

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO <b>455832</b>	10 A 1
22 FECHA DE PRESENTACION			

(Ref. 140)

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
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 (B)
ANTONIO GALLARDO S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BARCELONA, Cardener 68-72

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

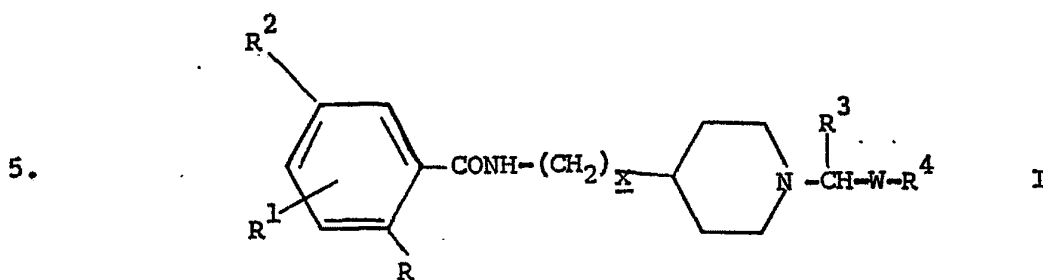
73 TITULAR (ES)
ANTONIO GALLARDO S.A.

74 REPRESENTANTE
DON JAIME ISERN CUYAS, Agente Propiedad Industrial

POOR  
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

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



10. en donde:

R es un grupo alcoxi o alquenciloxi inferior;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> 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<sup>1</sup> en las posiciones 3 ó 4 del grupo fenilo y preferentemente en la posición 4, con la observación de que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo;

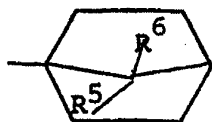
15.

R<sup>3</sup> 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.

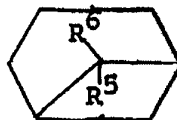
R<sup>4</sup> es un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, por un grupo hidroxialquilo inferior o por un alquencilo inferior;

R<sup>4</sup> es también un grupo adamantilo o un grupo de fórmula:



II

ó



III

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

$x$  es: cero o uno, y

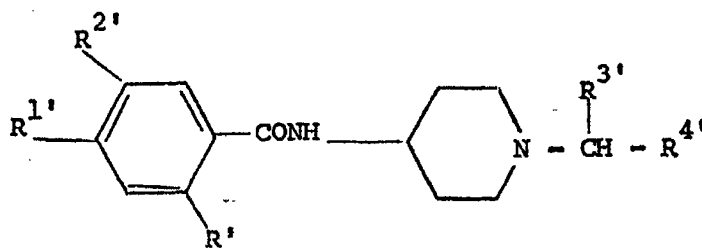
10.  $W$  es un enlace sencillo o un alquileo inferior como metileno o etileno, o un alquilenilo inferior como vinileno o alileno, con la condición de que cuando  $W$  es un enlace sencillo,  $R^3$  es distinto de cicloalqueno.

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

20. Los grupos cicloalqueno incluidos en la definición de  $R^3$  tienen uno, dos o tres dobles enlaces siendo ejemplo de los mismos, ciclo penteno, ciclohexeno y ciclohepteno para un doble enlace, 1,4-ciclohexadieno para dos dobles enlaces y cicloheptatrieno 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

25.



IV

en donde:

R' es un grupo alcoxi (como metoxi, o etoxi) o un grupo aliloxi.

5. R<sup>1</sup> 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),

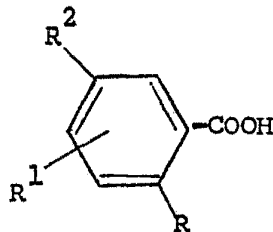
R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno (como bromo o cloro), un grupo amino, sulfonamido o alquilsulfonilo inferior (como metil-sulfonilo).

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y

10. R<sup>4</sup> es un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono como metilo.

El procedimiento a que se refiere la presente patente de invención consiste en la reacción entre un ácido de fórmula general V:

15.

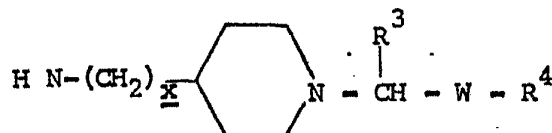


V

donde R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son lo que se ha definido anteriormente, y una

20. amina de estructura general VI

25.



VI

- en donde  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $x$  y  $W$  son lo que se ha definido anteriormente, en presencia de un agente deshidratante apropiado. Entre tales agentes cabe señalar como más importantes el tetracloruro de silicio, cloruros de mono-, di- o trialquil-sililo, tetracloruro de titanio,
5. N, N'-diciclohexil-carbodiimida, cloruro de tionilo, trióxido de azufre en dimetil sulfoxido, cloruro de p-tolueno sulfonilo, acetona dimetil acetal o un agente deshidratante de naturaleza polímera. La reacción se lleva a cabo en el seno de un disolvente inerte como cloruro de metileno, acetona, piridina, acetato de etilo o dioxano
10. a una temperatura comprendida entre 20 y 110°C.

- 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 condensación entre el ácido V y la amina VI. En este caso se preparan los
15. 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 esta forma se produce una desacilación dando los compuestos I con  $R^1$  y/o  $R^2$  igual a  $NH_2$ .

20. A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos:

#### EJEMPLO 1

- A una disolución de 12,1 g. de ácido 2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzoico en 250 ml. de cloruro de metileno se añaden sucesivamente
25. 10,3 g. de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y 9,8 g. de 1-ciclohexilmetil-4-aminopiperidina. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se separa por filtración la N,N'-diciclohexilurea formada, la disolución se lava con agua, se deshidrata con sulfato sódico y el disolvente se elimina por destilación a vacío. El residuo se recristaliza y se transforma en su clorhidrato tratando una
30. disolución etanólica del producto en forma de base, con otra disolución saturada de clorhídrico gas. Se obtienen así 14,2 gr. de clo

clorhidrato monohidrato de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, punto de fusión 219-221°C.

EJEMPLO 2

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

EJEMPLO 3

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

10. 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.

EJEMPLO 5

15. 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°C.

EJEMPLO 6

20. 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°C. (desc.)

EJEMPLO 7

25. Se calienta a ebullición con reflujo durante 1,5 horas una mezcla de 20 gr. de clorhidrato monohidrato de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida (Ejemplo 1) 12 ml. de clorhídrico concentrado y 40 ml. de agua. A la disolución obtenida se añade hidróxido sódico 8N hasta pH alcalino y el producto preci-

pitado se extrae con cloroformo. La disolución clorofórmica se lava con agua, se deshidrata y se destila a sequedad obteniéndose la N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida que se recrystaliza con metanol dando 14,1 gr., p. de f. 213-215°C.

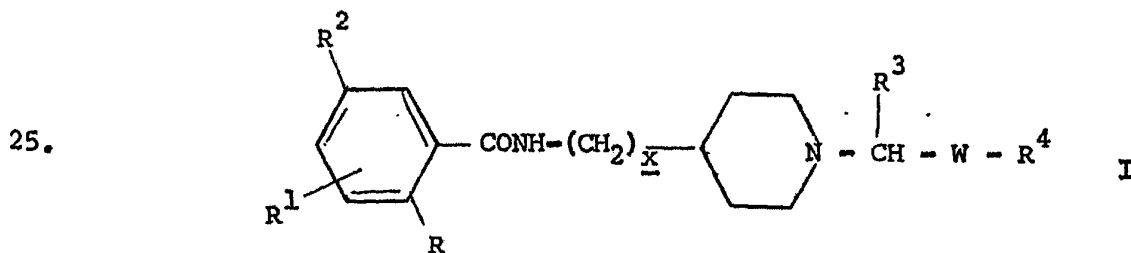
5. EJEMPLO 8

Se agita a temperatura ambiente durante 12 horas una mezcla de 8,1 g. de N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-trifluoroacetamido-5-clorobenzamida, 25 ml. de etanol, 15 ml. de agua y 25 ml. de disolución acuosa 8N 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 gr. 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.)

-.-

REIVINDICACIONES

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



en donde:

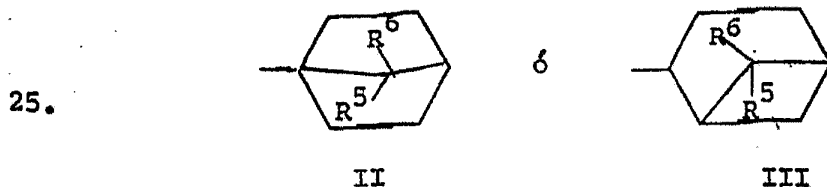
R es un grupo alcoxi o alquenihoxi inferior;

5.  $R^1$  y  $R^2$ , iguales o distintos entre sí, son hidrógeno, halógeno, sulfoamido, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquil sulfonilo 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;

10.  $R^3$  es hidrógeno, alquilo inferior, alqueniho inferior, fenilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o cicloalqueniho de 3 a 7 átomos de carbono;

$R^4$  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 alqueniho inferior;

20.  $R^4$  es también un grupo adamantilo o un grupo de fórmula



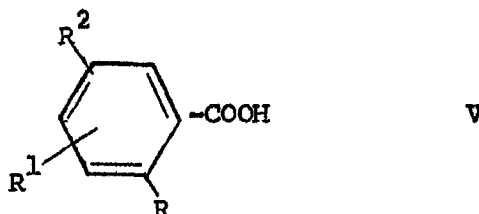
30. en donde  $R^5$  y  $R^6$  son hidrógeno o un grupo metileno o  $R^4$  es también un grupo II ó III conteniendo un doble enlace en el anillo ciclohexilo;

$x$  es cero o uno, y

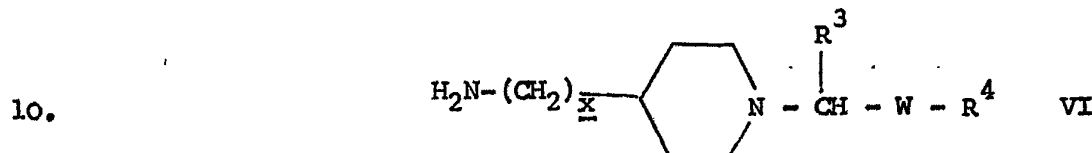
W es un enlace sencillo o un alqueniho inferior como metileno o etileno, o un alqueniho inferior como vinileno o alileno con la condición de que cuando W es un enlace sencillo  $R^3$  es distinto de cicloalqueniho; caracterizado porque reacciona un ácido de fórmula

POOR  
QUALITY

general V:



5. donde R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son lo que se ha definido anteriormente, y una amina de estructura general VI:



15. en donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, x y W son lo que se ha definido anteriormente, en presencia de un agente deshidratante, entendiéndose como tal todos aquellos reactivos que de una forma directa o indirecta son capaces de producir la eliminación de una molécula de agua entre los compuestos V y VI para dar los derivados de estructura I, empleándose como agentes deshidratantes el tetracloruro de silicio, cloruros de mono-, di- o trialquil-sililo, tetracloruro de titanio, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, cloruro de tionilo, trióxido de azufre en dimetil sulfóxido, cloruro de p-tolueno sulfonilo, acetona dimetil acetal o un agente deshidratante de naturaleza polimera, efectuándose la reacción en el seno de un disolvente como el cloruro de metileno, acetona, piridina, acetato de etilo o dioxano y a una temperatura comprendida entre 20 y 110°C.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando se desea preparar los derivados I con R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> igual a un grupo amino, se preparan primero los derivados I con R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup>

igual a acilamino, ftalimido o halo-acilamino u otro grupo amino protector; por posterior hidrólisis en medio ácido o básico y a una temperatura comprendida entre 20 y 100°C, se obtienen los derivados I con R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> igual a amino.

5. 3.- Procedimiento para la preparación de derivados de la Piperidina.

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

Madrid, a 11. FEB. 1977

p.a.

JAIMÉ ISERN

P. P.

Firmado por JOSE L. MORA

POOR  
QUALITY