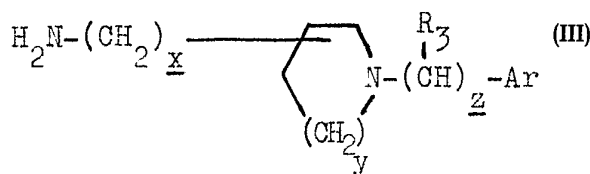
y est égal à 2 ou 3; et

z a une valeur comprise entre 1 à 6,

ou d'un de ses sels, par réaction de l'acide benzoïque substitué de formule générale (II):



son chlorure ou anhydride mixte, avec un composé de formule générale (III):



les radicaux R_1 , R_2 , R_3 , Ar et les lettres x, y, z correspondant à la définition précitée, caractérisé en ce que l'on effectue cette réaction au sein d'un solvant inerte choisi parmi le dioxanne, l'acétone, le tétrahydrofurane, à une température comprise entre -20 et 120°C , entre un halogénure, un anhydride, un anhydride mixte ou un ester de l'acide benzoïque substitué de formule (II) et une amine de formule (III).

Les composés ainsi obtenus ont les propriétés pharmacologiques utiles et plus particulièrement celle d'antagoniser les effets de la dopamine ou d'agents dopaminergiques d'origine endogène ou exogène.

Ces composés appartiennent à un groupe comprenant la N-[1-(m-trifluorométhylbenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, N-[1-(1-phényléthyl)pipérid-4-yl]-2-éthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, N-[1-(2-méthoxy-5-chlorobenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, N-[1-(β-naphtylméthyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, N-[1-(p-méthylbenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, N-[1-(p-bromobenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, N-[1-(p-fluorobenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, N-[1-(o-méthylbenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, N-(1-benzylpipérid-4-yl)-2-méthoxy-4,5-diaminobenzamide, N-[1-(p-nitrobenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, N-[1-(1-phényléthyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-bromobenzamide, N-[1-(m-méthylbenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, N-(1-benzylpipérid-4-yl)-2-éthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, N-[1-(1-phényléthyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4,5-diaminobenzamide, N-(1-benzylpipérid-4-yl)-2-méthoxy-4-diméthylamino-5-chlorobenzamide, N-[1-(1-phényléthyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-acétamido-5-aminobenzamide, N-(1-benzylpipérid-4-yl)-2-méthoxy-4-méthylamino-5-chlorobenzamide, N-(1-benzylpipérid-4-yl)-2-allyloxy-4-amino-5-chlorobenzamide, N-(1-p-méthylbenzylpipérid-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-aminobenzamide, N-(1-benzylpipérid-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-aminobenzamide, N-[1-(2-méthoxy-5-chlorobenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-acétamido-5-aminobenzamide et N-(1-benzylpipérid-4-yl)-2-éthoxy-4-méthylamino-5-chlorobenzamide, ainsi que des sels d'addition acides de ces composés acceptables du point de vue pharmaceutique.

Ces composés possèdent, en plus de leurs propriétés pharmacologiques susmentionnées, des propriétés intéressantes pour provoquer une anorexie (test de spaghetti sur souris) sans stimulation du système nerveux central, telle que celle qui est produite par l'amphé-

tamine, une vasodilatation (test de l'oreille sur souris) et une inhibition de la sécrétion d'acide gastrique (ligature pylorique, modèle de Shay), et la formation d'ulcères chez le rat (modèles phénylbutazone et tension nerveuse).

Ces composés peuvent être préparés par les méthodes décrites dans le brevet suisse (demande de brevet N° 3550/75, du 20.3.1975) pour la préparation de composés de formule générale (I). Leurs sels acides d'addition peuvent être préparés en faisant réagir les bases dans un solvant tel que le méthanol, l'éthanol, l'acétone, l'eau ou un mélange convenable de tels solvants à une température comprise entre 10°C et le point d'ébullition du mélange réactionnel.

Ces composés peuvent être introduits dans des formules galéniques solides, liquides ou comprenant un mélange de produit solide et de liquide; ils peuvent être adaptés à l'administration orale, rectale ou parentérale, quoique l'administration *per os* soit préférée. Dans ce cas, les composés peuvent être administrés sous forme de tablettes, capsules, losanges, granules effervescents, sirops ou suspensions.

L'exemple suivant illustre en détail la préparation d'un composé selon l'invention.

Exemple:

Préparation de la N-[1-(m-Trifluorométhylbenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide

A une suspension de 6 g d'acide 2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzoïque dans 400 cc de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute une solution de 4,2 cc de triéthylamine dans 28 cc de tétrahydrofurane. La solution résultante est refroidie à -10°C ; on ajoute ensuite une solution de 2,98 cc de chloroformate d'éthyle dans 25 cc de tétrahydrofurane, peu à peu. Le mélange est agité à cette même température pendant $\frac{1}{2}$ h et on ajoute ensuite une solution de 8,58 g de 1-(m-trifluorométhylbenzyl)-4-amino-pipéridine dans 25 cc de tétrahydrofurane. Après avoir agité le mélange réactionnel pendant 1 h à une température de -10 à -5°C , on laisse monter la température jusqu'à la température ambiante et on laisse reposer le mélange réactionnel pendant une nuit. La mélange est ensuite évaporé à sec et le résidu est dissous dans un mélange de chloroforme et d'eau. Le mélange est rendu très alcalin par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium; la phase chloroformique est ensuite séparée et lavée à l'eau, séchée (sulfate de sodium) et évaporée à sec; on obtient ainsi 9,5 g de composé P.F. $138-140^\circ\text{C}$ (après cristallisation dans de l'acétone/n-hexane). Son chlorhydrate a un P.F. de $219-221^\circ\text{C}$.

Par un procédé similaire, et en utilisant des matériaux de départ appropriés, et des quantités convenables de ces derniers, on a également préparé:

N-[1-(1-phényléthyl)pipérid-4-yl]-2-éthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, dont le chlorhydrate a un P.F. $282-284^\circ\text{C}$;
N-[1-(2-méthoxy-5-chlorobenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, dont le chlorhydrate a un P.F. de $200-203^\circ\text{C}$;
N-[1-(β-naphtylméthyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, dont le chlorhydrate a un P.F. de $220-221^\circ\text{C}$;
N-[1-(p-méthylbenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, dont le chlorhydrate a un P.F. de $234-235^\circ\text{C}$;
N-[1-(p-bromobenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, dont le chlorhydrate a un P.F. de $242-243^\circ\text{C}$;
N-[1-(p-fluorobenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, dont le monohydrate d'hydrochlorure a un P.F. de $256-258^\circ\text{C}$;
N-[1-(o-méthylbenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, dont le chlorhydrate a un P.F. de $186-188^\circ\text{C}$;
N-(1-benzylpipérid-4-yl)-2-méthoxy-4,5-diaminobenzamide, dont le monohydrate d'hydrochlorure a un P.F. de $244-246^\circ\text{C}$;
N-[1-(p-nitrobenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, dont le chlorhydrate a un P.F. de $223-225^\circ\text{C}$;

N-[1-(1-phényléthyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-bromobenzamide, dont le chlorhydrate a un P.F. de 239-241°C;
 N-[1-(m-méthylbenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, dont le chlorhydrate a un P.F. de 217-219°C;
 N-(1-benzylpipérid-4-yl)-2-éthoxy-4-amino-5-chlorobenzamide, dont le chlorhydrate a un P.F. de 271-273°C;
 N-[1-(1-phényléthyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4,5-diaminobenzamide, dont le monohydrate de dihydrochlorure a un P.F. de 246-248°C;
 N-(1-benzylpipérid-4-yl)-2-méthoxy-4-diméthylamino-5-chlorobenzamide, dont le fumarate a un P.F. de 185-187°C;
 bis-{N-[1-(1-phényléthyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-acétamido-5-aminobenzamide}fumarate, P.F. 165-166°C;

N-(1-benzylpipérid-4-yl)-2-méthoxy-4-méthylamino-5-chlorobenzamide, dont le fumarate a un P.F. de 221-222°C (dec);
 N-(1-benzylpipérid-4-yl)-2-allyloxy-4-amino-5-chlorobenzamide, dont le chlorhydrate a un P.F. de 223-225°C;
 5 N-[1-(p-méthylbenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-acétamido-5-aminobenzamide, dont le fumarate a un P.F. de 172-174°C (dec);
 N-(1-benzylpipérid-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-aminobenzamide, dont le fumarate a un P.F. de 177-179°C;
 10 N-[1-(2-méthoxy-5-chlorobenzyl)pipérid-4-yl]-2-méthoxy-4-acétamido-5-aminobenzamide, dont le fumarate a un P.F. de 182-184°C (dec.); et
 N-(1-benzylpipérid-4-yl)-2-éthoxy-4-méthylamino-5-chlorobenzamide, dont le fumarate a un P.F. de 229-231°C (dec).