

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10	ES	11	NUMERO	10	AI
		21	<b>455835</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

(Ref.: 143)

PATENTE DE INVENCION

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		

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

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
BARCELONA.- Cardoner, 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	

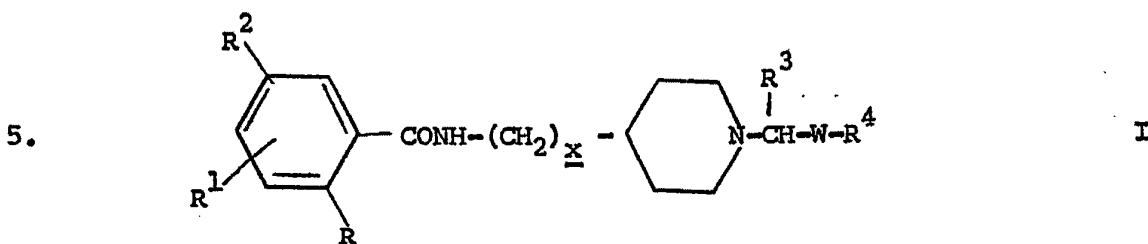
73	TITULAR (ES)
ANTONIO GALLARDO, S.A.	

74	REPRESENTANTE
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



10. en donde:

R es un grupo alcoxi o alquenciloxi inferior;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, iguales o distintos entre si, son hidrógeno, halógeno, sulfonamido, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquil sulfonamido inferior,

15. 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;

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 cicloalquencilo 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;

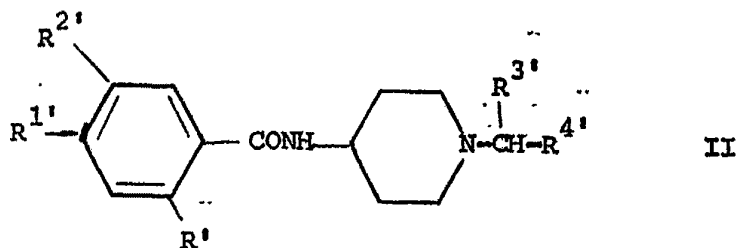
25. x es cero o uno, y

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

El término "inferior" referido a los grupos alcóxi, alquenciloxi, alquilo, acilo, halo-acilo, alquencilo, alquileno 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 alcóxi (como metoxi, o etoxi) o un grupo aliloxi.

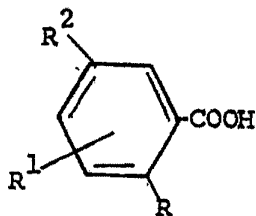
20.  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo amino, alquilamino inferior (como metilamino), dialquilamino inferior (como dimetilamino), acilamino inferior (como acetamido) o halo-acilamino inferior (como trifluoracetamido),

$R^2$  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

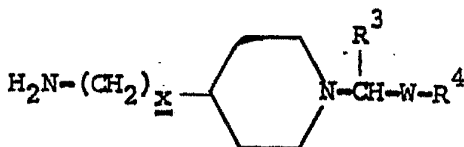
25.  $R^4$  es un grupo cicloalquencilo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono como metilo.

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



III

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



IV

10. 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 triaquil-sililo, tetracloruro de titanio, 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 a una temperatura comprendida entre 20 y 110°C.

15. 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 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 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.

25.

30.

A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos:

EJEMPLO 1

5. A una disolución de 20,7 g. de ácido 2-metoxi-4-acetamido-5-cloro benzoico en 425 ml. de cloruro de metileno anhidro se añaden 17,5 g. de N,N'-diciclohexilcarbodiimina y 16,7 g. de 1-ciclohexa-1',4'-dienilmetil-4-aminopiperidina. Se agita a temperatura ambiente durante una noche y se filtra para separar la N,N'-diciclohexilurea formada. El filtrado se lava con agua, se deshidrata con sulfato sódico y el disolvente se elimina por destilación a vacío. El residuo sólido obtenido se disuelve en etanol caliente, se trata con una solución saturada de clorhídrico gas en etanol y precipitan 23,6 g. de clorhidrato monohidrato de N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, p. de f. 193-195°C

EJEMPLO 2

15. 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-sulfonamidobenzamida, p. de f. 230-231°C. (desc.)

EJEMPLO 3

20. 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-amino-5-clorobenzamida, p. de f. 226-227°C (desc.)

EJEMPLO 4

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-clorobenzamida, p. de f. 231-233°C.

EJEMPLO 5

Por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se ha preparado la N-(1-ciclohexen-3-ilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, p. de f. 136-138°C.

EJEMPLO 6

5. Se calienta a ebullición con reflujo durante 2 horas una disolución de 4'2 y 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 por filtración el producto insoluble. Se obtienen 3'5 g. de N-(1-ciclohexen-3'-ilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida que después de recrystalizar con alcohol funde a 189-191°C.

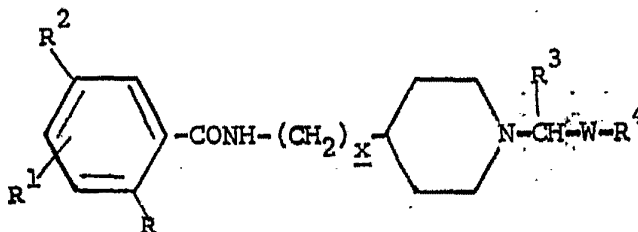
-.-

10.

REIVINDICACIONES

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

15.



en donde:

R es un grupo alcoxi o alquenciloxi inferior;

20. 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;

25. 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;

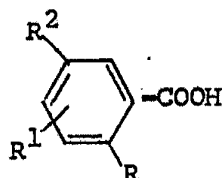
R<sup>4</sup> es un grupo cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, por un grupo hidroxialquilo inferior o por un alquenilo inferior;

5. x es cero o uno, y

W es un enlace sencillo o un alquileo inferior como metileno o etileno, o un alquilenilo inferior como vinileno o alileno;

caracterizado porque reacciona un ácido de fórmula general III:

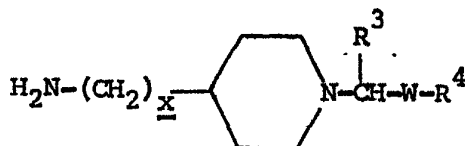
10.



III

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:

15.



IV

20.

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 III y IV para dar los derivados de estructura I, empleándose como agentes deshidratantes el tetracloruro de silicio, cloruros de mono-, di- o triaquil-sililo, tetracloruro de titanio, N,N'-d ciclohexil-carbodiimida, cloruro de tionilo, trióxido de azufre en dimetil sulfóxido, cloruro de p-tolueno sulfonilo, acetona dimetil acetal o un agente deshidratante de naturaleza polímera, 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.

25.

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.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 8 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 11. FEB. 1977  
p.a.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: JOSE L. MORAN