

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



(Case 142)

PATENTE DE INVENCION

10	ES	11	NUMERO	455834	10	A 1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		6207/76	17-2-76		Inglaterra

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		patente británica nº 6207/76 del 17-2-76

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

71	SOLICITANTE (S)
	ANTONIO GALLARDO, S.A.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	BARCELONA.- Cardener, 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

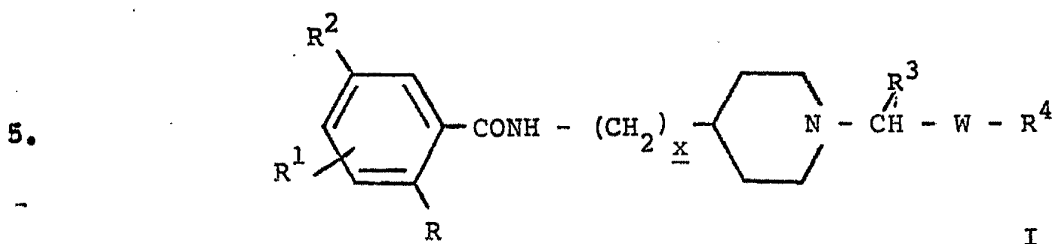
73	TITULAR (ES)
	ANTONIO GALLARDO, S.A.

74	REPRESENTANTE
	D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la 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:

R es un grupo alcoxi o alquenciloxi inferior;

10.  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , 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  $\text{R}^1$  en las posiciones 3 ó 4 del grupo fenilo y preferentemente en la posición 4, con la observación de que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo;
- 15.

$\text{R}^3$  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.  $\text{R}^4$  es un grupo cicloalquencilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente substituído por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, por un grupo hidroxialquilo inferior o por un alquencilo inferior;

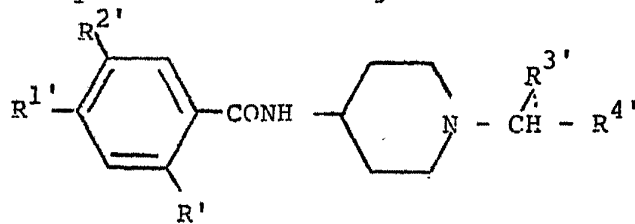
$x$  es cero o uno, y

25. W es un enlace sencillo o un alquencilo inferior como metileno o etileno, o un alquencilo inferior como vinileno o alileno.

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

5. Los grupos cicloalquencilo incluidos en las definiciones de  $R^3$  y  $R^4$  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.

10. 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 II.



15. en donde:

$R^1$  es un grupo alcoxi (como metoxi, o etoxi) o un grupo aliloxi.

20.  $R^2$  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),

$R^3$  es un átomo de halógeno (como bromo o cloro), un grupo amino, sulfonamido o alquilsulfonilo inferior (como metil-sulfonilo).

$R^4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y

25.  $R^5$  es un grupo cicloalquencilo opcionalmente substituido por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono como metilo.



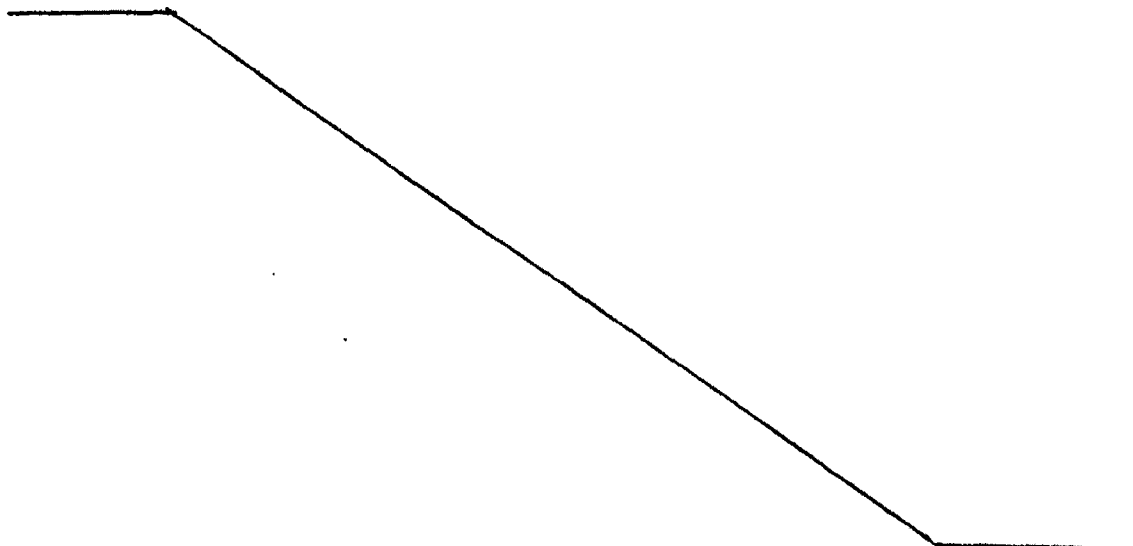
efectuándose posteriormente la condensación con la amina IV para dar los derivados I.

- 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 derivado del ácido III y la amina IV. En este caso se preparan los compuestos I con  $R^1$  y/o  $R^2$  igual a acilamino, ftalimido, o halo-acilamino 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  $NH_2$ .

- 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 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 alquilo y cuyo procedimiento de preparación no rompa la unidad del procedimiento a que se refiere la presente patente de invención.

A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos:



EJEMPLO 1

5. A una suspensión de 10,1 g. ácido 2-metoxi-4-amino-5-clorobenzoico en 300 ml. de tetrahydrofurano se añaden, con agitación y a la temperatura de -5 a 10°C., 7'0 ml. de trietilamina y 4'8 ml. de cloroformiato de etilo. Después de agitar media hora a esta temperatura, se añade una disolución de 9'6 g. de 1-ciclohexa-1', 4'-dienilmetil-4-aminopiperidina en 50 ml. de tetrahydrofurano; la temperatura se mantiene de -5 a -10°C., durante una hora y 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 la disolución orgánica se lava con agua. La disolución cloroformica se deshidrata con sulfato sódico y el disolvente se elimina por destilación a vacío, obteniéndose un sólido que se disgrega con una mezcla de metanol y éter etílico. De esta forma se obtienen 12,2 g. de N-(1-ciclohexa-1', 4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida.

10.

15.

El clorhidrato monohidrato de este compuesto se prepara por adición de una disolución saturada de clorhídrico gas en etanol a una disolución del producto en etanol. Por recristalización del precipitado se obtiene el producto puro, punto de fusión 226-227°C. (desc.)

20.

EJEMPLO 2

25. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se ha preparado el clorhidrato de N-(1-ciclohexa-1', 4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-5-metilsulfonilbenzamida, p. de f. 209-211°C. (desc.).

EJEMPLO 3

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

EJEMPLO 4

5. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el clorhidrato de N-(1-ciclohexa-1', 4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-bromobenzamida, p. de f. 215° C. (desc.).

EJEMPLO 5

10. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el clorhidrato de N-(1-ciclohexa-1', 4'-dienilmetilpiperi-4-il)-2-metoxi-5-sulfonamidobenzamida, p. de f. 230-231° C. (desc.).

EJEMPLO 6

15. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se ha preparado el clorhidrato monohidrato de N-(1-ciclohexa-1', 4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, p. de f. 193-195° C.

EJEMPLO 7

20. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se ha preparado el clorhidrato de N- [1-(4-metilciclohexa-1, 4'-dienil) metilpiperid-4-il ]-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, p. de f. - 246-248° C. (desc.).

EJEMPLO 8

25. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el clorhidrato de N- [1-(ciclohexa-1', 4'-dieniletíl) piperid-4-il ]-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, p. de f. 241-242° C (desc.).

EJEMPLO 9

5. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se ha preparado la N- [1-(1-ciclohexa-1', 4'-dieniletil) piperid-4-il] -2-etoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida. A una disolución caliente de este producto en etanol se añade la cantidad equimolecular de ácido fumárico, se agita hasta disolución completa y por enfriamiento cristaliza el fumarato de N-[1-(1-ciclohexa-1', 4'-dienitil) piperid-4-il] -2-etoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, - p. de f. 171-173° C.

EJEMPLO 10

10.

Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se ha preparado el clorhidrato de N-[1-(ciclohexa-1', 4'-dieniletil) piperid-4-il] -2-etoxi-4-amino-5-clorobenzamida, p. de f. 264-266° C.

EJEMPLO 11

15. Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el diclorhidrato monohidrato de N-(1-ciclohexa-1', 4'-dienilmetil-piperid-4-il)-2-metoxi-4, 5-diaminobenzamida, p. de f. 240-242° C.

EJEMPLO 12

20. Por los mismos procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 9, - se ha preparado el fumarato de N-(1-ciclohexa-1', 4'-dienilmetil-piperid-4-il)-2-metoxi-4-dimetilamino-5-clorobenzamida, p. de f. 167-169° C.

EJEMPLO 13

25. Por los mismos procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 9, - se ha preparado el fumarato de N-(1-ciclohexa-1', 4'-dienilmetil-piperid-4-il)-2-metoxi-4-metilamino-5-clorobenzamida, p. de f. - 203-205° C.

EJEMPLO 14

Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se ha preparado el clorhidrato de N-(1-ciclohexa-1', 4' dienilmetilpiperid-4-il)-2-aliloxi-4-amino-5-clorobenzamida, p. de f. 180-182° C.

EJEMPLO 15

Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se ha preparado el clorhidrato de N-(1-ciclohexa-1', 4'-dienil-metilpiperid-4-il)-2-etoxi-4-amino-5-clorobenzamida, p. de f. 247-249°C.

5.

EJEMPLO 16

Por los mismos procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 9 se ha preparado el fumarato de N-(1-ciclohexa-1', 4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-etoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, p. de f. 173-175°C.

10.

EJEMPLO 17

Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se ha preparado la N-(1-ciclohexen-3'-ilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzamida, p. de f. 189-191°C.

EJEMPLO 18

15.

A una disolución de 4,9 g. de 1-ciclohexa-1', 4'-dienilmetil-4-amino-piperidina en 80 ml. de metil etil cetona, se añade lentamente y a la temperatura de 0-5°C., otra disolución de 7,2 g. de cloruro de 2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzoilo en 80 ml. de metil etil cetona. La mezcla se agita a la misma temperatura durante una hora y posteriormente a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado formado se recoge por filtración, se lava con metil etil cetona y se recristaliza con una mezcla de etanol-agua obteniéndose 10 g. de N-(1-ciclohexa-1', 4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, p. de f. 118-120°C.

20.

EJEMPLO 19

25.

Se calienta a ebullición durante una hora una disolución de 5 g. de N-(1-ciclohexa-1', 4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-etoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida en 48 ml. de agua, 40 ml. de metanol y - 6,4 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Se enfría y se recoge por filtración el precipitado formado obteniéndose 4,5 g. de clorhidrato de N-(1-ciclohexa-1', 4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-etoxi

-4-amino-5-clorobenzamida. Después de recristalizar con etanol el producto funde a 247-249°C.

EJEMPLO 20

5. Se calienta a ebullición con reflujo durante 2 horas una disolución de 4,2 g. de N-(1-ciclohexen-3'-ilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida en 250 ml. de etanol, 0,55 g. de hidróxido sódico y 25 ml. de agua. Se enfría, se elimina el alcohol por destilación a vacío, se añaden 50 ml. de agua y se recoge el producto insoluble por filtración. Se obtienen 3,5 g. de N-(1-ciclohexen-3'-ilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-
10. -5-clorobenzamida que después de recristalizar con alcohol funde a 189-191°C.

EJEMPLO 21

15. Una mezcla de 17 g. de 2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzoato de metilo, 50 ml. de tolueno, 13 g. de 1-ciclohexa-1', 4'-dienilmetil-4-amino-piperidina y 3,5 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 da por finalizada la reacción y se elimina el tolueno por destilación a vacío. El residuo se trata con cloroformo, se filtra y se destila a sequedad obteniéndose un residuo viscoso que se recristaliza con etanol. De esta forma cristaliza la N-(1-ciclohexa-1', 4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida (16,1 g.) p. de f. 118-120°C.
- 20.

EJEMPLO 22

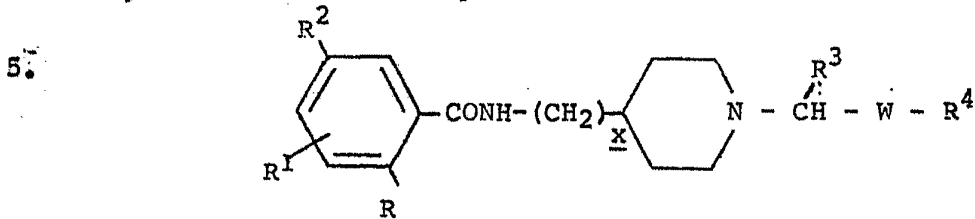
25. A una disolución caliente de 3,5 g. de N-(1-ciclohexen-3'-ilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida en 75 ml. de acetona, se añade lentamente otra disolución de 2,63 g. de iodo de metilo en 25 ml. de acetona. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas y después se calienta a ebullición durante 4 horas. La mezcla se concentra a vacío hasta pequeño volumen y el residuo se recoge por filtración obteniéndose 4 g. de iodo metilato de N-(1-ciclohexen-3'-ilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-
- 30.

-4-amino-5-clorobenzamida. Después de recristalizar de etanol agua, el producto funde a 231-233° C. (desc.)

= . =

REIVINDICACIONES

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



en donde:

I

R es un grupo alcoxi o alquenciloxi inferior;

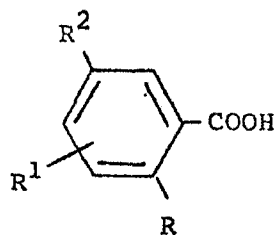
10.  $R^1$  y  $R^2$ , iguales o distintos entre sí, son hidrógeno, halógeno, sulfonamido, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquil sulfonamido inferior, acilamino inferior, halo-acilamino inferior, estando el radical  $R^1$  en las posiciones 3 ó 4 del grupo fenilo y preferentemente en la posición 4, con la observación de que  $R^1$  y  $R^2$  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 cicloalquencilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente substituído por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, por un grupo hidroxialquilo inferior o por un alquencilo inferior;

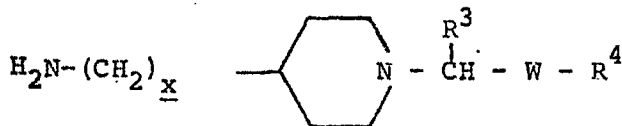
$x$  es cero ó uno, y

25. W es un enlace sencillo o un alquencilo inferior como metileno o etileno, o un alquencilo inferior como vinileno o alileno; caracterizado porque se efectúa la reacción entre un haluro, anhídrido, anhídrido mixto, éster alquílico, N-imidazolamida o azida del ácido III de fórmula:



III

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 IV:



10. en donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 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° C., según la naturaleza del derivado del ácido III que se use.

15. 2.- Procedimiento de preparación, según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando se usa el haluro del ácido III se efectúa la reacción entre 0 y 80° C. y presencia de un catalizador - como dimetilformamida, trietilamina, piridina, carbonato sódico o un hidróxido alcalino.

20. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado porque cuando se utiliza un éster del ácido III 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.

25. 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque cuando se usa un anhídrido del ácido III, 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.

30. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque cuando se utiliza un anhídrido mixto del ácido III, 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 III con un monoéster alquílico del ácido carbónico como el cloroformiato de etilo, entre -20 y 20° C.

5. 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque cuando se desea preparar los derivados I con  $R^1$  y/o  $R^2$  igual a un grupo amino, se preparan primero los derivados I con  $R^1$  y/o  $R^2$  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  $R^1$  y/o  $R^2$  igual a amino.
10. 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6 caracterizado porque los derivados I se aislan en forma de sales, tanto de ácidos inorgánicos como orgánicos, siguiendo los procedimientos habituales.
15. 8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7 caracterizado porque los derivados I se aislan en forma de sales de amonio cuaternario que se forman por reacción de los susodichos derivados I con haluros o sulfatos de alquilo.
- 9.- Procedimiento para la preparación de derivados de la Piperidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 11. FEB. 1977

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE L. MORA