

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 420 604**

51 Int. Cl.:

C07D 213/127 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2008 E 08772896 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 2178836**

54 Título: **Reacción de adición de amida**

30 Prioridad:

23.07.2007 US 961656 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.08.2013

73 Titular/es:

**GIVAUDAN SA (100.0%)
CHEMIN DE LA PARFUMERIE 5
1214 VERNIER, CH**

72 Inventor/es:

**FURRER, STEFAN MICHAEL;
BOM, DAVID C.;
DASTRUP, DAVID MAX y
UNGUREANU, IOANA MARIA**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 420 604 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

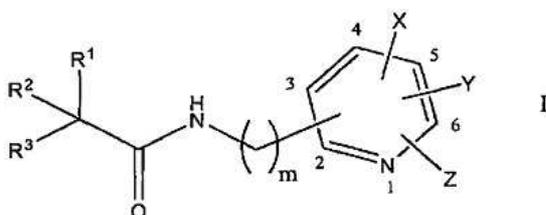
DESCRIPCIÓN

Reacción de adición de amida

5 La presente descripción se refiere a la adición de carboxamidas a vinilpiridinas.

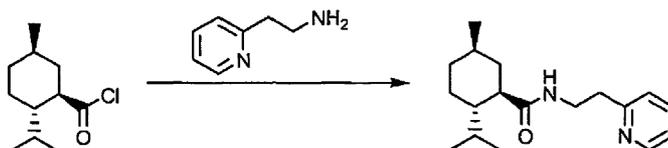
Las p-mentano-carboxamidas N-sustituidas son bien conocidas en la técnica como compuestos que proporcionan una sensación refrescante a la piel o a las membranas mucosas del cuerpo. Se describen ejemplos típicos de este tipo de compuestos, por ejemplo, en la patente británica GB 1.421.744.

10 En la solicitud de patente internacional publicada WO 2007/or 9719 se dan a conocer compuestos de fórmula general I



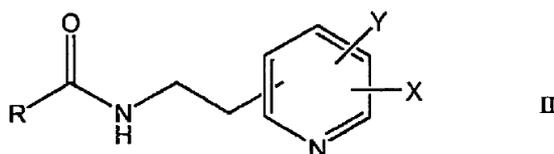
15 en los que X, Y, Z, R¹, R², R³ y m son tal como se definen en dicho documento. En algunos ejemplos particulares, como mínimo dos de entre R¹, R² y R³ forman conjuntamente un radical cíclico.

20 Habitualmente, estos compuestos se han preparado por reacción de un cloruro de ácido carboxílico de mentano con una monoamina adecuada. Un ejemplo de esto es la siguiente reacción:

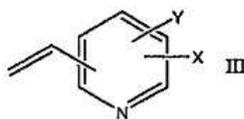


25 Aunque esta reacción es eficaz, implica la utilización de materiales costosos.

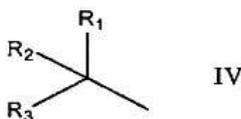
Actualmente se ha puesto de manifiesto que es posible preparar estos compuestos por un procedimiento simple y económico. Por consiguiente, se da a conocer un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula II



30 que comprende la reacción de un compuesto de fórmula RCONH₂ con un compuesto de fórmula III



35 en el que X e Y se seleccionan independientemente de entre el grupo que comprende H, metilo (Me), etilo (Et), OMe, OEt y mezclas de los mismos, y en el que R es un resto de fórmula IV



40 en el que R₁, R₂ y R₃ comprenden conjuntamente, como mínimo, 6 átomos de carbono, y se seleccionan de tal manera que

(a)

(i) R₁ se selecciona entre el grupo que comprende H, Me, Et, isopropilo y alquilo C₄-C₅ ramificado;
y

(ii) R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de entre el grupo que comprende Me, Et, isopropilo y alquilo C₄ ramificado; o

(b) dos cualesquiera de entre R₁, R₂ y R₃, o todos ellos, forman conjuntamente un radical monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene hasta 10 átomos de carbono,

llevándose a cabo la reacción en un disolvente en presencia de una base.

También se describe un compuesto de fórmula II, tal como se ha definido anteriormente, que se puede preparar por un procedimiento, tal como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula III son vinilpiridinas, opcionalmente sustituidas. Se pueden utilizar la 2-vinilpiridina, o la 4-vinilpiridina, o derivados de las mismas.

El disolvente puede ser cualquier disolvente adecuado. El mismo puede ser capaz de disolver todos los reactivos y el producto de reacción. Entre los disolventes útiles se incluyen disolventes no reactivos que contienen oxígeno y nitrógeno, e hidrocarburos aromáticos. Entre los ejemplos no limitativos de disolventes se incluyen xileno, tolueno, dimetilformamida y tetrahidrofurano (THF).

La cantidad de disolvente presente es cualquier cantidad adecuada.

La base que se puede utilizar en el presente procedimiento puede ser cualquier base adecuada. Entre los ejemplos típicos de bases adecuadas se incluyen metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, diisopropilamina de litio, hidruro de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Un intervalo aceptable de concentración está comprendido entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,5 equivalentes.

Entre los ejemplos particulares de bases se incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y terc-butóxido de potasio. Estos se pueden utilizar en intervalos de concentración comprendidos entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,25 equivalentes.

En realizaciones particulares, que comprenden la utilización de bases de sodio o potasio, la mezcla puede comprender un agente quelante. Esto permite obtener mayores rendimientos y tiempos de reacción menores. Entre los ejemplos de agentes quelantes adecuados se incluyen éteres de corona, tales como 18-corona-6, particularmente combinados con bases, tales como hidróxido de potasio y terc-butóxido de potasio.

Alternativamente, el propio disolvente se puede seleccionar de modo que tenga propiedades quelantes. Si se utilizan estos disolventes, el agente quelante se puede incluir en una cantidad reducida o incluso prescindir por completo de él. Entre los disolventes útiles a este respecto se incluyen la dimetilformamida (DMF) y la N-metilpirrolidona (NMP). Se pueden utilizar combinaciones de todos o cualquiera de estos disolventes en cualquier proporción.

En una realización particular, la reacción se calienta o se lleva a cabo a presión, por ejemplo, en una bomba o en un recipiente de microondas cerrado herméticamente. Aunque, por lo general, tomar estas medidas no es esencial, hacerlo puede comportar mayores rendimientos y tiempos de reacción menores. Un intervalo de temperatura particular para el calentamiento es, como mínimo, de aproximadamente 50°C, más particularmente de entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 200°C. Naturalmente, la utilización de temperaturas más elevadas afectará a la selección del disolvente, pero el experto en la materia será capaz de seleccionar disolventes adecuados para cada caso.

Son realizaciones particulares del compuesto aquellas en las que R se selecciona de acuerdo con la descripción que se expone a continuación.

En realizaciones particulares, R es un resto seleccionado entre el grupo que comprende 2,4-dimetilpent-3-ilo, 2,3,4-dimetilpent-3-ilo, adamantilo, 2-isopropil-5-metilciclohexil-1-ilo y mezclas de los mismos.

Un ejemplo particular de la fórmula IV es el 2-isopropil-5-metil-ciclohexil-2-ilo (en una realización particular, la variante (1R, 2S, 5R)).

A continuación, se describe el presente procedimiento haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1**Preparación de N-(2-piridin-2-il-etil)-p-mentano-carboxamida [(1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida]:**

En un matraz de fondo redondo de 153 ml, equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, se introdujeron 0,368 g de p-mentano-carboxamida, 4 ml de tolueno, 0,32 ml de 2-vinilpiridina, 0,027 g de 18-corona-6 y 0,12 ml de terc-butóxido de potasio (20% en THF). La mezcla se calentó a 110°C durante 3 horas, obteniéndose un 97% de conversión determinada por cromatografía de gases (CG).

Ejemplo 2**Preparación de N-(2-piridin-2-il-etil)-p-mentano-carboxamida [(1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida]:**

En un vial de microondas Biotage de 53 ml, equipado con agitador magnético, se introdujeron 0,1 g de p-mentano-carboxamida, 0,55 ml de tolueno, 0,45 ml de NMP, 0,086 g de 2-vinilpiridina y 3,1 mg de KOH. El vial se cerró herméticamente y se calentó en el equipo de microondas Biotage a 150°C durante 10 minutos, obteniéndose un 90,9% de conversión determinada por CG.

Ejemplo 3**Preparación de N-(2-piridin-2-il-etil)-p-mentano-carboxamida [(1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida]:**

En un vial de microondas Biotage de 5 ml, equipado con agitador magnético, se introdujeron 0,1 g de p-mentano-carboxamida, 1,0 ml de THF, 0,086 g de 2-vinilpiridina y 0,1 equivalentes de terc-butóxido de potasio (KOtBu) (20% en THF). El vial se cerró herméticamente y se calentó en el equipo de microondas Biotage a 160°C durante 20 minutos, obteniéndose un 88% de conversión determinada por CG.

Ejemplo 4**Preparación de N-(2-piridin-2-il-etil)-p-mentano-carboxamida [(1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida]:**

En un vial de microondas Biotage de 5 ml, equipado con agitador magnético, se introdujeron 0,1 g de p-mentano-carboxamida, 1,0 ml de NMP, 0,086 g de 2-vinilpiridina y 0,1 equivalentes de KOtBu (20% en THF). El vial se cerró herméticamente y se calentó en el equipo de microondas Biotage a 150°C durante 10 minutos, obteniéndose un 95,3% de conversión determinada por CG.

Ejemplo 5**Preparación de N-(2-piridin-2-il-etil)-p-mentano-carboxamida [(1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida]:**

En un vial de microondas Biotage de 5 ml, equipado con agitador magnético, se introdujeron 0,1 g de p-mentano-carboxamida, 1,0 ml de NMP, 0,086 g de 2-vinilpiridina y 2,2 mg de NaOH. El vial se cerró herméticamente y se calentó en el equipo de microondas Biotage a 150°C durante 10 minutos, obteniéndose un 85,7% de conversión determinada por CG.

Ejemplo 6**Preparación de N-(2-piridin-2-il-etil)-p-mentano-carboxamida [(1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida]:**

En un vial de microondas Biotage de 5 ml, equipado con agitador magnético, se introdujeron 0,1 g de p-mentano-carboxamida, 0,05 ml de NMP, 0,95 ml de tolueno, 0,082 ml de 2-vinilpiridina y 3,1 mg de KOH. El vial se cerró herméticamente y se calentó en el equipo de microondas Biotage a 150°C durante 10 minutos, obteniéndose un 74,6% de conversión determinada por CG.

Ejemplo 7**Preparación de N-(2-piridin-2-il-etil)-p-mentano-carboxamida [(1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida]:**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con agitador magnético y agitador de reflujo, se introdujeron

5,0 g de p-mentano-carboxamida, 10 ml de NMP y 150 mg de KOH. La mezcla se calentó durante 1 hora a 120°C.

A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron lentamente 60 ml de agua con agitación, precipitándose cristales en la mezcla. La mezcla se enfrió a 0°C, se filtró y los cristales se lavaron veces con agua casi helada. El producto bruto se recristalizó en acetato de etilo y hexano, obteniéndose 3,96 g de cristales blancos (rendimiento del 50%).

EM: 288 ($[M^+]$), 273, 245, 149, 121, 95

10 RMN 1H (300 MHz; DMSO) δ : 8,53 (d, 1H), 7,62 (td, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,67 (nonuplete, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,95 (td, 1H), 1,84-1,53 (m, 4H), 1,47 (t ancho, 1H), 1,4-1,1 (m, 2H), 0,87 (d, 3H), 0,84 (d, 3H), 0,66 (d, 3H)

15 RMN ^{13}C (75 MHz; DMSO) δ : 175,8, 159,7, 148,9, 136,7, 123,6, 121,55, 49,8, 44,3, 39,4, 38,35, 36,9, 34,6, 32,3, 28,55, 23,9, 22,3, 21,3, 15,95

Ejemplo 8

Preparación de N-(4-piridin-2-il-etil)-p-mentano-carboxamida [(1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-N-(2-(piridin-4-il)etil)ciclohexanocarboxamida]:

20 En un vial de microondas Biotage de 5 ml, equipado con agitador magnético, se introdujeron 0,1 g de p-mentano-carboxamida, 1 ml de NMP, 0,082 ml de 4-vinilpiridina y 3,1 mg de KOH. El vial se cerró herméticamente y se calentó en el equipo de microondas Biotage a 150°C durante 10 minutos, obteniéndose un 54% de conversión determinada por CG.

25 EM: 260 ($[M^+]$), 217, 149, 121, 95

Ejemplo 9

Preparación de 2-isopropil-2,3-dimetil-N-(2-(piridin-2-il)etil)butanamida:

30 En un vial de microondas Biotage de 20 ml, equipado con agitador magnético, se introdujeron 1,0 g de 2-isopropil-2,3-dimetilbutanamida, 10 ml de tolueno, 1,0 g de 2-vinilpiridina, 0,027 g de 18-corona-6 y 0,18 g de terc-butóxido de potasio (20% en THF). El vial se cerró herméticamente y se calentó en el equipo de microondas Biotage a 200°C durante 30 minutos.

35 La mezcla se acidificó con 100 ml de HCl (1 N en agua) y se extrajo 2 veces con MTBE. La capa acuosa se trató con 150 ml de NaOH (1 N en agua) y se extrajo 2 veces con MTBE. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna. Se obtuvieron 1,17 g de cristales blancos (rendimiento del 70%).

40 P_f: 60-61 °C

45 EM: 262 ($[M^+]$), 220, 205, 149, 121, 106, 93

RMN 1H (300 MHz; CDCl₃) 8,53 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,67 (dd, 2H), 2,99 (t, 2H), 1,96 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,85 (d, 6H), 0,79 (d, 6H)

50 ^{13}C (75 MHz; CDCl₃) 175,6, 160,0, 149,1, 136,6, 123,4, 121,5, 51,4, 38,4, 36,9, 32,6, 18,1, 17,4, 14,1

Ejemplo 10

Preparación de 2-fenil-N-(2-(piridin-2-il)etil)butanamida:

55 En un vial de microondas Biotage de 10 ml, equipado con agitador magnético, se introdujeron 2,5 g de 2-fenilbutiramida, 3 ml de NMP, 1,6 g de 2-vinilpiridina y 0,1 g de KOH. El vial se cerró herméticamente y se calentó en el equipo de microondas Biotage a 150°C durante 10 minutos.

60 La mezcla se vertió sobre hielo, el pH se ajustó con NaOH (1 N en agua) hasta un valor de 12 y se extrajo con MTBE. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna. Se obtuvieron 2,3 g de un aceite beige (rendimiento del 56%).

EM: 266 ($[M^+]$), 253, 240, 149, 121, 106, 91, 78, 65

65 RMN 1H (300 MHz; CDCl₃) 8,40 (m, 1H), 7,50 (dt, 1H), 7,3-7,2 (m, 5H), 7,1 (dt, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,60 (dd, 2H), 3,20 (t, 1H), 2,90 (t, 2H), 2,2-2,1 (m, 1H), 1,8-1,7 (m, 1H), 0,84 (t, 3H)

¹³C (75 MHz; CDCl₃) 173,5, 159,6, 149,1, 140,0, 136,5, 128,6, 128,1, 127,0, 123,4, 121,4, 55,4, 3 8,8, 3 6,8, 26,1, 12,3

5 Ejemplo 11

Preparación de 2-(2-metoxibencilamino)-N-(2-(piridin-2-il)etil)acetamida:

10 En un vial de microondas Biotage de 10 ml, equipado con agitador magnético, se introdujeron 2,5 g de 2-(2-metoxibencilamino)acetamida, 3 ml de NMP, 1,6 g de 2-vinilpiridina y 0,1 g de KOH. El vial se cerró herméticamente y se calentó en el equipo de microondas Biotage a 150°C durante 10 minutos.

15 La mezcla se vertió sobre hielo, el pH se ajustó con NaOH (1 N en agua) hasta un valor de 12 y se extrajo con MTBE. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna. Se obtuvieron 1,05 g de un aceite beige (rendimiento del 27%).

EM: 299 ([M⁺]), 178, 164, 150, 136, 121, 106, 91, 78, 65, 51

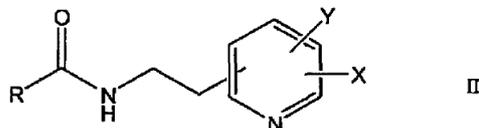
20 RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) 8,50 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,6 (dt, 1H), 7,3-7,1 (m, 4H), 7,0-6,8 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,05 (t, 2H), 1,95 (s, 1H)

¹³C (75 MHz; CDCl₃) 171,8, 159,4, 157,6, 149,4, 136,4, 129,9, 128,6, 123,4, 121,5, 120,5, 110,3, 55,2, 51,8, 49,4, 38,3, 37,6

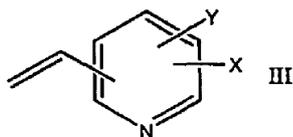
25 Estos ejemplos son únicamente ilustrativos y se entiende que el experto en la materia puede llevar a cabo variaciones y modificaciones sin salirse del alcance de la presente invención. Cabe señalar que las realizaciones descritas no son sólo alternativas, sino que se pueden combinar.

REIVINDICACIONES

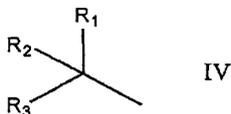
1. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II



que comprende la reacción de un compuesto de fórmula RCONH₂ con un compuesto de fórmula III



en el que X e Y se seleccionan independientemente de entre el grupo que comprende H, metilo, etilo, OMe, OEt y mezclas de los mismos, y en el que R es un resto de fórmula IV



en el que R₁, R₂ y R₃ comprenden conjuntamente, como mínimo, 6 átomos de carbono, y en el que R₁, R₂ y R₃ se seleccionan de tal manera que

(a)

(i) R₁ se selecciona de entre el grupo que comprende H, Me, Et, isopropilo, alquilo C₄-C₅ ramificado y mezclas de los mismos; y

(ii) R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de entre el grupo que comprende Me, Et, isopropilo, alquilo C₄ ramificado y mezclas de los mismos; o

(b) dos cualesquiera de entre R₁, R₂ y R₃, o todos ellos, forman conjuntamente un radical monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene hasta 10 átomos de carbono,

llevándose a cabo la reacción en un disolvente en presencia de una base.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que R es un resto seleccionado de entre el grupo que comprende 2,4-dimetilpent-3-ilo, 2,3,4-dimetilpent-3-ilo, adamantilo, 2-isopropil-5-metil-ciclohexil-1-ilo y mezclas de los mismos.

3. Procedimiento, según la reivindicación 2, en el que R es 2-isopropil-5-metil-ciclohexil-1-ilo en la forma (1R, 2S, 5R).

4. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la base se selecciona entre el grupo que comprende hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio y mezclas de los mismos.

5. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la base se selecciona entre el grupo que comprende bases que contienen sodio y potasio, y el disolvente comprende, como mínimo, un agente quelante.

6. Procedimiento, según la reivindicación 5, en el que el agente quelante se selecciona entre el grupo que comprende disolventes con propiedades quelantes y agentes quelantes añadidos independientemente, y que es preferentemente un éter de corona.

7. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en condiciones seleccionadas, como mínimo, entre una de entre una temperatura elevada y una presión elevada, siendo la temperatura, preferentemente, de como mínimo 50°C, y estando comprendida, más preferentemente, entre 100°C y 200°C.