



PATENTE DE INVENCION

Your Case No. 20.854. I

32 4 365

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de alquilenpiperi-
dinas sustituidas".

- - - - -

Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, -
residente en Wayne, New Jersey, EE. UU. de A.

- - - - -

La presente invención se relacio-
na con nuevos compuestos orgánicos. Más particular-
mente, se relaciona con alquilenpiperidinas substi-
tuídas y con métodos para su preparación.

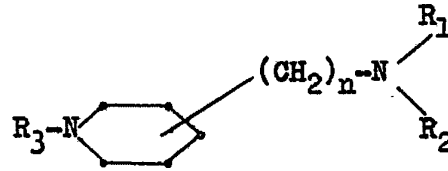
5. Se puede ilustrar los nuevos com-

324365

- 2 -



puestos de la presente invención mediante la siguiente fórmula:



5. donde R_1 es alquilo inferior; R_2 es H o alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, aralquilo o cicloalquilo; R_3 es un átomo de carbono que está no saturado por ser parte de un radical arilo substituído de la serie del tipo del benceno o parte de un anillo heterocíclico aromático de por lo menos 5 átomos en el anillo que contiene no más de 4 heteroátomos o por ser un carbono carbonilo;
10. n es 3 ó 4, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos más arriba.

15. Cuando R_3 es un radical arilo o arilo substituído, puede ser por ejemplo un radical -clorofenilo, nitrofenilo, aminofenilo, acetamidofenilo, bencenosulfonamidofenilo, naftilo o aminonaftilo.

20. Cuando R_3 es un carbono carbonilo substituído, además de estar unido al núcleo de piperidina esta también de preferencia unido a un grupo fenilo, bifenilo, halofenilo, diclorofenilo, fenil-triazolilo, fenilazofenilo, benciloxilo, nitrofurilo, alcoxilo o trihalometilo.

25. Cuando R_3 es un radical heterocíclico aromático, el heterociclo contiene no más de 4 heteroátomos y el resto son átomos de carbono.

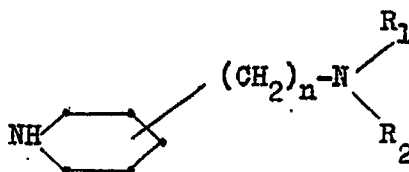
Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen sales tales como



mo clorhidratos, sulfatos, maleatos, fumaratos y 1,1'-metilen-bis-(2-naftol-3-carboxilatos) y sales cuater narias.

5. Las bases libres de los compuestos de la presente invención son en general aceites o sólidos de punto más bajo de fusión, un poco solubles en agua y fácilmente solubles en alcoholes inferiores, benceno, tolueno, acetona, cloroformo, o similares. Las sales de la presente invención son característica
10. mente solubles en agua y otros disolventes hidroxilados, y por lo general son insolubles en disolventes no polares.

15. Se puede preparar convenientemente los compuestos de la presente invención haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:



20. donde R_1 , R_2 y n están de acuerdo con lo definido más arriba, con el compuesto R_3Z donde Z es halógeno, OH , O -alquilo, OSO_2 -alquilo, OSO_2 -arilo, o un residuo anhidrido, y R_3 está de acuerdo con lo definido más
25. arriba, para formar el producto de la presente invención. Por lo general, se lleva a cabo la reacción descrita más arriba de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, cuando Z es halógeno, se puede llevar a cabo la reacción en un disolvente tal como, por ejemplo, un β -alcoxi alcohol, un alcohol inferior, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, fenol o lo similar, y se lleva entonces



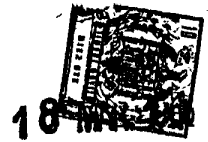
por lo general a cabo la reacción por calentamiento de la mezcla de reacción en presencia de un aceptante de ácido tal como un bicarbonato, trietilamina o lo similar.

5. La presente invención incluye también composiciones de materia que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, pudiéndose administrar estas composiciones de materia a una dosis de 1 a 500 mg del compuesto o de su sal por cada kilogramo de peso del cuerpo del animal de sangre caliente al cual se trata.

10. Los compuestos de la presente invención son activos para inhibir el crecimiento de protozoarios. Son particularmente activos para inhibir protozoarios del género Trypanosoma, sabiéndose que diferentes especies de los mismos son agentes causales de serias enfermedades parasitarias en el hombre y en los animales (por ejemplo, la tripanosomiasis o "enfermedad del sueño").
15. Por ejemplo, se ha comprobado que el compuesto 4'-(4,3-dimetilaminopropil)-1-piperidinil-acetanilida es altamente activo contra infecciones experimentales con Trypanosoma cruzi en los ratones. El Trypanosoma cruzi es el agente casual de la enfermedad de Chagas en Sud América, y que es una tripanosomiasis americana.

20. Se puede suministrar las piperidinas substituídas, descritas más arriba, como ingrediente activo en composiciones del compuesto y un portador comestible. Aunque la cantidad de la droga
- 25.
- 30.

324365



- que se debe administrar diariamente depende de muchos factores tales como dimensiones, peso, edad, etc., del animal de sangre caliente, se ha comprobado que una ingestión diaria de 1 a 500 mg/kg de peso del cuerpo producirá buenos resultados en animales de sangre ca-
5. liente. La unidad de dosis puede afectar la forma - de una sola unidad por día, o formas más pequeñas pa - ra el uso como unidades múltiples por día. En el ca - so de tabletas, pueden ser de dimensiones más grandes
10. y estar marcadas o ranuradas para el uso como unida - des fraccionables para administrar una o más veces - por día.

- Se puede administrar las composi - ciones bajo la forma de cápsulas de gelatina de cá - cara dura. En las cápsulas pueden estar también pre -
15. sentes diluyentes tales como lactosa, almidón, óxido de magnesio, estearato de magnesio y lo similar. Las cápsulas pueden ser suficientemente grandes para pro - veer la dosis diaria deseable o más pequeñas para ser
20. utilizadas en dosis múltiples por día.

- Se puede administrar las composi - ciones como soluciones o suspensiones parenterales. Si se desea dosis más grandes en cantidades más pe -
25. queñas, puede resultar a veces necesario usar suspen - siones parenterales.

- Las composiciones de la presente invención pueden adoptar la forma de jarabes o gotas pediátricas. Por lo general, estas formulaciones -
30. contienen uno o más de los siguientes: agentes de - suspensión, sales reguladoras de pH, estabilizadores,

324365

- 6 -



protectores, etc.

- En la siguiente manera se lleva a cabo el ensayo de los presentes compuestos contra T. cruzi. Se inocula subcutáneamente ratones alpinos hembra de la raza Manor de 7 a 8 semanas de edad con aproximadamente 50.000 parásitos (de ratones donantes infectados), siendo 13 a 16 días el tiempo término medio de supervivencia de los ratones no tratados. Se administra composiciones que se desean ensayar, mediante una dieta con drogas en los días 6-12 postinoculación. El principal criterio de actividad quimiopéutica es el tiempo de supervivencia de los ratones tratados con respecto a los ratones no tratados, aunque en algunos experimentos se lleva también a cabo el exámen de la sangre periférica y de varios órganos internos con respecto a la presencia de parásitos. La actividad no se ve afectada cuando se administra los compuestos por alimentación forzada, o mediante inyección subcutánea o intraperitoneal. Cuando se administra compuestos de la presente invención a ratones infectados con T. cruzi en la manera descrita más arriba, más del 80% de los animales están sanos y libres de parásitos 30 días después de la fecha de la infección.

25. Los siguientes ejemplos describen en detalle la preparación de piperazinas representativas de la presente invención.

EJEMPLO I

30. Preparación de 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-nitrofenil)-piperidina



- Durante 24 hr. se agita a reflujo una mezcla de 30,9 g de 4-(3-dimetilaminopropil)piperidina, 26,2 g de 1-fluoro-4-nitrobenceno, 20,1 g de bicarbonato de sodio y 500 ml de tolueno. Después -
5. de enfriar hasta la temperatura ambiente, se separa por filtración los sólidos inorgánicos y se concentra el filtrado bajo presión reducida de manera de - obtener un sólido amarillo. La recristalización a - partir de acetato de etilo hirviendo proporciona el
10. compuesto puro que tiene p.f. = 93-95°C.

El tratamiento de la base libre - con una solución de ácido maléico en acetona proporciona el monomaleato que tiene p.f. = 132-134°C.

- Se puede reemplazar el material de
15. partida 1-fluoro-4-nitrobenceno por el correspondiente 1-cloro-, 1-bromo- ó 1-yodo-4-nitrobenceno para - producir el compuesto deseado.

EJEMPLO II

- Preparación de triclorhidrato de 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-aminofenil-piperidina)
- 20.

- Se agrega 0,5 g de óxido de platino a una solución de 3,6 g de 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-nitrofenil)piperidina (Ejemplo I) en 100 ml de acetato de etilo y se hidrogena entonces la mezcla -
25. bajo una presión de 2,11 a 3,16 kg/cm² hasta que queda completa la retoma de hidrógeno. Se filtra entonces la mezcla de reacción hacia un frasco que contiene 8 ml de isopropanol que contiene 1,7 g de cloruro - de hidrógeno. Se forma de inmediato un precipitado.
30. Después de algunas horas, se recoge el precipitado,



se le seca bajo presión reducida y se le recrystaliza entonces a partir de etanol que contiene 5% de agua, de manera de obtener el compuesto puro que tiene p.f. = 237-242°C, con descomposición.

5.

EJEMPLO IIIPreparación de 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-acetamidofenil)piperidina

Con 15 ml de anhídrido acético se trata a la temperatura ambiente, durante 2 hr, una solución de 12,0 g de 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-aminofenil)piperidina en 200 ml de acetato de etilo (que se prepara de acuerdo con lo descrito en el Ejemplo II). Se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad bajo presión reducida. La recrystalización del residuo a partir de éter proporciona el compuesto puro que tiene p.f. = 107-109°C. El tratamiento del compuesto con una solución de ácido maléico en acetona proporciona la sal de maleato que tiene p.f. = 145-148°C. con descomposición.

20.

EJEMPLO IVPreparación de clorhidrato de 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(3-lauroamidofenil)-piperidina

Con 5,7 g de cloruro de lauroilo se trata una solución de 4,5 g de 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-aminofenil)piperidina en 100 ml de acetato de etilo (que se prepara en la manera descrita en el Ejemplo II). Después de varias horas, se recoge el precipitado y se le recrystaliza a partir de etanol de manera de obtener el compuesto puro que tiene p.f. = 185-190°C, con descomposición.

324365



EJEMPLO V

Preparación de diclorhidrato de 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-carbetoxiaminofenil)piperidina

5. Se prepara el compuesto de este ejemplo mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo IV, aunque se reemplaza el cloruro de lauroilo por cloroformato de etilo. El compuesto puro tiene p.f. = 225°C, con descomposición.

EJEMPLO VI

10. Preparación de clorhidrato de 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-benzamidofenil)piperidina

15. Se prepara el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo IV, aunque se reemplaza el cloruro de lauroilo por cloruro de benzoilo. El compuesto tiene p.f. = 214-217°C. con descomposición.

EJEMPLO VII

Preparación de clorhidrato de 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-bencenosulfonamidofenil)piperidina

20. Se prepara el compuesto de este ejemplo mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo IV, aunque se reemplaza el cloruro de lauroilo por cloruro de bencenosulfonilo. El compuesto tiene p.f. = 190-192°C.

EJEMPLO VIII

Preparación de maleato de 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-fenilureidofenil)piperidina

30. Con 2,4 g de isocianato de fenilo disuelto en 100 ml de acetato de etilo se trata una solución de 3,5 g de 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-

324365



- aminofenil)piperidina en 100 ml de acetato de etilo (que se prepara en la manera descrita en el Ejemplo II). Después de reposar a la temperatura ambiente, se recoge el precipitado y se le trata con una solución de ácido maléico en acetona, de manera de obtener el compuesto del título que tiene p.f. = 140-142 °C.
- 5.

EJEMPLO IX

- Preparación de clorhidrato de 4- β -(N-metilbutilamino)propil-1-(4-nitrofenil)piperidina
- 10.

Se prepara este compuesto esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo I, pero reemplazando la 4-(3-dimetilaminopropil)piperidina por 4- β -(N-metilbutilamino)propilpiperidina. El compuesto tiene p.f. = 149-152°C.

15.

EJEMPLO X

- Preparación de maleato de 4- β -(N-metilbutilamino)propil-1-(4-acetamidofenil)piperidina
- 20.

La reducción catalítica de 4- β -(N-metilbutilamino)propil-1-(4-nitrofenil)piperidina - (Ejemplo IX) mediante el procedimiento del Ejemplo II, proporciona una solución de 4- β -(N-metilbutilamino)propil-1-(4-aminofenil)piperidina en acetato de etilo. Se acetila y se convierte a su sal de ácido maléico mediante el procedimiento del Ejemplo III para obtener el compuesto del título que tiene p.f. = 98-102°C, con descomposición.

25.

EJEMPLO XI

- Preparación de maleato de 4- β -(N-metil-n-octilamino)propil-1-(4-nitrofenil)piperidina
- 30.



- Se prepara este compuesto mediante el método del Ejemplo I, pero reemplazando la 4-(3-dimetilaminopropil)piperidina por 4- β -(N-metil-n-octilamino)propil/piperidina. Tiene p.f. = 75-77°C, con descomposición.
- 5.

EJEMPLO XII

Preparación de clorhidrato de 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-bifeniloilo)piperidina

- Con una solución de 4,3 g de 4-(3-dimetilaminopropil)piperidina en 100 ml de éter dietílico se trata una solución de 5,5 g de cloruro de 4-bifeniloilo en 200 ml de éter dietílico, obteniéndose el compuesto del título, p.f. = 170-171°C.
- 10.

EJEMPLO XIII

- Preparación de clorhidrato de 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-iodobenzoil)piperidina
- 15.

- Se prepara este compuesto mediante el método descrito en el Ejemplo XII, pero, reemplazando el cloruro de 4-bifeniloilo por cloruro de 4-iodobenzoil. Después de recristalización a partir de isopropanol, el compuesto tiene p.f. = 170-171°C.
- 20.

EJEMPLO XIV

Preparación de 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-oi)l)piperidina

- Se prepara la sal de clorhidrato crudo de este compuesto mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo XII, pero reemplazando el cloruro de 4-bifeniloilo por cloruro de 2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-oi. Se convierte el clorhidrato a la base libre mediante hidróxido de sodio acuoso, y se purifi
- 25.
- 30.

324365

- 12 -

18



ca por recristalización a partir de hexano, teniendo p.f. = 75-77°C.

5. En una manera similar se prepara el correspondiente derivado 2-(2,4-dinitrofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-oilo. Tiene p.f. = 88-91°C.

EJEMPLO XV

Preparación de clorhidrato de 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-fenilazobenzoil)piperidina

10. Se prepara este compuesto mediante el método descrito en el Ejemplo XII, pero reemplazando el cloruro de 4-bifeniloilo por cloruro de 4-fenilazobenzoil. Este compuesto tiene p.f. = 180-181°C.

EJEMPLO XVI

15. Preparación de dimaleato de 4-3-(N-metilbutilamino)propil-1-(2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-oil)piperidina

20. Se prepara este compuesto mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo XIV, pero reemplazando la 4-(3-dimetilaminopropil)piperidina por 4-3-(N-metilbutilamino)propil-1-piperidina. Tiene p.f. = 165-167°C con descomposición.

EJEMPLO XVII

Preparación de 7-cloro-4-4-(3-dimetilaminopropil)-1-piperidino/quinolina

25. Se lleva a cabo la preparación de este compuesto esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo I, pero reemplazando el 1-fluoro-4-hidrobenceno por una cantidad equivalente de 4,7-dicloroquinolina. El compuesto tiene p.f. = 69-72°C mientras que la sal de trifumarato tiene p.f. = 159-161°C.

30.

EJEMPLO XVIII

324365



Preparación de dimaleato de 4-/4-(3-dimetilaminopropil)-
1-piperidino/piridina

5. Se lleva a cabo la preparación de este compuesto mediante el procedimiento substancialmente como se ha descrito en el Ejemplo I, pero reemplazando el 1-fluoro-4-nitrobenceno por una cantidad equivalente de 4-cloropiridina. El compuesto puro tiene p.f. = 111-114°C, con descomposición.

EJEMPLO XIX

10. Preparación de maleato de 2-/4-(3-dimetilaminopropil)-
1-piperidino/ benzotiazol

15. Se lleva a cabo la preparación de este compuesto siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, pero reemplazando el 1-fluoro-4-nitrobenceno por una cantidad equivalente de 2-clorobenzotiazol. El compuesto puro tiene p.f. = 170-172°C, con descomposición.

EJEMPLO XX

20. Preparación de dimaleato de 2-/4-(3-dimetilaminopropil)-
1-piperidino/5-nitropiridina

25. Se lleva a cabo la preparación de este compuesto, siendo el procedimiento del Ejemplo I, pero reemplazando el 1-fluoro-4-nitrobenceno por 2-cloro-5-nitropiridina. El compuesto puro tiene p.f. = 150-151°C.

EJEMPLO XXI

Preparación de 1-/4-(3-dimetilaminopropil)-1-piperidino/4-metiltioxantona

30. Se lleva a cabo la síntesis de este compuesto mediante el procedimiento descrito en -



324365

el Ejemplo I, pero reemplazando el 1-fluoro-4-nitro-benceno por una cantidad equivalente de 1-cloro-4-me tiltioxantona. El compuesto puro tiene p.f. = 78-80º C.

5. EJEMPLO XXII
Preparación de clorhidrato de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-bifeniloil)-piperidina.

Se prepara el compuesto mediante el método del Ejemplo XII, pero reemplazando la 4-(3-dimetilaminopropil)piperidina por 3-(3-dimetilaminopropil)-piperidina. Se le purifica por recristalización a partir de una mezcla de isopropanol y éter dietílico, y tiene p.f. = 150-152º C.

10. EJEMPLO XXIII
Preparación de maleato de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-nitrofenil)piperidina

Se prepara este compuesto mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo I, pero reemplazando la 4-(3-dimetilaminopropil)piperidina por 3-(3-dimetilaminopropil)piperidina. Tiene p.f. = 126-127º C.

15. EJEMPLO XXIV
Preparación de maleato de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-(2-benzotiazolil)piperidina

Se prepara este compuesto mediante el método del Ejemplo XIX, pero reemplazando la 4-(3-dimetilaminopropil)piperidina por 3-(3-dimetilaminopropil)piperidina. El compuesto tiene p.f. = 128-129º C.

20. EJEMPLO XXV



Preparación de clorhidrato de 3-(3-dimetilaminopropil)-
1-(5-nitro-2-piridil)piperidina

5. Se prepara este compuesto mediante el procedimiento del Ejemplo XXIV, pero reemplazando el 2-clorobenzotiazol por 2-cloro-5-nitropiridina. El compuesto tiene p.f. = 180,5-181,5°C.

EJEMPLO XXVI

Preparación de clorhidrato de 2-(3-dimetilaminopropil)-
1-(4-bifeniloil)piperidina

10. Se prepara este compuesto mediante el método del Ejemplo XII, pero reemplazando la 4-(3-dimetilaminopropil)piperidina por 2-(3-dimetilaminopropil)piperidina. El compuesto tiene p.f. = 175-178°C, con descomposición.

15. EJEMPLO XXVII

Preparación de maleato de 2-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-nitrofenil)piperidina

20. Se prepara este compuesto mediante el procedimiento del Ejemplo I, pero reemplazando la 4-(3-dimetilaminopropil)piperidina por 2-(3-dimetilaminopropil)piperidina). Este compuesto tiene p.f. = 123-125°C.

EJEMPLO XXVIII

Preparación de clorhidrato de 4-(4-dimetilaminobutil)-
1-(4-nitrofenil)piperidina

25. Se prepara el compuesto del título mediante el método del Ejemplo I, pero reemplazando la 4-(3-dimetilaminopropil)piperidina por 4-(4-dimetilaminobutil)piperidina. Este compuesto tiene p.f. = 160-163°C.
- 30.

324365

- 16 -

18



EJEMPLO XXIX

Preparación de clorhidrato de 4-(4-dimetilaminobutil)-
1-(4-bifeniloil)piperidina

5. Se prepara este compuesto mediante el método del Ejemplo XII, pero reemplazando la 4-(3-dimetilaminopropil)piperidina por 4-(4-dimetilaminobutil)piperidina. Tiene p.f. = 163-165°C.

EJEMPLO XXX

10. Preparación de clorhidrato de 4-(4-dimetilaminobutil)-
1-(2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-ol)piperidina

Se prepara este compuesto mediante el procedimiento del Ejemplo XIV, pero reemplazando la 4-(3-dimetilaminopropil)piperidina por 4-(4-dimetilaminobutil)piperidina. Tiene p.f. = 145-147°C.

15.

EJEMPLO XXXI

Preparación de dimaleato de 4-(4-dimetilaminobutil)-
1-(7-cloro-4-quinolil)piperidina

20. Se prepara este compuesto mediante el método del Ejemplo XVII, pero reemplazando la 4-(3-dimetilaminopropil)piperidina por 4-(4-dimetilaminobutil)piperidina. Tiene p.f. = 178-180°C.

EJEMPLO XXXII

Preparación de triclorhidrato de 1-(4-amino-1-naftil)-
4-(3-dimetilaminopropil)piperidina

25. Se lleva a cabo la preparación de este compuesto mediante el procedimiento del Ejemplo II, pero reemplazando la 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(4'-nitrofenil)piperidina por 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(4'-nitronaftil)piperidina.

30.

EJEMPLO XXXIII



Preparación de 1-(4-acetamido-1-naftil)-4-(3-dimetilaminopropil)piperidina

- Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo III, se trata con anhídrido acético, para obtener el compuesto de este ejemplo, una solución de 1-(4-aminonaftil)-4-(3-dimetilaminopropil)piperidina en acetato de etilo, según se describe en el Ejemplo XXXII.

EJEMPLO XXXIV

10. Preparación de clorhidrato de 4- β -(N-metilciclohexilamino)propil-1-(4-bifeniloil)piperidina

- Se prepara este compuesto mediante el procedimiento del Ejemplo XII, pero reemplazando la 4-(3-dimetilaminopropil)piperidina por 4- β -(N-metilciclohexilamino)propilpiperidina. Este compuesto tiene p.f. = 232-234°C.

EJEMPLO XXXV

Preparación de clorhidrato de 4- β -(N-metilfeniletilamino)propil-1-(4-bifeniloil)piperidina

20. Se prepara este compuesto mediante el procedimiento del Ejemplo XII, pero reemplazando la 4-(3-dimetilaminopropil)piperidina por 4- β -(N-metilfeniletilamino)propilpiperidina. Este compuesto tiene p.f. = 195-197°C.

EJEMPLO XXXVI

25. Preparación de maleato de 4-(3-dimetilaminopropil)-1-(4-nitro-1-naftil)piperidina

- Se prepara este compuesto mediante el procedimiento del Ejemplo I, pero reemplazando el 1-fluoro-4-nitrobenceno por 1-iodo-4-nitro-naftaleno.

324365



EJEMPLO XXXVII

Preparación de maleato de 4-(3-dimetilaminopropil)-
1-(1-fenil-5-tetrazolil)piperidina

5. Se prepara este compuesto mediante el método del Ejemplo I, pero reemplazando el 1-fluoro-4-nitrobenceno por 5-bromo-1-fenil-tetrazol. Este compuesto tiene p.f. = 155-157°C.

EJEMPLO XXXVIII

10. Preparación de maleato de 4-(3-dimetilaminopropil)-
1-(5-nitro-2-tiazolil)piperidina

Se prepara este compuesto mediante el procedimiento del Ejemplo I, pero reemplazando el 1-fluoro-4-nitrobenceno por 5-nitro-2-bromo-tiazol. Este compuesto funde por debajo de 60°C.

15.

EJEMPLO XXXIX

Preparación de clorhidrato de 4-(3-dimetilaminopropil)-
1-(3-cloro-2-quinoxalinil)piperidina

20. Se prepara este compuesto mediante el método del Ejemplo I, pero reemplazando el 1-fluoro-4-nitrobenceno por 2,3-dicloroquinoxalina. Este compuesto tiene p.f. = 212-214°C.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes.

N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo - en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de - modificaciones de detalle en cuanto no alteren su -
30. principio fundamental. También se hace constar que

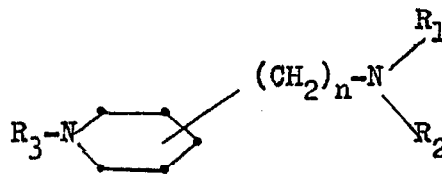
324365

18

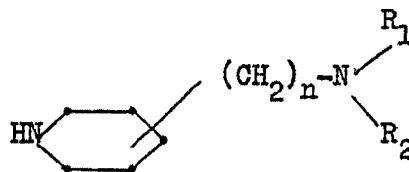


el invento corresponde a una solicitud de patente -
 presentada en Inglaterra con fecha 19 de marzo de -
 1.965, bajo el número 11.814 y en Norteamérica con
 fecha 7 de febrero de 1.966, acogiéndose por tanto
 a los beneficios que conceden los Convenios Interna
 5. cionales en vigor, siendo, lo que constituye la -
 esencia del referido invento y por lo que se solici
 ta Patente de Invención por 20 años en España sobre:
 "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALQUILENPIPERI
 10. DINAS SUSTITUIDAS"; caracterizándose por lo siguien
 te:

1ª.- Procedimiento para la prepa
 ración de alquilenpiperidinas sustituidas de fórmula:



15. donde R₁ es alquilo inferior; R₂ es H o alquilo de 1
 a 12 átomos de carbono, aralquilo o cicloalquilo; R₃
 es un átomo de carbono que no está saturado por ser
 parte de un radical arilo sustituido de la serie -
 del tipo del benceno o parte de un anillo heterocí
 clico aromático de por lo menos 5 átomos en el ani
 20. llo que no contiene más de cuatro heteroátomos o por
 ser un carbono carbonilo; n es 3 ó 4, caracterizado
 porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula -
 general:



324365

18



donde R_1 , R_2 y n están de acuerdo con lo definido más arriba, con el compuesto R_3Z donde Z es halógeno, OH O-alquilo, OSO_2 -alquilo, OSO_2 -arilo, o un residuo de anhídrido y R_3 está de acuerdo con lo definido más -

5. arriba.

2ª.- Procedimiento para la preparación de alquilenpiperidinas sustituidas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10.

Esta Memoria consta de veinte hojas, escritas a máquina por una sola cara.

18 MAR. 1938

Madrid,

AMERICAN CYANAMID COMPANY;

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
p. p. Firmado: F. H. ...