

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

⑩ ES	⑪	NUMERO	⑩ A 1
	⑫	455831	
	⑬	FECHA DE PRESENTACION	
	⑭		

(Ref: 139)

PATENTE DE INVENCION

③① PRIORIDADES.	③② FECHA	③③ PAIS
③① NUMEROS		
6207/76	17 Febrero 1976	Inglaterra

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

⑥④ TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA PIPERIDINA"

⑦① SOLICITANTE (S)
ANTONIO GALLARDO S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BARCELONA.- Cardoner 68-74

⑦② INVENTOR (ES)
Dr. Jacinto Moragues Mauri - Dr. Armando Vega Noverola Dr. Robert Geoffrey William Spickett - Dr. José Boix Iglesias Dr. José Prieto Soto

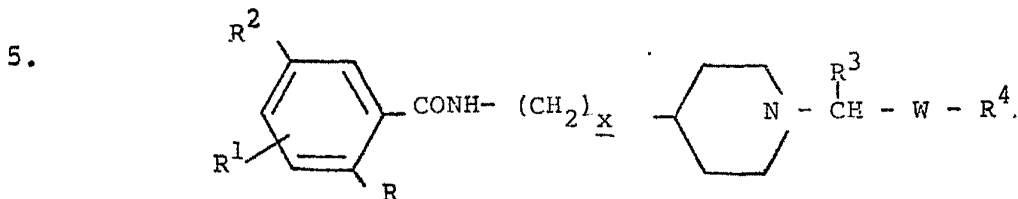
⑦③ TITULAR (ES)
ANTONIO GALLARDO S.A.

⑦④ REPRESENTANTE
DON JAIME ISERN CUYAS, Agente Propiedad Industrial

POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención se refiere a un procedimiento de preparación de derivados de la piperidina que responden a la fórmula general:



en donde:

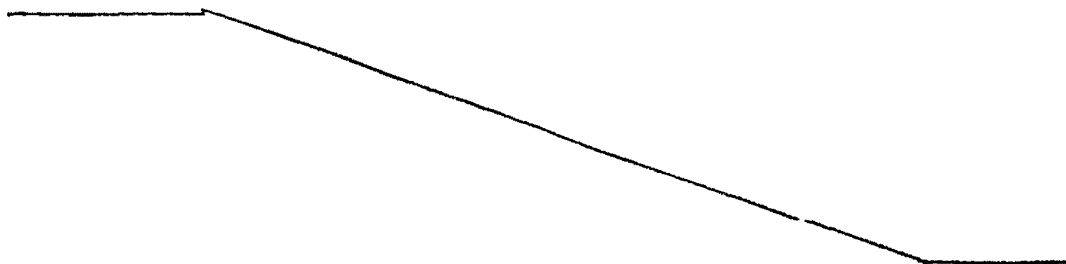
I

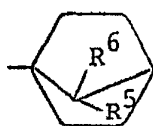
R es un grupo alcoxi o alqueniloxi inferior;

10. R^1 y R^2 , iguales o distintos entre sí, son hidrógeno, halógeno, sulfonamido, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquil sulfonamido inferior, acilamino inferior, halo-acilamino inferior, estando el radical R^1 en las posiciones 3 ó 4 del grupo fenilo y preferentemente en la posición 4, con la observación de que R^1 y R^2 no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo ;
- 15.

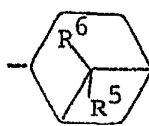
R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, fenilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono;

20. R^4 es un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, por un grupo hidroxialquilo inferior o por un alqueno inferior;
- R^4 es también un grupo adamantilo o un grupo de fórmula:





II



III

5. en donde R^5 y R^6 son hidrógeno o un grupo metilo, R^4 es también un grupo II ó III, conteniendo un doble enlace entre dos átomos de carbono en el anillo ciclohexilo;

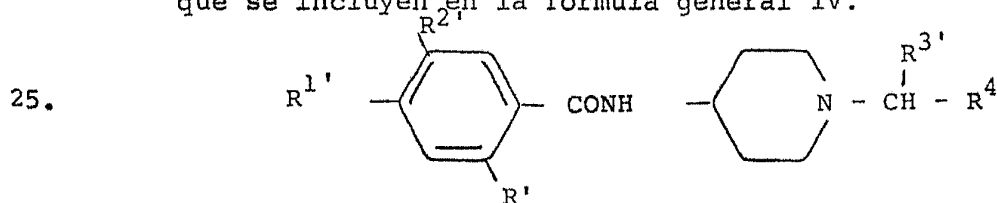
x es cero o uno, y

10. W es un enlace sencillo o un alquileo inferior como metileno o etileno, o un alquilenilo inferior como vinileno o alileno, con la condición de que cuando W es un enlace sencillo, R^3 es distinto de cicloalquilenilo.

15. El término "inferior" referido a los grupos alcoxi, alquenciloxi, alquilo, acilo, halo-acilo, alquencilo, alquilenilo y alquencileno, significa que los citados grupos tienen seis átomos de carbono como máximo.

20. Los grupos cicloalquencilo incluidos en la definición de R^3 , tienen uno, dos o tres dobles enlaces, siendo ejemplo de los mismos, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo para un doble enlace, 1,4-ciclohexadienilo para dos dobles enlaces y cicloheptatrienilo para tres dobles enlaces.

De los productos a cuyo procedimiento de preparación se refiere la presente patente de invención, tienen especial interés los que se incluyen en la fórmula general IV.



en donde:

IV

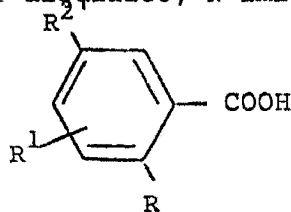
30. R^1 es un grupo alcoxi (como metoxi, o etoxi) o un grupo aliloxi; $R^{1'}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo amino, alquilamino inferior (como metilamino), dialquilamino inferior (como dimetilamino), acilamino inferior (como acetamido) o halo-acilamino inferior (como trifluoracetamido),

$R^{2'}$ es un átomo de halógeno (como bromo o cloro), un grupo amino, sulfonamido o alquilsulfonilo inferior (como metil-sulfonilo).

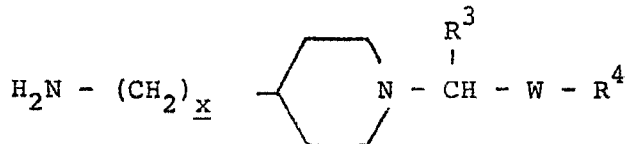
$R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y

R^{4'} es un grupo cicloalquilo opcionalmente substituído por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono como metilo.

5. El procedimiento a que se refiere la presente patente de invención, consiste en la reacción entre un haluro, anhídrido, anhídrido mixto, éster alquílico, N-imidazolamida o azida del ácido V:



10. donde R, R¹ y R² son lo que se ha definido anteriormente, y una amina de estructura general VI:



15. en donde R³, R⁴, x y W son lo que se ha definido anteriormente. La reacción se efectúa en el seno de un disolvente orgánico como benceno, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano o dioxano a una temperatura que puede variar entre -5 y 120° C., según la naturaleza del derivado del ácido V que se use. Conviene utilizar en la reacción un catalizador cuya naturaleza varía según el derivado del ácido V que se use. Así, cuando se utiliza un haluro del ácido V, se emplea como catalizador dimetilformamida o una base como trietilamina, piridina, carbonato sódico o un hidróxido alcalino. En este caso, la temperatura más apropiada para efectuar la reacción es de 0 a 80° C.
- 20.

25. Cuando se utiliza un éster del ácido V el catalizador recomendado es isopropóxido de aluminio, a una temperatura comprendida entre 80 a 120° C y eliminando el alcohol que se forma.

Si se utiliza un anhídrido del ácido V, la temperatura apropiada es de 80 a 120° C. y presencia de una base terciaria como trietilamina o piridina. De ser el anhídrido mixto de V el reactivo usado en la reacción se lleva a cabo entre -5 y 40° C utilizando

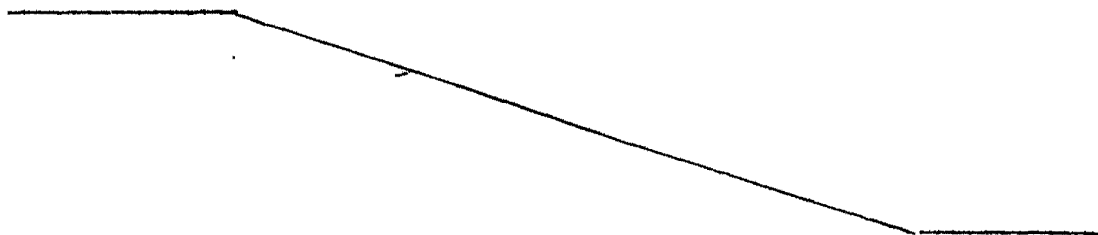
- también una base terciaria como en el caso anterior. El anhídrido mixto se prepara in situ a una temperatura comprendida entre -20 y 20° C por reacción del ácido libre V con un monoéster alquílico del ácido carbónico como cloroformiato de etilo efectuándose posteriormente la condensación con la amina VI para dar los derivados I.
- 5.

- La preparación de los compuestos I con un grupo amino libre (es decir, cuando R^1 y/o R^2 es igual a NH_2) requiere algunas veces - la protección previa de dicho grupo amino antes de efectuar la -
10. condensación entre el derivado del ácido V y la amina VI. En este caso, se preparan los compuestos I con R^1 y/o R^2 igual a acilamino, ftalimido o haloacilamino, tal como se ha expuesto anteriormente y estos compuestos se someten a una hidrólisis en medio ácido o básico y a temperatura comprendida entre 20 y 100° C. De
15. esta forma se produce una desacilación dando los compuestos I con R^1 y/o R^2 igual a NH_2 .

- Los compuestos I son productos poco solubles en agua por lo que se presentan dificultades para su administración en forma disuelta. Esto se evita aislando los mismos en forma de sales tanto de
20. ácidos inorgánicos como orgánicos, siempre y cuando sean farmacológica y fisiológicamente tolerables.

- También son interesantes las sales de amonio cuaternarias que se forman al reaccionar los derivados I con haluros o sulfatos de -
25. alquilo y cuyo procedimiento de preparación no rompe la unidad - del procedimiento a que se refiere la presente patente de invención.

A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos:



EJEMPLO 1

- A una suspensión de 8 g. de ácido 2 metoxi-4-amino-5-clorobenzoico en 300 ml. de tetrahydrofurano anhidro, se añaden con agitación y a la temperatura de -5 a -10° C, 5'6 ml. de trietilamina y 3,84 ml. de cloroformiato de etilo. Después de agitar a la misma temperatura durante media hora, se añade una disolución de 7,85 g. de 1-ciclohexilmetil-4-aminopiperidina en 50 ml. de tetrahydrofurano, manteniendo la misma temperatura durante una hora. Después se deja a temperatura ambiente durante una noche, se elimina el disolvente por destilación a vacío y el residuo se vierte sobre agua. Se extrae con cloroformo y los extractos orgánicos se lavan con agua, se deshidratan con sulfato sódico y se destila con vacío hasta sequedad, obteniéndose un sólido que se disgrega con una mezcla de metanol y éter etílico. De esta forma, se obtienen 8 gr. de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida.
5. El clorhidrato se prepara por adición de una disolución etanólica saturada de clorhídrico gas a una disolución del producto base en etanol. Después de recristalizar con etanol, se obtiene un sólido blanco con punto de fusión 225-227° C (desc).
- 10.
- 15.

EJEMPLO 2

20. A una disolución caliente de 5 g. de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida en 30 ml. de etanol, se añaden 1,7 g. de ácido fumárico. La mezcla caliente se agita hasta disolución completa y por enfriamiento cristalizan 6,3 g. de fumarato de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, p. de f. 229-231°C.

25.

EJEMPLO 3

Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el clorhidrato de N-(1-ciclopentilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, p. de f. 226-227° C.

EJEMPLO 4

Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el clorhidrato de N-(1-ciclobutilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, p. de f. 240-242°C.

5.

EJEMPLO 5

Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el clorhidrato de N-[1-(1-adamantil) metilpiperid-4-il] -2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, p. de f. 259-260°C.

EJEMPLO 6

10. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el clorhidrato de N-(1-cicloheptilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, p. de f. 218-220°C.

EJEMPLO 7

15. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el clorhidrato de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-bromobenzamida, p. de f. 229-230°C.

EJEMPLO 8

20. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el clorhidrato monohidrato de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, p. de f. 219-221°C.

EJEMPLO 9

Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-5-clorobenzamida, p. de f. 231-233°C.

EJEMPLO 10

Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el clorhidrato de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-5-sulfonamidobenzamida, p. de f. 237-238^o C.

5. EJEMPLO 11

Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el clorhidrato de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-trifluoroacetamido-5-clorobenzamida, p. de f. 218-220^oC (desc.).

EJEMPLO 12

10. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el clorhidrato de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-5-metilsulfonilbenzamida, p. de f. 216-218^o C (desc.)

EJEMPLO 13

15. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el clorhidrato de N-[1-(4-metilciclohexil) metilpiperid-4-il] - 2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, p. de f. 229-230^oC.

EJEMPLO 14

20. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el clorhidrato de N-[1-(1-ciclohexil) etilpiperid-4-il] - 2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, p. de f. 225-227^o C.

EJEMPLO 15

Por los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y 2, se ha preparado el fumarato de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-etoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, p. de f. 189-191^oC.

EJEMPLO 16

25. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el clorhidrato de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-etoxi-4-amino-5-clorobenzamida, p. de f. 242-243^oC.

EJEMPLO 17

Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el diclorhidrato de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4,5-diaminobenzamida, p. de f. 270-272°C (desc.).

5.

EJEMPLO 18

Por los mismos procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 2, se ha preparado el fumarato de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-dimetilamino-5-clorobenzamida, p. de f. 181-183°C.

EJEMPLO 19

10. Por los mismos procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 2, se ha preparado el fumarato de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-metilamino-5-clorobenzamida, p. de f. 216-218°C.

EJEMPLO 20

15. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el clorhidrato de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-aliloxi-4-amino-5-clorobenzamida, p. de f. 212-214°C.

EJEMPLO 21

20. A una disolución de 9,8 g. de 1-ciclohexilmetil-4-amino-piperidina en 100 ml. de metil etil cetona, se añade lentamente otra disolución de 14'4 g. de cloruro de 2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzoi lo en 100 ml. de metil etil cetona, manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. La mezcla se agita a la misma temperatura durante una hora y después a temperatura ambiente durante 4 horas. El pre

5. cipitado formado se recoge por filtración, se lava con metil etil cetona y se recrystaliza con una mezcla de etanol-agua para dar 21 gr, de clorhidrato monohidrato de N-(1-ciclohexil metilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, p. de f. 219-221^o C.

EJEMPLO 22

10. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 21 se ha preparado el clorhidrato de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-trifluoroacetamido-5-clorobenzamida, p. de f. 218-220^oC (desc.).

EJEMPLO 23

15. Se calienta a ebullición con reflujo durante 1,5 horas una mezcla de 10 gr. de clorhidrato monohidrato de N-(1-ciclohexilmetil piperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, 6 ml. de - clorhidrico concentrado y 20 ml. de agua. La disolución se alcaliniza con disolución de hidroxido sódico y se extrae con cloro formo. La disolución orgánica se deshidrata y el disolvente se elimina por destilación al vacío, obteniéndose 7,1 g. de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, p. de f. 213-215^o C (después de recrystalizar con metanol).
- 20.

La base se transforma en su clorhidrato por tratamiento con una disolución saturada de clorhídrico gas en etanol. Se obtiene un sólido con p. de f. 225-227^o C (desc.)

EJEMPLO 24

25. Se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, una mezcla de 8,1 g. de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-trifluoro acetamido-5- clorobenzamida, 25 ml. de etanol, 15 ml. de - agua y 25 ml. de disolución acuosa 8 N de hidróxido sódico. Después se diluye con agua, se extrae la mezcla con cloroformo, se deshidrata la disolución clorofórmica con sulfato sódico y se destila con vacío hasta sequedad. Se obtienen así 5 g. de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida,

la cual se transforma en clorhidrato por tratamiento con una disolución saturada de clorhídrico gas en etanol, p. de f. - 225-227°C (desc.).

EJEMPLO 25

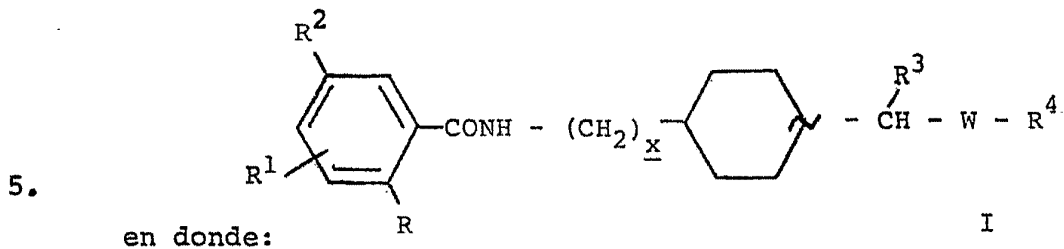
5. Una mezcla de 25,7 g. de 2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzoato de metilo, 80 ml. de xileno, 21,6 g. de 1-ciclohexilmetil-4-aminopiperidina y 5 g. de isopropóxido de aluminio, se calienta a ebullición de forma que se vaya eliminando por destilación fraccionada el metanol que se va formando. Una vez que no destila metanol se elimina el xileno por destilación a vacío y el residuo se disuelve en 200 ml. de ácido clorhídrico 2N. La disolución acuosa se alcaliniza, se extrae en cloroformo y la capa clorofórmica se evapora hasta sequedad, obteniéndose 27 g. de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida. Este producto se transforma en el clorhidrato por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1; p. de f. 219-221°C.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 26

- A una disolución caliente de 10 g. de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida en 300 ml. de éter etílico, se añade otra disolución de 1,8 ml. de yoduro de metilo en 25 ml. de éter etílico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora y después se calienta a ebullición con reflujo durante dos horas. Se añade 1 g. de yoduro de metilo y se calienta de nuevo a reflujo durante otras 3 horas. La mezcla se destila con vacío y el residuo se recristaliza con una mezcla de etanol-éter etílico. Se obtienen así 10,5 g. de yodo metilato de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, p. de f. 209-211°C.
- 20.
- 25.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de la piperidina de fórmula general I :



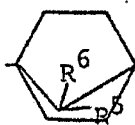
R es un grupo alcoxi o alquenciloxi inferior;

10. R^1 y R^2 , iguales o distintos entre sí, son hidrógeno, halógeno, sulfonamido, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquil sulfonamido inferior, acilamino inferior, halo-acilamino inferior, estando el radical R^1 en las posiciones 3 ó 4 del grupo fenilo y preferentemente en la posición 4, con la observación de que R^1 v R^2 no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo;

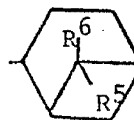
15. R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, alquencilo inferior, fenilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o cicloalquencilo de 3 a 7 átomos de carbono;

20. R^4 es un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, por un grupo hidroxialquilo inferior o por un alquencilo inferior; R^4 es también un grupo adamantilo o un grupo de fórmula.

25.



II

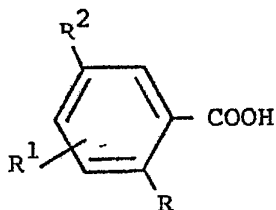


III

en donde R^5 y R^6 son hidrógeno o un grupo metilo, o R^4 es también un grupo II ó III, conteniendo un doble enlace en el anillo ciclohexilo;

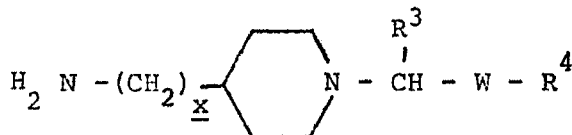
x es cero o uno, y

5. W es un enlace sencillo o un alquileno inferior como metileno o etileno, o un alquenileno inferior como vinileno o alileno, con la condición de que cuando W es un enlace sencillo, R^3 es distinto de cicloalquenilo; caracterizado por que se efectúa la reacción entre un haluro, anhídrido, anhídrido mixto, éster alquílico, N-imidazolamia o azida del ácido V de fórmula:



V

15. donde R , R^1 y R^2 son lo que se ha definido anteriormente, y una amina de estructura general VI:



VI

20. en donde R^3 , R^4 , x y W son lo que se ha definido anteriormente; efectuándose la reacción en el seno de un disolvente orgánico como benceno, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano o dioxano a una temperatura comprendida entre -5 y $120^\circ C.$, según la naturaleza del derivado del ácido V que se use.

25. 2. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando se usa el haluro del ácido V se efectúa la reacción entre 0 y $80^\circ C.$, y presencia de un catalizador como dimetilformamida, trietilamina, piridina, carbonato sódico o un hidróxido alcalino.

- 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado porque cuando se utiliza un éster del ácido V, la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre 80 y 120° C. en presencia de un catalizador como isopropóxido de aluminio y eliminando el alcohol que se forma en la reacción.
- 5.
- 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque cuando se usa un anhídrido del ácido V, la temperatura a la que se efectúa la reacción es de 80 a 120° C. y la presencia de una base terciaria como trietilamina o piridina.
- 10.
- 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque cuando se utiliza un anhídrido mixto del ácido V, la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre -5 y 40° C. y en presencia de una base terciaria como trietilamina o piridina, admitiendo la preparación del anhídrido mixto in situ por reacción del ácido V, con un monoéster alquílico del ácido carbónico como el cloroformiato de etilo entre -20 y 20° C.
- 15.
- 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque cuando se desea preparar los derivados I con R¹ y/o R² igual a un grupo amino, se preparan primero los derivados I con R¹ y/o R² igual a acilamino, ftalimido o halo-acilamino u otro grupo amino-protector, y por posterior hidrólisis en medio ácido o básico y a una temperatura comprendida entre 20 y 100° C., se obtienen los derivados I con R¹ y/o R² igual a amino.
- 20.
- 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6 caracterizado porque los derivados I se aíslan en forma de sales, tanto de ácidos inorgánicos como orgánicos, siguiendo los procedimientos habituales.
- 25.
- 8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7 caracterizado porque los derivados I se aíslan en forma de sales de amonio cuaternario que se forman por reacción de los susodichos derivados I con haluros o sulfatos de alquilo.
- 30.
- 9.- Procedimiento para la preparación de derivados de la piperidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 11 FEB 1977

p.a.

JAIME IVERN

p. p.

firmado: JOSE L. MORA