

Case H-85/95

421969



421969

Int. Cl.: e07b

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COM-
PUESTOS HETEROCICLICOS, a favor de la firma británica
JOHN WYETH & BROTHER LIMITED, residente en Huntercombe
Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire (Inglaterra).

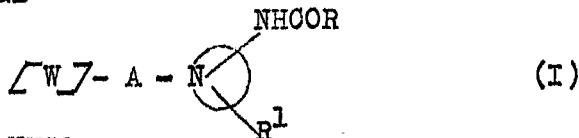
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para
la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos.

El invento proporciona un procedimiento para la
preparación de nuevos compuestos heterocíclicos de la
fórmula general

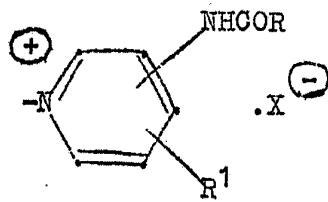
5.



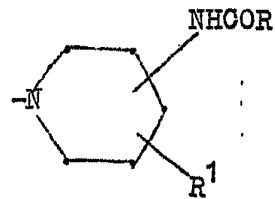
representa un sistema cíclico de

10.

la fórmula general



II(a)



II(c)

5.

10.

15.

20.

25.

donde R' representa hidrógeno, halógeno o alquilo inferior, W representa un radical cicloalquílico que contiene de cinco a siete átomos de carbono cíclicos o un radical arílico o heteroarílico distinto de un radical indolílico, todos los cuales pueden estar substituídos o insubstituídos. A representa un radical alquilénico inferior, un radical mono- ó di-ceto-alquilónico inferior, un radical hidroxialquilénico inferior o un radical bivalente de la fórmula $\text{-NH.CO.}(\text{CH}_2)_n$, $\text{N.CH}_2.\text{C}\equiv\text{C.CH}_2$, $\text{-O-CH}_2.\overset{\text{OH}}{\text{CH}}.\text{CH}_2$ ó $\text{-O-(alquileno inferior)-}$, $\overset{\text{acilo}}{\text{R}}$ representa un radical arílico substituído o insubstituído (con inclusión de los radicales heteroarílicos), aril-alquilo inferior, diarilalquilo inferior, cicloalquilo con cinco a siete átomos de carbono cíclicos o alquilo inferior, n es el número entero 1, 2 ó 3, X^- es un anión, "acilo" es un radical acílico y la expresión "inferior", tal como se usa aquí, significa el radical que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y las sales de adición de ácido y las sales amónicas cuaternarias de los compuestos en los que



es un sistema cíclico II (c), con la salvedad de que (1) cuando W es fenilo insubstituído, y A es metileno o etileno, y R' es hidrógeno, y R es fenilo, que puede ser substituído o insubstituído, fenil-alquilo

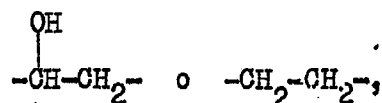
421969



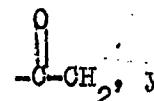
inferior, o alquilo inferior, entonces el sistema cíclico



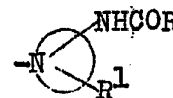
5. es un sistema cíclico de fórmula II(a); (ii) cuando W es un radical heteroarílico de 5 o 6 miembros sustituido o insustituido, y A es un radical



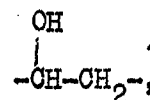
- y R¹ es hidrógeno o alquilo inferior, entonces R es distinto de alquilo inferior; (iii) cuando W es un radical fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar ambos sustituidos o insustituidos, y A es un radical



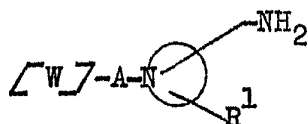
R¹ es hidrógeno, y el sistema cíclico



15. es un sistema cíclico de la fórmula II(a), entonces R es distinto de alquilo inferior; y (iv) cuando W es fenilo sustituido o insustituido y A es un radical



20. y R¹ es hidrógeno o alquilo inferior, entonces R es distinto de alquilo inferior, caracterizado en que un compuesto de la fórmula general



(III)

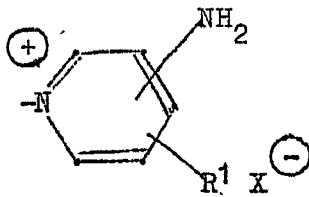
25.

donde $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{---N---} \\ \diagdown \\ \text{R}^1 \end{array}$ fórmula

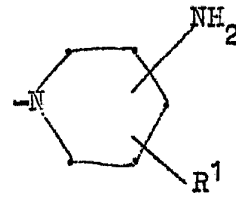
representa un sistema cíclico de

421969

- 4 -



III(a)



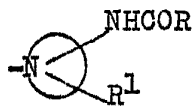
III(c)

5.

y R¹, [W] y A son como se ha definido antes, se acila con un derivado reactivo de un ácido de fórmula general RCOOH, donde R es como se ha definido antes.

10. Debe entenderse que la expresión "alquileo" que aquí se utiliza incluye tanto los radicales lineales como ramificados y la expresión "inferior" significa el radical en cuestión que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, mientras que con la expresión "radical arílico o heteroarílico" se
15. significa un radical que tiene carácter aromático.

Los compuestos de la fórmula (I) en que



representa un sistema cíclico de fórmula

20. la II (c) manifiestan actividad farmacológica, por ejemplo actividad antiinflamatoria y/o acción sobre el sistema cardiovascular (como actividad hipotensora y/o antihipertensora) y/o actividad antihistamínica y algunas veces actividad sobre el sistema nervioso central (como actividad sedante o anticonvulsivante) cuando se los ensaya en los animales de
25. sangre caliente.

Ejemplos de W son fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno o más grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro o bromo), alquilo inferior (por ejemplo, me-

421969

- 5 -



- tilo, etilo, propilo o butilo), alcoxilo inferior (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo o butoxilo), nitroamino (con inclusión de los grupos amínicos alquil- ó dialquil-substituídos), en particular dialquilamino (por ejemplo, dimetilamino o dietilamino), acilamino, en particular alcanoilamino [por ejemplo, acetilamino (acetamida)], hidroxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, alquilen-dioxilo (por ejemplo, metilendioxilo), trihaloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), mercapto, metiltio, metilsulfonilo, fenilo y fenilo substituído por uno o más de los substituyentes mencionados inmediatamente antes al tratar del grupo fenílico substituído W.

- Otros ejemplos de W son los radicales cicloalquílicos (por ejemplo, ciclohexilo), 1,2,3,4-tetrahidro-naftílicos (por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidronaft-6-ilo), radicales naftílicos e indenílicos, que pueden estar insubstituídos o substituídos como se ha descrito antes para el grupo fenílico substituído W, y los radicales heterocíclicos tales como tienilo (por ejemplo, 2-tienilo) benzo[b]tienilo (por ejemplo, 3 benzo[b]tienilo), furilo, pirrolilo (por ejemplo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 4-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 4-pirazolilo), piridilo (por ejemplo 2- y 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 4-pirimidinilo), quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-, 4- y 5-tiazolilo), isotiazolilo, exazolilo, isoxazolilo, benzimidazolilo (por ejemplo, 2-benzimidazolilo), benzo-1,4-dioxanilo (por ejemplo, benzo-1,4-dioxan-2-ilo) y benzindolilo, en particular benz[g]indolilo (por ejemplo, 3-benz[g]indolilo) los cuales radicales heterocíclicos pueden estar

421969



- insustituídos o sustituidos tal como se ha descrito antes para el grupo fenílico sustituido W. Ejemplos de A son metileno, etileno, propileno, butileno, oxetileno, oxalilo, oxo-propileno, hidroxietileno e hidroxipropileno.
5. Ejemplos de R¹ son hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro o bromo) y alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo y butilo). Ejemplos de R son los mismos que se han expuesto ya para los radicales arílicos y heteroarílicos W y también bencilo, fenetilo, difenilmetilo,
10. ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metilo, etilo, propilo y butilo. Ejemplos de las sales de adición de ácido son las formadas con ácidos inorgánicos y orgánicos, en particular las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tales como el sulfato, el clorhidrato, el bromhidrato, el yodhidrato, el nitrato, el fosfato, el sulfonato (como el metan-sulfonato y el para-toluen-sulfonato),
15. el acetato, el maleato, el fumarato, el tartrato y el formiato.

- Los materiales de partida para el procedimiento
20. de la invención pueden ser preparados por métodos descritos en nuestra patente belga 772.190.

- El método de la invención se lleva a cabo por reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un derivado reactivo de un ácido de la fórmula general R.COOH (donde R es arilo, heteroarilo, arilo-alquilo inferior, diarilo-alquilo inferior, cicloalquilo o alquilo inferior).
25. Como derivado reactivo del ácido de la fórmula R.COOH utilizado en el procedimiento que se ha descrito antes, hemos comprobado que es preferible usar de ordinario un haluro



421969

(por ejemplo, el cloruro o el bromuro) o un anhídrido.

Otros ejemplos de derivados reactivos del ácido $R.COOH$ que pueden usarse son la azida de ácido, los anhídridos mixtos y los ésteres activos. Además, los compuestos de la fórmula

5. la (I) pueden prepararse también tratando un compuesto de la fórmula (III) con el ácido $R.COOH$, en presencia de un agente condensante conocido (por ejemplo, una carbodiimida) o bien activando primeramente la función amínica (por ejemplo, mediante formación del derivado fosfazico) y haciendo reaccionar luego con el ácido $R.COOH$.

10. Las reacciones que se han reseñado antes se efectúan de ordinario en un disolvente que sea inerte en las condiciones de la reacción, por ejemplo éter, dioxano, dimetilformamida, piridina, agua, dimetoxi-otano, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, o en mezclas de estos disolventes. El sistema disolvente más apropiado se elige de acuerdo con los reactivos particulares que se empleen y varía según ellos. Si es preciso, puede procederse al calentamiento en reflujo de los reactivos en solución y, si es preciso,
15. puede usarse también calentamiento con presiones altas.

20. En cuanto se ha preparado un compuesto de la fórmula general (I), si es preciso pueden convertirse uno o más substituyentes de la molécula en otro substituyente, cada uno dentro del significado que le es propio según se ha definido al tratar de la fórmula (I).

25. Si se prepara un compuesto de la fórmula (I) en el que la cadena A contiene una o más funciones carbonílicas, puede reducirse selectivamente esta cadena. Por ejemplo, cuando A es el radical oxalílico $-CO.CO-$, éste puede



ser reducido en condiciones suaves, como mediante un agente transferidor a base de hidruro (en particular, el hidruro de litio-aluminio), para formar el radical $\overset{\text{OH}}{\text{-CH-CH}_2\text{-}}$. Cuando A es el radical $\text{-CO-CH}_2\text{-}$, éste puede ser reducido con un borohidruro de metal alcalino, para obtener el radical $\overset{\text{OH}}{\text{-CH-CH}_2\text{-}}$. Cuando el radical oxalílico se reduce en condiciones más extremas, resulta la cadena etilénica $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$.

5. Cuando se produce un compuesto de la fórmula (I) en el que el radical W tiene uno o más sustituyentes metoxílicos, la hidrólisis para formar el compuesto hidroxílico respectivo puede realizarse de manera conocida. Además, si el radical W tiene un sustituyente nitro, puede reducirse éste de manera conocida al compuesto amínico respectivo, el cual a su vez puede acilarse o alquilarse todavía.

10. Si es preciso, en cualquiera de las reivindicaciones que se han descrito antes los grupos sustituyentes reactivos pueden bloquearse durante una reacción y liberarse en una fase ulterior. Como ya se ha indicado, los nuevos compuestos de tetrahidropiridina y piperidina proporcionados por este invento contienen un átomo de nitrógeno básico y por lo tanto pueden formar sales de adición con los ácidos (en particular, los farmacéuticamente aceptables) o sales amónicas cuaternarias, por ejemplo con haluros de alquilo o de aralquilo (en particular, yoduro de metilo o cloruro o bromuro de bencilo). Las sales de adición de ácido pueden formarse in situ durante los procesos que se han descrito antes y aislarse de la mezcla o bien puede tratarse una base libre con el ácido apropiado en presencia de un disolvente

4219 69



idóneo y luego aislarse la sal. Las sales cuaternarias pueden prepararse por tratamiento de la base libre con el haluro apropiado, en presencia o ausencia de disolvente.

Los ejemplos no limitativos que siguen ilustran el invento.

EJEMPLO 1

A) Yoduro de 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil-4-acetamidopiridinio.

Se sometió a reflujo por 2 1/2 horas 1-(2-yodoetil)-3,4-dimetoxibenceno (29,3 g) y 4-acetamidopiridina (14,0 g) en etanol absoluto (100 cc). Se recogió el material cristalino resultante y se le recristalizó en etanol, lo que dió el compuesto del título (29,1 g), de punto de fusión 201-202°C.

(Hallado: C, 47,9; H, 4,9; N, 6,3; $C_{17}H_{21}N_2O_3$ requiere C, 47,7; H, 4,9; N, 6,5%.)

B) 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil-4-acetamidopiperidina.

Se hidrogenó a 700 p.s.i. y 80°C, por 4 horas, la sal cuaternaria del Ejemplo 1-A (50 g) y níquel de Raney W7 (alrededor de 30 g) en etanol (600 cc) que contenía trietilamina (13,1 g). Después de separar el catalizador, se evaporó el filtrado hasta sequedad. La trituración del residuo con solución 2-n de hidróxido sódico produjo la cristalización de 30,1 g del compuesto del título, de punto de fusión 152-154°C (Hallado: C, 66,4; H, 8,6; N, 9,1.

$C_{17}H_{24}N_2O_3$ requiere C, 66,6; H, 8,6; N, 9,1%.)

C) 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil-4-aminopiperidina.

Se calentó en reflujo por 3 1/2 horas el compuesto acetamídico del Ejemplo 1-B (2,5 g) en ácido clorhídrico

4219 69



co 2-n (25 cc). Se basificó la solución enfriada y se la extrajo con cloroformo. La evaporación de los extractos lavados y secados dió un aceite, que se trató con cloruro de hidrógeno etanólico, lo que dió 1,67 g del compuesto del título en forma de su diclorhidrato, de punto de fusión 260-263°C. (Hallado: C, 53,4; H, 7,7; N, 8,3.

$C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ requiere C, 53,3; H, 7,8; N, 8,3%).

D) 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil-4-benzamido piperidina.

Se agitó con carbonato potásico (2,76 g) en agua (50 cc) el diclorhidrato de amina del Ejemplo 1-C (2,0 g) en cloruro de metileno (100 ml). Se instiló despacio cloruro de benzilo (1,8 cc) en cloruro de metileno (20 cc) y se prosiguió la agitación por 2 horas. Se separó la fase acuosa y se la extrajo con cloruro de metileno. La evaporación de las fases de cloruro de metileno, lavadas y secadas, dió un aceite, que se cristalizó en etanol, con lo que se obtuvieron 1,80 g del compuesto del título, de punto de fusión 194-195°C. (Hallado: C, 71,7; H, 7,7; N, 7,5.

$C_{22}H_{28}N_2O_2$ requiere C, 71,1; H, 7,7; N, 7,6%).

20.

EJEMPLO 2

1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil-4-(2-clorobenzamido-piperidina.

Se preparó de la misma manera que para el compuesto del Ejemplo 1-D, pero usando cloruro de o-clorobenzilo en lugar del cloruro de benzilo, el compuesto del título, en forma de su clorhidrato (punto de fusión, 250-252°C). (Hallado: C, 60,2; H, 6,1; N, 6,3. $C_{22}H_{26}ClN_2O_3 \cdot HCl$ requiere C, 60,3; H, 6,2; N, 6,4%).

25.

EJEMPLO 3



421969

1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil-4-piperonilamidopiperidina

5. Se preparó de la misma manera que para el compuesto del Ejemplo 1-D, pero utilizando cloruro de piperonilcilo, en lugar del cloruro de benzoilo, el compuesto del título, en forma del dihidrato del clorhidrato (punto de fusión, 285-288°C). (Hallado: C, 57.1; H, 6.8; N, 5.7. $C_{23}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ requiere C, 57.0; H, 6.8; N, 5.8%).

EJEMPLO 4

1- $\sqrt{2}$ -(ciclohexil)etil-4-benzamidopiperidina

10. Siguiendo el mismo procedimiento del Ej.1-D, se trató 1- $\sqrt{2}$ -(ciclohexil)etil-4-aminopiperidina con cloruro de benzoilo para dar el compuesto intitulado, que se recristalizó de etanol, punto de fusión 174-175°C.

EJEMPLO 5

15. 1- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxifenil)-etil-4-benzamidopiperidina

- Siguiendo el mismo procedimiento del Ej.1-D, se trató 1- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxifenil)etil-4-aminopiperidina con cloruro de benzoilo para dar el compuesto del título en forma de un monohidrato, punto de fusión 193-194°C.

20.

EJEMPLO 6

1- $\sqrt{2}$ -(1-naftil)-etil-4-benzamidopiperidina

- Siguiendo el procedimiento del Ej.1-D, fué benzoilado 1- $\sqrt{2}$ -(1-naftil)-etil-4-aminopiperidina, usando cloruro de benzoilo para dar el compuesto intitulado que se recristalizó de benceno, punto de fusión 160-162°C.

25.

EJEMPLO 7

1- $\sqrt{2}$ -(2-naftil)-etil-4-benzamidopiperidina

- Usando la técnica del Ej.1-D, se trató 1- $\sqrt{2}$ -(2-naftil)-etil-4-aminopiperidina con cloruro de benzoilo para dar el



421969

compuesto intitulado que se recristalizó de isopropanol, punto de fusión 190-193°C.

EJEMPLO 8

1- $\sqrt{2}$ -(3-indenil)-etil-4-benzamidopiperidina

- 5. El compuesto intitulado se preparó de 1- $\sqrt{2}$ -(3-indenil)-etil-4-aminopiperidina por tratamiento con cloruro de benzilo, según el procedimiento del Ej.1-D. El producto se recristalizó dos veces en etanol acuoso para proporcionar el compuesto del título, con punto de fusión de 148-149°C.

10.

EJEMPLO 9

1- $\sqrt{3}$ -(3-indenil)-propil-4-benzamidopiperidina

Se preparó de manera semejante a la del compuesto del Ej.8, pero utilizando 1- $\sqrt{3}$ -(3-indenil)propil-4-aminopiperidina como material de partida. El compuesto del título cristalizó de isopropanol, punto de fusión 157-159°C.

15.

EJEMPLO 10

1- $\sqrt{2}$ -(4-piridil)-etil-4-benzamidopiperidina

Se trató 1- $\sqrt{2}$ -(4-piridil)-etil-4-aminopiperidina con cloruro de benzilo, siguiendo el procedimiento del Ej.1-D, para dar el compuesto del título que se cristalizó de etanol acuoso, punto de fusión 193-195°C.

20.

EJEMPLO 11

1- $\sqrt{2}$ -(4-pirimidinil)-etil-4-benzamidopiperidina

Se trató 1- $\sqrt{2}$ -(4-pirimidinil)etil-4-aminopiperidina con cloruro de benzilo según el procedimiento del Ej. 1-D, para dar el compuesto del título que se disolvió en etanol y se hizo justamente ácido con cloruro de hidrógeno etanólico. La cristalización se produjo con el enfriamiento y la recristalización en etanol proporcionó el producto en forma de clorhi-

25.

421969



drato, de punto de fusión 221-222°C.

EJEMPLO 12

1- $\sqrt{3}$ -(1-fenil-5-metilpirazol-4-il)-3-oxopropil-4-benzamido-
piperidina

5. Se trató 1- $\sqrt{3}$ -(1-fenil-5-metilpirazol-4-il)-3-oxopropil-4-aminopiperidina con cloruro de benzoilo según el procedimiento del Ej.1-D, para dar el compuesto del título que se convirtió en clorhidrato. La recristalización del producto bruto de isopropanol, da el hidrato de clorhidrato, de punto de fusión 181-183°C.
- 10.

EJEMPLO 13

1- $\sqrt{2}$ -(3-benzo[\sqrt{b}]tlenil)-etil-4-benzamidopiperidina

- Se trató 1- $\sqrt{2}$ -(3-benzo[\sqrt{b}]tlenil)-etil-4-aminopiperidina con cloruro de benzoilo por el procedimiento del Ej.1-D.
15. El producto resultante se recristalizó de etanol, hecho justamente ácido con cloruro de hidrógeno etanólico, lo que dió el producto en forma de hemihidrato de clorhidrato, de punto de fusión 242-245°C.

EJEMPLO 14

20. 1- $\sqrt{2}$ -(2-quinolil)-etil-4-benzamidopiperidina

- Se trató 1- $\sqrt{2}$ -(2-quinolil)etil-4-aminopiperidina con cloruro de benzoilo, según el procedimiento del Ej.1-D. El producto crudo se tomó en acetonitrilo y se acidificó con cloruro de hidrógeno seco, para dar el producto en forma del di-clorhidrato, de punto de fusión 198°C (descomposición).
- 25.

EJEMPLO 15

1- $\sqrt{4}$ -(4-fluorofenil)-4-oxobutil-4-benzamidopiperidina

- Se trató 1- $\sqrt{4}$ -(4-fluorofenil)-4-oxobutil-4-aminopiperidina con cloruro de benzoilo por el procedimiento descrito



421969

en el Ejemplo 1-D. La recristalización en etanol/agua dió el compuesto del título, de punto de fusión 161-162°C.

EJEMPLO 16

1- $\sqrt{2}$ -(3-benzo[\sqrt{g}]indolil)-etil]-4-benzamidopiperidina

5. Se trató 1- $\sqrt{2}$ -(3-benz[\sqrt{g}]indolil)etil]-4-amidopiperidina con cloruro de benzoilo por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1-D. La recristalización del producto crudo en etanol dió el compuesto del título en forma del hemihidrato de clorhidrato, de punto de fusión 285°C (descomposición).
10.

EJEMPLO 17

1- $\sqrt{2}$ -(2-piridil)-etil]-4-benzamidopiperidina

Se trató 1- $\sqrt{2}$ -(2-piridil)etil]-4-aminopiperidina con cloruro de benzoilo por el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1-D. El producto se extrajo en etanol y la solución etanólica se hizo justamente ácida con cloruro de hidrógeno etanólico, para dar el compuesto del título en forma del cuarto de hidrato de diclorhidrato, de punto de fusión 202-203°C.
15.

EJEMPLO 18

1- $\sqrt{2}$ -(5-feniltien-2-il)-etil]-4-benzamidopiperidina

1- $\sqrt{2}$ -(5-feniltien-2-il)etil]-4-aminopiperidina se benzoiló usando el procedimiento del Ejemplo 1-D para obtener el compuesto del título que se recristalizó de etanol, p. de f. 161-162°C.
20.
25.

EJEMPLO 19

1- $\sqrt{2}$ -(p-nitrofenil)-etil]-4-benzamidopiperidina

Se trató 1- $\sqrt{2}$ -(p-nitrofenil)etil]-4-aminopiperidina con cloruro de benzoilo por el procedimiento del

421969



Ejemplo 1-D. La recristalización del producto en una mezcla de benceno y éter de petróleo (punto de ebullición, 40-60°C) dió el compuesto del título, de punto de fusión 209-216°C.

5.

EJEMPLO 20

1- $\sqrt{2}$ -(4- \sqrt{p} -clorofenil)-2-feniltiazol-5-il)-etil-4-benzamido piperidina

Se trató 1- $\sqrt{2}$ -(4- \sqrt{p} -clorofenil)-2-fenil-tiazol-5-il)-etil-4-aminopiperidina con cloruro de benzilo por el procedimiento del ejemplo 1-D. El producto se cristalizó de etanol acuoso para dar agujas amarillas del compuesto del título, de punto de fusión 199-200°C.

10.

EJEMPLO 21

1- $\sqrt{2}$ -(para-clorofenil)-tiazol-4-il)-metil-4-benzamido piperidina

15.

Se trató 1- $\sqrt{2}$ -(p-clorofenil)tiazol-4-il)-metil-4-aminopiperidina con cloruro de benzilo por el procedimiento del Ejemplo 1-D. para dar el compuesto del título que se lavó a fondo con agua y luego con éter y se le secó en vacío a 60°C, lo que dió el compuesto del título; con punto de fusión de 219-220°C.

20.

EJEMPLO 22

De manera semejante a la descrita en los Ejemplos y procedimientos anteriores se prepararon los compuestos siguientes:

25.

- 1-(2-fenilprop-1-il)-4-benzamido piperidina,
- 1-(2-fenilbut-1-il)-4-benzamido piperidina,
- 1-(3-fenilprop-2-il)-4-benzamido piperidina,
- 1-(4-fenilbut-3-il)-4-benzamido piperidina,



4219 69

- 1-(3-fenilbut-2-il)-4-benzami dopi peri dina,
1- $\sqrt{4}$ -(quinol-2-il)-but-1-il $\sqrt{7}$ -4-benzami dopi peri -
dina,
1- $\sqrt{5}$ -(quinol-2-il)-pent-1-il $\sqrt{7}$ -4-benzami dopi peri -
5. dina,
1- $\sqrt{6}$ -(quinol-2-il)-hex-1-il $\sqrt{7}$ -4-benzami dopi peri -
dina,
1- $\sqrt{7}$ -(quinol-2-il)-et-1-il $\sqrt{7}$ -4-benzami dopi peri dina,
1- $\sqrt{8}$ -(quinol-2-il)-prop-1-il $\sqrt{7}$ -4-benzami dopi peri -
10. dina,
1- $\sqrt{9}$ -(quinol-2-il)-but-1-il $\sqrt{7}$ -4-benzami dopi peri dina,
1-(3-ciclohexilbut-1-il)-4-benzami dopi peri dina,
1- $\sqrt{2}$ -ciclohexilmetilprop-1-il $\sqrt{7}$ -4-benzami dopi pe-
ridina,
15. 1- $\sqrt{4}$ -ciclohexilbut-2-il $\sqrt{7}$ -4-benzami dopi peri dina,
1- $\sqrt{2}$ -(o-clorofenil)-etil $\sqrt{7}$ -4-benzami dopi peri dina,
1- $\sqrt{2}$ -(o- y p-metilfenil)-etil $\sqrt{7}$ -4-benzami dopi pe-
ridina,
1- $\sqrt{2}$ -(o- y p-etilfenil)-etil $\sqrt{7}$ -4-benzami dopi peri di
20. na,
1- $\sqrt{2}$ -(o- y p-propilfenil)-etil $\sqrt{7}$ -4-benzami dopi pe-
ridina,
1- $\sqrt{2}$ -(o- y p-butilfenil)-etil $\sqrt{7}$ -4-benzami dopi pe-
ridina,
25. 1- $\sqrt{2}$ -(p-dimetilaminofenil)-etil $\sqrt{7}$ -4-benzami dopi -
peridina,
1- $\sqrt{2}$ -(p-di etilaminofenil)-etil $\sqrt{7}$ -4-benzami dopi pe-
ridina,
1- $\sqrt{2}$ -(p-etoxi carbonilfenil)-etil $\sqrt{7}$ -4-benzami dopi -

421969



peridina,

1- $\sqrt{2}$ -(p-carboxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4-benzamidopiperidina,

1-(2,6-diclorofenilmetil)-4-benzamidopiperidina,

5.

1-(2,6-diclorofeniletíl)-4-benzamidopiperidina,

1- $\sqrt{2}$ -(2-naftiloxi)-etil $\sqrt{7}$ -4-benzamidopiperidina,

1- $\sqrt{3}$ -(2-naftiloxi)-propil $\sqrt{7}$ -4-benzamidopiperidina,

1- $\sqrt{2}$ -(m-trifluorometilfenil)-etil $\sqrt{7}$ -4-benzamido-

10.

piperidina,

1- $\sqrt{2}$ -(p-difenil)-etil $\sqrt{7}$ -4-benzamidopiperidina,

1- $\sqrt{2}$ -(3,4-metilendi oxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -4-benzamidopiperidina,

1-(2-ciclopentiletíl)-4-benzamidopiperidina,

15.

1-(2-cicloheptiletíl)-4-benzamidopiperidina

y

1- $\sqrt{2}$ -(7-carboetoximetoxi-4-metil-2-oxo-cromen-3-il)-etil $\sqrt{7}$ -4-benzamidopiperidina.

EJEMPLO 23

20. 1- $\sqrt{2}$ -(o-nitrofenil)-etil $\sqrt{7}$ -4-benzamidopiperidina

Se trató 1- $\sqrt{2}$ -(o-nitrofenil)etil $\sqrt{7}$ -4-aminopiperidina con cloruro de benzoilo por el procedimiento del Ejemplo 1-D. El producto crudo se cristalizó de cloruro de hidrógeno etanólico y éter, para dar el compuesto del título como clorhidrato, punto de fusión 236-241°C.

25.

EJEMPLO 24

1- $\sqrt{3}$ -(3,4-diclorobenzoil)-metil $\sqrt{7}$ -4-benzamidopiperidina

Se trató 1- $\sqrt{3}$ -(3,4-diclorobenzoil)metil $\sqrt{7}$ -4-aminopiperidina con cloruro de benzoilo por el procedimiento del



421969

ejemplo 1 D, para dar un producto crudo que se cristalizó de cloruro de hidrógeno etanólico y éter, lo que dió el compuesto del título en forma del clorhidrato, punto de fusión 226°C.

5.

EJEMPLO 25

1- $\sqrt{2}$ -(3,4-diclorofenil)-etil-4-benzamidopiperidina.

Se trató 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-diclorofenil)etil-4-aminopiperidina con cloruro de benzoilo por el procedimiento del ejemplo 1 D para dar el compuesto del título. La recristalización en cloruro de hidrógeno etanólico y éter dió el clorhidrato, punto de fusión 286,0°C.

10.

EJEMPLO 26

1- $\sqrt{2}$ -(2,6-diclorofenil)etil-4-benzamidopiperidina.

Se trató 1- $\sqrt{2}$ -(2,6-diclorofenil)etil-4-aminopiperidina con cloruro de benzoilo por el procedimiento del ejemplo 1 D y 25 para dar el compuesto del título en forma del clorhidrato, de punto de fusión 285,7°C, después de cristalización en cloruro de hidrógeno etanólico y éter.

15.

EJEMPLO 27

20. 1- $\sqrt{3}$ -fenilpropil-4-benzamidopiperidina.

Se trató 1- $\sqrt{3}$ -fenilpropil-4-aminopiperidina con cloruro de benzoilo como se describe en el Ejemplo 25, para dar el compuesto del título en forma del cuarto del hidrato del clorhidrato, de punto de fusión 237,2°C después de cristalización en cloruro de hidrógeno etanólico y éter.

25.

EJEMPLO 28

1- $\sqrt{4}$ -(p-fluorofenil)-n-butil-4-benzamidopiperidina.

Se añadió hidrato de hidracina (al 80%; 60 cc) a 1- $\sqrt{4}$ -(p-fluorofenil)-4-oxobutil-4-benzamidopiperidina

421969



- (11,08 g) preparada por benzoylación del correspondiente derivado de 4-aminopiperidina) disuelta en etilenglicol caliente (125 ml) y se sometió la solución a reflujo suave por 60 minutos (135-140°C). Se añadieron pellas de hidróxido potásico (6,0g) y se destila el exceso de agua y de hidracina hasta que la temperatura se hubo elevado a 185°C. A esta temperatura se prosiguió el reflujo por 30 minutos y luego se virtió la solución caliente en agua fría (500 ml). Se separó por filtración el producto precipitado y, después de dos cristalizaciones en cloruro de hidrógeno etanólico y en éter, se obtuvo el hemihidrato del clorhidrato del compuesto del título (1,85 g), de punto de fusión 228,3°C.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 29

1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetilfenil)-etil-7-4-benzamidopiperidina.

15. 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetilfenil)etil-7-4-aminopiperidina se benzoyló por el procedimiento descrito en el ejemplo 1D y el producto se convirtió al clorhidrato como se describe en el Ejemplo 25, para dar el hidrato del clorhidrato del compuesto del título, punto de fusión 276,0°C.

20. EJEMPLO 30

4-benzamido-1- $\sqrt{4}$ -(p-fluorofenil)-4-oxobutil-7-piperidina.

El producto del ejemplo 15 se trató con cloruro de hidrógeno etanólico y éter para dar el clorhidrato del compuesto del título, punto de fusión 257,9°C.

25. EJEMPLO 31

4-benzamido-1-(4-fenil-4-oxobutil)-piperidina.

Se trató 4-amino-1-(4-fenil-4-oxobutil)piperidina con cloruro de benzoylo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1D y se aisló el compuesto del título en forma del cuartá de hidrato del clorhidrato, punto de fusión 241,1°C



421969

de cloruro de hidrógeno etanólico y éter.

EJEMPLO 32

4-benzamido-1- $\sqrt{4}$ -(2,5-dimetilfenil)-4-oxobutil- $\sqrt{7}$ -piperidina.

5. Se trató 4-amino-1- $\sqrt{4}$ -(2,5-dimetilfenil)-4-oxobutil- $\sqrt{7}$ -piperidina con cloruro de benzoilo por el procedimiento del Ejemplo 1 D, y se aisló el producto del título como clorhidrato, punto de fusión 190,0°C de cloruro de hidrógeno etanólico y éter.

EJEMPLO 33

4-benzamido-1- $\sqrt{4}$ -(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-butil- $\sqrt{7}$ -piperidina.

10. Se trató 4-amino-1- $\sqrt{4}$ -(2,4-dimetilfenil)-4-oxobutil- $\sqrt{7}$ -piperidina con cloruro de benzoilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 D, y se aisló el compuesto del título como clorhidrato, punto de fusión 215,2°C de cloruro de hidrógeno etanólico y éter.

EJEMPLO 34

1-(4-fenilbutil)-4-benzamidopiperidina.

20. Se trató 1-(4-fenilbutil)-4-aminopiperidina con cloruro de benzoilo como se describe en el Ejemplo 1 D, y se aisló el compuesto del título en forma del cuarto de hidrato del clorhidrato, punto de fusión 240,7°C de cloruro de hidrógeno etanólico y éter.

EJEMPLO 35

25. 4-benzamido-1-(3,4-metilendi oxibencil)-piperidina.

Se trató 4-amino-1-(3,4-metilendi oxibencil)piperidina con cloruro de benzoilo siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 D. El compuesto del título se obtuvo por filtración en caliente del residuo de isopropanol como hemihidrato,

421969



punto de fusión 179,5-180,5°C.

EJEMPLO 36

4-benzamido-1- $\sqrt{2}$ -(p-clorofenil)-etil $\sqrt{7}$ -piperidina.

5. Se trató 4-amino-1- $\sqrt{2}$ -(p-clorofenil)etil $\sqrt{7}$ -piperidina con cloruro de benzilo por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 D. El compuesto del título se obtuvo y se recristalizó de isopropanol, en forma de cristales incoloros, punto de fusión 190-195°C.

EJEMPLO 37

10. 4-benzamido-1- $\sqrt{2}$ -(p-metoxifenil)-etil $\sqrt{7}$ -piperidina.

15. Se benziló 4-amino-1- $\sqrt{2}$ -(p-metoxifenil)etil $\sqrt{7}$ -piperidina por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 D, para dar el compuesto del título, el cual se recristalizó todavía en acetato de etilo como agujas incoloras, punto de fusión 178°C.

EJEMPLO 38

2-(4'-benzamidopiperid-1-il)-metilbenzo-1,4-dioxano.

20. Se benziló 2-(4'-aminopiperid-1-il)metilbenzo-1,4-dioxano como se describe en el Ejemplo 1 D. Siguiendo el tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico, se obtuvo del clorhidrato, punto de fusión 214,8°C de cloruro de hidrógeno etanólico y éter.

EJEMPLO 39

4-benzamido-1- $\sqrt{4}$ -(p-clorofenil)-4-oxobutil $\sqrt{7}$ -piperidina.

25. El compuesto del título se obtuvo por benzilación del correspondiente 4-amino compuesto, por el procedimiento del ejemplo 1 D. Se disolvió el producto sólido en cloruro de hidrógeno etanólico, se trató con éter y luego se enfrió a 0°C, para dar el compuesto del título como su clorhidrato

421969



punto de fusión 242-243°C.

EJEMPLO 40

1-(2-fenoxietil)-4-benzamidopiperidina.

5. Se benziló 1-(2-fenoxietil)-4-aminopiperidina por el procedimiento del ejemplo 1 D y el producto se trató conforme se describe en el ejemplo 39 para dar el compuesto del título, como su clorhidrato, punto de fusión de 207°C.

EJEMPLO 41

10. 4-benzamido-1-(4-fenil-4-hidroxi butil)-piperidina.

15. Se disolvió en metanol (125 ml) 4-benzamido-(4-fenil-4-oxobutil)-piperidina (3,4 g) y se añadió a la temperatura del ambiente y en un período de 0,5 horas una solución de borohidruro sódico (6,0 g) en hidróxido sódico 0,2-n (30 ml). Se agitó la mezcla resultante por 2 horas más y luego se la calentó en reflujo por 4 horas. Se filtró la mezcla resultante, se evaporó el filtrado casi hasta sequedad y luego se le trató con agua (100 ml). Se separó por filtración el sólido incoloro, se le lavó con agua, se
20. le secó, se le disolvió en un poco de cloruro de hidrógeno etanólico y se le trató con éter hasta cristalización incipiente. La filtración y el secado dieron 1,875 g del clorhidrato del compuesto del título, punto de fusión de 221°C. Hallado: C, 68,1; H, 7,4; N, 7,3. $C_{22}H_{28}N_2O_2$. HCl requiere
25. re C, 67,9; H, 7,5; N, 7,2%.

EJEMPLO 42

1-4-(p-fluorofenil)-4-hidroxi butil-4-benzamidopiperidina.

Se trató con una solución de borohidruro sódico (20 g) en hidróxido sódico 0,2-n (200 ml) 4 benzamido-1-



421969

5. 1/4-(p-fluorofenil-4-ox butil)-piperidina (7,4 g) en metanol (100 ml), a la temperatura del ambiente y durante 25 minutos. Luego se evaporó como en el Ejemplo 41 la mezcla resultante, lo que dió el compuesto del título en forma de su clorhidrato, punto de fusión 241°C (descomposición). (Hallado C, 65,35; H, 7,0; N, 6,9. $C_{22}H_{27}FN_2O_2 \cdot HCl$ requiere C, 64,9; H, 6,9; N, 6,9%).

EJEMPLO 43

10. Se preparó el compuesto del título como su clorhidrato, p. de f. 228°C (descomposición), de la correspondiente 4-aminopiperidina, por el método del ejemplo 40.

EJEMPLO 44

1-2-(1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-2-oxoetil-4-benzamido-piperidina.

15. El compuesto del título se preparó por benzoilación de la correspondiente 4-aminopiperidina usando el procedimiento del Ejemplo 1 D. El producto sólido se disolvió en etanol (50 ml) y se acidificó la solución con cloruro de hidrógeno etanólico, lo que dió 4,0 g del clorhidrato del compuesto del título, punto de fusión 270°C (descomposición).

EJEMPLO 45

1-2-(1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-2-hidroxi-etil-4-benzamido-piperidina.

25. Por reducción con borohidruro sódico de la base libre del compuesto obtenido en el Ejemplo 44, se preparó el compuesto del título en forma de su clorhidrato, de punto de fusión 253°C (descomposición). El procedimiento es el descrito en el Ejemplo 41.

421969

- 24 -

421969



EJEMPLO 46

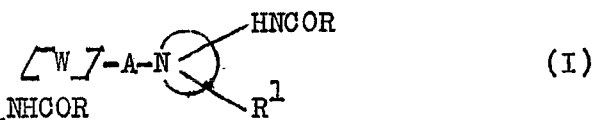
1-4-(1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-4-oxobutil-4-benzamido-
piperidina.

5. Se preparó el compuesto del título por benzoilación de la correspondiente 4-aminopiperidina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 D y luego se aisló como clorhidrato, p. de f. 221°C después del tratamiento con HCl etanólico como se describe en el ejemplo 39.

REIVINDICACIONES

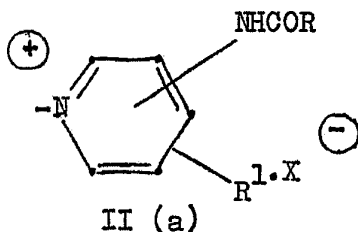
10. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, como divisionales de la solicitud de patente de invención nº 394.765 depositada el 3 de septiembre de 1971 con prioridad de la solicitud de patente británica nº 42.090/70 del 3 de septiembre de 1970 y nº 34.376/71 del 22 de Junio de 1971.
- 15.

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos, de la fórmula general

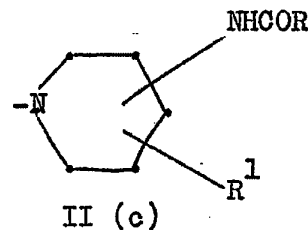


20.

en la cual $\text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^1$ representa un sistema cíclico de la fórmula general



25.

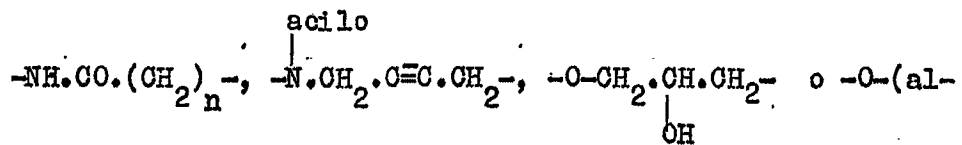


donde

R¹ representa hidrógeno, halógeno o alquilo inferior, W representa un radical cicloalquílico que contiene de 5 a 7 átomos de carbono cíclico o un radical arílico o




- heteroarílico distinto de un radical indolífico, y todos estos radicales pueden estar substituidos o insubstituidos, A representa un radical alquilénico inferior, un radical mono- o di-ceto-alquilénico inferior, un radical hidroxialquilénico inferior o un radical bivalente de la fórmula

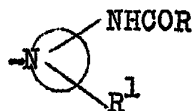


10. quileno inferior)-, R representa un radical arílico substituido o insubstituido (con inclusión de los radicales heteroarílicos), arilo-alquilo inferior, diarilo-alquilo inferior, cicloalquilo con 5 a 7 átomos de carbono cíclicos o un radical alquílico inferior, n es el número entero 1, 2 ó 3,

15. X^{\ominus} es un anión, "acilo" es un radical acílico y la expresión "inferior", en la forma como aquí se usa, significa el radical que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y de las sales de adición de ácidos y sales amónicas cuaternarias de los compuestos en los que

20.  es un sistema cíclico II(o), con la salvedad que (i) cuando W es fenilo insubstituido, y A es metileno o etileno, y R^1 es hidrógeno, y R es fenilo, que puede ser substituido o insubstituido, fenil-alquilo inferior o alquilo inferior, entonces el sistema cíclico,

- 25.



es un sistema cíclico de fórmula II(a); (ii) cuando W es un radical heteroarílico de 5 o 6 miembros substituido o insubstituido, y A es un radical



5. $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O} \end{array}$ $\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O} \end{array}$ y R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, entonces R es distinto de alquilo inferior; (iii) cuando W es un radical fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar ambos sustituidos o insustituidos, y A es un radical $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{CH}_2 \end{array}$, y R^1 es hidrógeno, y el sistema cíclico $\begin{array}{c} \text{NHCOR} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ es un sistema cíclico de la fórmula II(a), entonces R es distinto de alquilo inferior;
10. y (iv) cuando W es fenilo sustituido o insustituido y A es un radical $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$, y R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, entonces R es distinto de alquilo inferior, caracterizado en que un compuesto de la fórmula general

15. $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ (III)

donde $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ representa un sistema cíclico de fórmula

20. $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{N}^+ \\ | \\ \text{R}^1 \end{array} \text{X}^-$ ó $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$
- III(a) III(c)

25. y R^1 , W y A son como se ha definido antes, se acila con un derivado reactivo de un ácido de la fórmula general RCOOH , donde R es como se ha definido antes.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por reducirse un compuesto de la fórmula

421969



(I) en el que A es un radical mono- o di-ceto-alquilénico inferior al respectivo compuesto en el que A es un radical hidroxialquilénico inferior.

5. 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por reducirse un compuesto de la fórmula (I) en el que A es un radical mono- o di-ceto-alquilénico inferior al respectivo compuesto en el que A es un radical alquilénico inferior.

10. 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usarse un material de partida en el que A es un radical alquilénico inferior.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado en que el radical alquilénico inferior A es etileno.

15. 6.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que A, en el material de partida, es un radical mono- o di-ceto-alquilénico inferior.

20. 7.- Un procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado en que A en el material de partida es un radical de la fórmula $-\text{CO}(\text{CH}_2)_3$.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que A, en el material de partida, es un radical $-\text{O}(\text{alquilénico inferior})$.

25. 9.- Un procedimiento según la reivindicación 8 caracterizado en que el radical $-\text{O}(\text{alquilénico inferior})$ tiene la fórmula $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ó $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$.

10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que A, en el material de partida, es

421969



un radical de la fórmula $-NH.CO.(CH_2)_n-$, donde n es el número entero 1, 2 ó 3.

5. 11.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado en que el grupo $-R$ en el agente acilante, es benzoilo.

10. 12.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado en que en el material de partida W es un radical fenílico, mono- o di-halofenílico, mono-, di- o tri-alcoxilfenílico inferior, mono- o di-hidroxifenílico, naftílico, piridílico, pirimidinílico, quinolílico, mono- o di-alquilfenílico inferior, benz[g]indolílico, nitrofenílico, aminofenílico, acilaminofenílico, metilendioxifenílico, benzo-1,4-dioxanílico o tetrahidronaftílico,

15. 13.- Un procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado en que W es preferentemente clorofenílico, bromofenílico, fluorofenílico, diclorofenílico, metilfenílico, dimetilfenílico, metoxifenílico, dimetoxifenílico, trimetoxifenílico, naft-1-ílico, naft-2-ílico o quinol-2-ílico.

14.- Un procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado en que W es más especialmente para-clorofenilo, para-bromofenilo o para-fluorofenilo.

25. 15.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado en que el agente acilante es un haluro de ácido de fórmula $RCOHal$, donde Hal significa un radical halogénico.

16.- Un procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado en que el agente acilante es un cloruro

4219 69

- 29 -



de ácido de fórmula RCOCl .

5. 17.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado en que el compuesto de fórmula I que contiene el sistema cíclico II (o) se prepara como una sal de adición de ácido.

18.- Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 29 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 2 de Enero 1973

p.a.

JAIME ISERN
p. a.

Firmado: JOSE L. MORA

↳

MLA.