

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	463633	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			

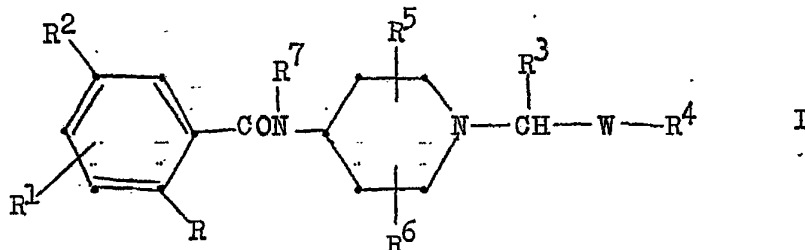
(Case 4+L48)  
**PATENTE DE INVENCION**

20 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
45.146/76	29 Octubre 1.976	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA PIPERIDINA"		
71 SOLICITANTE (ES)		
ANPHAR, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
C/. Lérida, 9 MADRID		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. José BOIX IGLESIAS, Dr. José PRIETO SOTO, Dr. Armando VEGA NOVE- ROLA, Dr. R.G.W. SPICKETT, Dr. Jacinto MORAGUES MAURI		
73 TITULAR (ES)		
ANPHAR, S.A.		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

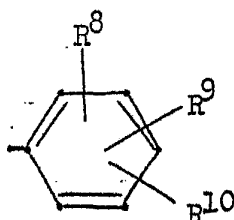
5.



10. en donde R representa un grupo alcoxi inferior o alquenoilo inferior  $R^1$  y  $R^2$  iguales o diferentes entre si, son hidrógeno, halógeno, sulfonamido, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonamido inferior, ó acilamino inferior en el
15. cual el grupo acilo se deriva de un ácido carboxílico (preferentemente un grupo alcancilamino inferior), estando el grupo representado por  $R^1$  en la posición 3 ó 4 del anillo bencénico, con la salvedad de que  $R^1$  y  $R^2$  no representan átomos de hidrógeno a la vez;  $R^3$  representa un átomo de
20. hidrógeno, un grupo alquilo inferior ó alquenoilo inferior, un grupo fenilo ó un grupo cicloalquilo o cicloalquenoilo con 3 a 7 átomos de carbono en el anillo;  $R^4$  representa un grupo cicloalquilo ó cicloalquenoilo de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, un grupo aroilo (como benzilo), ari-
25. lo (como fenilo ó naftilo) ó heterocíclico (como tienilo, piridilo ó pirimidilo);  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  representan cada uno, un átomo de hidrógeno un grupo alquilo inferior, alquenoilo inferior ó bencilo, con la condición de que los tres radi-

cales  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  no representan átomos de hidrógeno a la vez; y  $W$  representa un enlace sencillo ó un grupo alquileo inferior (como metileno ó etileno) ó alquencileno inferior (como vinileno).

5. El grupo ariló representado por  $R^4$  es principalmente un grupo fenilo de fórmula general



II

10.

en donde  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno ó halógeno, ó un grupo alcoxi inferior, hidroxilo, nitro, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, trifluorometilo ó alquilo inferior, ó  $R^8$  y  $R^9$  forman juntos un grupo metilendioxi en cuyo caso  $R^{10}$  representa un átomo de hidrógeno.

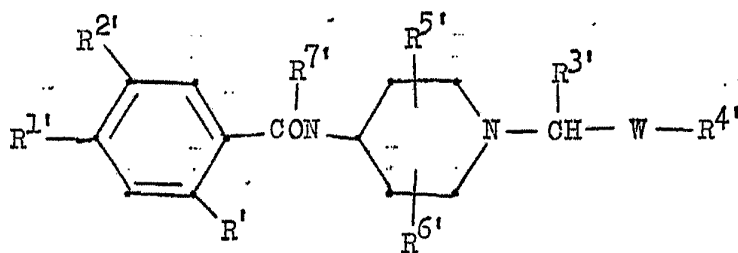
15.

El término "inferior" aplicado a los grupos alcoxi, alquenciloxi, alquilo, acilo, alcancilo, alquencilo, alquileo y alquencileno significa que el grupo en cuestión contiene 6 átomos de carbono como máximo.

20.

Entre los compuestos representados en la fórmula general I, tienen especial importancia los definidos en la siguiente fórmula:

25.

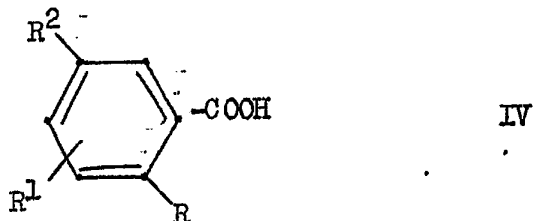


III

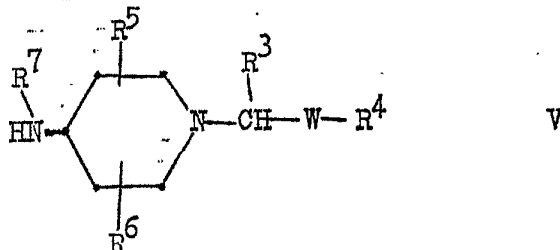
en donde  $R^1$  representa un grupo alcoxi inferior (pree-

5. rentemente metoxi ó etoxi) ó aliloxi;  $R^{1'}$  representa un átomo de hidrógeno ó un grupo amino ó alquilamino inferior (preferentemente metilamino), ó un grupo acilamino inferior en el cual el radical acilo deriva de un ácido carboxílico (como acetamido ó trifluoracetamido);  $R^{2'}$  representa un átomo de hidrógeno ó halógeno (preferentemente cloro ó bromo) ó un grupo amino, sulfonamido ó alquilsulfonilo inferior (preferentemente metilsulfonilo) con la salvedad de que  $R^{1'}$  y  $R^{2'}$  no representan átomos de hidrógeno a la vez;  $R^{3'}$  representa un átomo de hidrógeno, ó un grupo alquilo inferior (preferentemente metilo) ó fenilo;  $R^{4'}$  representa un grupo ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ó un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno ó un grupo alquilo inferior, ó  $R^{4'}$  representa un grupo tienilo,  $R^{5'}$  representa un átomo de hidrógeno ó un grupo alquilo inferior (preferentemente metilo);  $R^{6'}$  y  $R^{7'}$  representa cada uno de ellos un grupo alquilo inferior (preferentemente metilo ó etilo) ó bencilo con la condición de que  $R^{6'}$  y  $R^{7'}$  no son átomos de hidrógeno cuando  $R^{5'}$  representa un átomo de hidrógeno; y  $W'$  representa un grupo metileno ó preferentemente un enlace sencillo.
- 10.
- 15.
- 20.

25. El procedimiento a que se refiere la presente patente de invención consiste en la reacción de un derivado reactivo como haluro (preferentemente cloruro), un éster aquílico (preferentemente éster metílico) un anhídrido ó anhídrido mixto, del ácido de fórmula general:



5. (en donde R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son lo que se ha definido anteriormente) con una piperidina de fórmula general:



10.

en donde los distintos símbolos tienen el mismo significado definido con anterioridad.

15.

La reacción se lleva a cabo en el seno de un disolvente orgánico inerte como etil metil cetona, benceno, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida ó dioxano, a una temperatura comprendida entre

20.

-20° y 150°C según la naturaleza del derivado del ácido IV usado. Así, cuando el derivado del ácido IV usado es un cloruro de ácido, la temperatura más apropiada es de

25.

0° a 80°C utilizándose además un catalizador como trietilamina, piridina ú otra base orgánica. Cuando se usa como derivado del ácido IV un anhídrido mixto, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -5° y 40°C utilizando como en el caso anterior una base orgánica como catalizador (trietilamina, piridina). El anhídrido mixto del ácido IV se prepara in situ a partir del ácido libre y cloroformiato de etilo a una tem-

peratura comprendida entre  $-20^{\circ}$  y  $20^{\circ}\text{C}$  y en presencia de trietilamina. Una vez finalizada la reacción de condensación entre el derivado del ácido IV y la piperidina V se elimina el disolvente por destilación a vacío y el residuo se vierte en agua. Se extrae con un disolvente orgánico como cloroformo y después de deshidratar y destilar a sequedad, se obtiene el producto deseado de estructura general I.

En la preparación de aquellos compuestos de fórmula general I en donde los símbolos  $\text{R}^1$  y/o  $\text{R}^2$  representan un grupo amino, es aconsejable algunas veces utilizar como producto de partida los correspondientes compuestos en los cuales el grupo amino esté protegido por un grupo acilo como acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo ó ftalilo. Después de la reacción de condensación se obtienen los compuestos de fórmula general I N-acilados, los cuales se someten a una hidrólisis ácida ó alcalina para dar los correspondientes compuestos de fórmula I en los que  $\text{R}^1$  y/o  $\text{R}^2$  son grupos amino. La hidrólisis ácida se efectúa calentando a ebullición el compuesto N-acilado con ácido clorhídrico diluido, mientras que la hidrólisis alcalina se lleva a cabo con hidróxido sódico ó potásico en disolución hidroalcohólica a una temperatura comprendida entre  $20^{\circ}$  y  $90^{\circ}\text{C}$ .

Los compuestos de estructura I son productos insolubles en agua lo cual representa un inconveniente para ser administrados en formulaciones líquidas ó inyectables. Para superar este inconveniente resulta aconsejable la preparación de los mismos en forma de sales tanto

de ácidos orgánicos como inorgánicos farmacológica y biológicamente tolerables, como clorhidratos, sulfatos, fosfatos, sales de ácidos sulfónicos ó de ácidos carboxílicos. También resultan interesantes las sales de amonio cuaternarias que se forman al reaccionar los compuestos I con haluros ó sulfatos de alquilo y cuyo procedimiento de preparación no rompe la unidad del procedimiento a que se refiere la presente patente de invención.

EJEMPLO 1

10. Una solución de cloruro de 2-metoxi-4-trifluoroacetilamino-5-clorobenzilo (17.4 g; 0.055 moles) en etil metil cetona anhidra (75 ml.) se añade poco a poco a otra solución de 1-bencil-4-etilaminopiperidina (10.9 g; 0.05 moles) y trietilamina (7.0 ml; 0.05 moles) en etil metil cetona anhidra (75 ml.) a temperatura ambiente. Al término de la adición, la mezcla se deja a temperatura ambiente con agitación durante 48 horas, y después se concentra bajo presión reducida, se vierte en agua y se extrae con cloroformo. La solución orgánica se deshidrata (SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>) y el disolvente se elimina al vacío. El residuo fué cristalizado con una mezcla de metanol y éter etílico para dar N-etil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-trifluoroacetilamino-5-clorobenzamida (17 g) p.f. 198°-200°C.
- 15.
- 20.
25. También se preparan de una manera similar N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-trifluoroacetilamino-5-clorobenzamida, el clorhidrato del cual funde a 251-252°C,  
N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-

-clorobenzamida, el fumarato del cual funde a 199<sup>o</sup>-201<sup>o</sup>C (dec.);

N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-5-clorobenzamida, el fumarato del cual funde a 192<sup>o</sup>-194<sup>o</sup>C;

5. N-bencil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-5-clorobenzamida, el fumarato del cual funde a 196<sup>o</sup>-197<sup>o</sup>C;

N-metil-N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, p.f. 147<sup>o</sup>-149<sup>o</sup>C;

10. N-metil-N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-trifluoroacetilamino-5-clorobenzamida, el clorhidrato del cual funde a 210<sup>o</sup>-212<sup>o</sup>C;

y

N-metil-N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 264<sup>o</sup>-266<sup>o</sup>C.

- 15.

Los clorhidratos mencionados anteriormente fueron obtenidos añadiendo una solución etanólica saturada de cloruro de hidrógeno a una solución de la base en etanol y posterior cristalización.

- 20.

De una manera similar, los fumaratos mencionados anteriormente se obtuvieron añadiendo ácido fumárico en cantidad estequiométrica a una solución etanólica caliente de la piperidina base. La resultante solución caliente se enfría y el fumarato cristaliza.

- 25.

#### Ejemplo 2

Una disolución de N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-trifluoroacetamido-5-clorobenzamida (9.6 g; 0.02 moles) preparada como se describe en el Ejemplo 1, en metanol (50 ml.), agua (50 ml) y disolución acuosa

- 8N de hidróxido sódico (50 ml) se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de diluye la mezcla con agua, se extrae con cloroformo, la disolución orgánica se deshidrata ( $\text{SO}_4\text{Na}_2$ ) y el disolvente se elimina al vacío. El residuo (un líquido viscoso) se trata con una disolución etanólica saturada de cloruro de hidrógeno y se obtienen 4.8 g de clorhidrato de N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, p. de f. 259°-260°C.
10. De una forma análoga se ha preparado el clorhidrato de N-etil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, p. de f. 243°-245°C.

Ejemplo 3

15. Trietilamina (2.78 ml; 0.02 moles) y cloroformiato de etilo (1.9 ml; 0.02 moles) se añaden sucesivamente con agitación a una suspensión de ácido 2-metoxi-4-amino-5-clorobenzoico (4.0 g; 0.02 moles) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) mientras se mantiene la temperatura entre -5° y -10°C. Después de agitar a esta temperatura durante media hora, se añade una solución de 1-ciclohexilmetil-3-metil-4-aminopiperidina (4.2 g; 0.02 moles) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) y, después de agitar durante 1 hora a -5° - -10°C se deja que se alcance durante la noche la temperatura ambiente. El disolvente de la mezcla se elimina al vacío, el residuo se vierte en agua, se extrae con cloroformo y los residuos orgánicos se lavan con agua. La solución clorofórmica se deshidrata ( $\text{SO}_4\text{Na}_2$ ) y el disolvente se elimina al vacío para dar N-(1-ciclohexilmetil-3-metilpiperid-4-il)-2-me-
- 20.
- 25.

toxi-4-amino-5-clorobenzamida (3.5 g), p.f. 173<sup>o</sup>-176<sup>o</sup>C.

También se prepararon de una manera similar N-(1-bencil-3-metilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 239<sup>o</sup>-241<sup>o</sup>C;

5. N-(1-bencil-2,6-dimetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, cuyo fumarato se funde a 220<sup>o</sup>-222<sup>o</sup>C,

y,

N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetil-3-metilpiperid-4-il)-2-metoxi-5-sulfonamidobenzamida, cuyo fumarato se funde a

10. 207<sup>o</sup>-209<sup>o</sup>C (dec.)

#### Ejemplo 4

15. Trietilamina (4.2 ml; 0.03 moles) y una solución de cloroformiato de etilo (2.85 ml; 0.03 moles) en tetrahidrofurano anhidro (35 ml) se añadió sucesivamente a una solución de ácido 2-metoxi-4-amino-5-clorobenzoico (6.04 g; 0.03 moles) en N,N-dimetilformamida (225 ml) mientras se mantiene a -10<sup>o</sup>C de temperatura. Después de agitarlo a esta temperatura durante 2 horas, se añade una solución de 1-ciclohexilmetil-4-metilaminopiperidina (6.15 g; 0.03 moles) en tetrahidrofurano anhidro (35 ml) y se deja que se alcance durante la noche la temperatura ambiente. La mezcla se vierte en una disolución acuosa de bicarbonato sódico, se extrae con cloroformo y los residuos orgánicos se lavan con agua. La solución clorofórmica se deshidrata (SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>) y el disolvente se elimina al vacío para dar un sólido que se recristaliza con una mezcla de etanol y éter etílico. Se obtiene N-metil-N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida (9.6 g).

El fumarato se preparó según el procedimiento mencionado al final del Ejemplo 1, y recristalizado de etanol, p.f. 207<sup>o</sup>-209<sup>o</sup>C (dec.)

También se prepararon de una manera similar:

5. N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-metilamino-5-clorobenzamida, cuyo fumarato funde a 214<sup>o</sup>-216<sup>o</sup>C (dec);  
N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-aminobenzamida, cuyo fumarato funde a 228<sup>o</sup>-230<sup>o</sup>C (dec);  
N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-bromobenzamida, cuyo fumarato funde a 153<sup>o</sup>-156<sup>o</sup>C;
10. bis-[N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida] fumarato, p.f. 214<sup>o</sup>-216<sup>o</sup>C;  
N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-aliloxi-4-amino-5-clorobenzamida, cuyo fumarato funde a 215<sup>o</sup>-217<sup>o</sup>C (dec);
15. N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-5-sulfonamido-benzamida, cuyo fumarato funde a 189<sup>o</sup>-191<sup>o</sup>C (dec.);  
N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-5-metilsulfonil-benzamida, cuyo fumarato funde a 197<sup>o</sup>-199<sup>o</sup>C (dec.);  
N-metil-N-(1-p-metilbencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, cuyo fumarato funde a 228<sup>o</sup>-230<sup>o</sup>C (dec.);
20. N-metil-N-(1-p-metilbencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-bromobenzamida, cuyo fumarato funde a 220<sup>o</sup>-222<sup>o</sup>C (dec.);  
N-metil-N-(1-p-clorobencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, cuyo fumarato funde a 235<sup>o</sup>-237<sup>o</sup>C (dec.);
25. N-metil-N-(1-p-clorobencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-bromobenzamida, cuyo fumarato funde a 230<sup>o</sup>-232<sup>o</sup>C (dec.);  
N-metil-N-[1-(1-feniletil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, cuyo fumarato funde a 207<sup>o</sup>-209<sup>o</sup>C (dec.);  
N-metil-N-[1-(1-feniletil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-

- 5-bromobenzamida, cuyo fumarato funde a 201<sup>o</sup>-203<sup>o</sup>C (dec.);  
N-metil-N-(1-fenetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 286<sup>o</sup>-288<sup>o</sup>C (dec.);  
N-metil-N-(1-difenilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, p.f. 222<sup>o</sup>-224<sup>o</sup>C (dec.);
5. N-metil-N-[1-(2-tienilmetil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 269<sup>o</sup>-271<sup>o</sup>C (dec.);
- N-metil-N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, cuyo fumarato funde a 240<sup>o</sup>-242<sup>o</sup>C;
10. N-metil-N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-bromobenzamida, cuyo fumarato funde a 233<sup>o</sup>-235<sup>o</sup>C (dec.);
15. N-metil-N-(1-ciclohex-3'-enilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida, cuyo fumarato funde a 195<sup>o</sup>-197<sup>o</sup>C (dec);
- N-metil-N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-5-metilsulfonilbenzamida, cuyo fumarato funde a 184<sup>o</sup>-186<sup>o</sup>C (dec) y
20. N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4,5-diaminobenzamida, cuyo fumarato funde a 224<sup>o</sup>-226<sup>o</sup>C (dec.)

Ejemplo 5

- Una mezcla de N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida (12.9 g; 0.03 moles) [preparada como se describe en el Ejemplo 1] ácido clorhídrico concentrado (10 ml) y agua (30 ml) se calienta a ebullición con reflujo durante 2 horas. La disolución se concentra a vacío y el residuo se recristaliza
- 25.

con etanol. Se obtienen 10.8 g de N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida clorhidrato, de p.f. 259<sup>o</sup>-260<sup>o</sup>C (dec).

Ejemplo 6

5. A una solución de N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida (4.3 g; 0.01 moles) [preparada según se describe en el Ejemplo 1] en acetona (100 ml) se añade lentamente una solución de ioduro de metilo (2.84 g; 0.02 moles) en acetona (20 ml).
10. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, se le añade una cantidad adicional de ioduro de metilo (2.2 g; 0.016 moles) y entonces la mezcla se hierve bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla se evapora al vacío y el residuo se tritura con éter etílico para dar
15. 5.3 g de N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida metil ioduro. Después de lavarlo con acetona y recristalizarlo de etanol, el compuesto funde a 204<sup>o</sup>C.

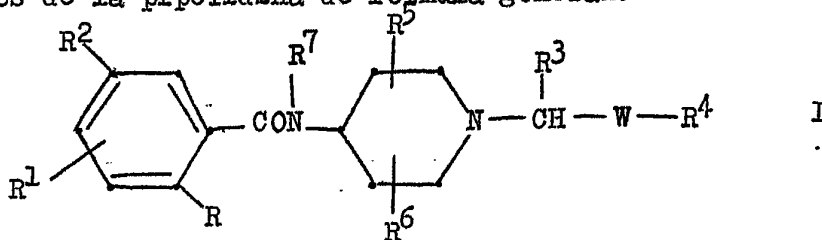
= . =

20.

REIVINDICACIONES

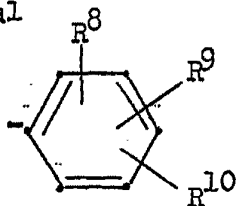
Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

1. Procedimiento para la preparación de derivados de la piperidina de fórmula general:
- 25.



McE

- en donde R representa un grupo alcoxi inferior ó alqueni-  
loxi inferior  $R^1$  y  $R^2$  iguales ó diferentes entre sí, son  
hidrógeno, halógeno, sulfonamido, amino, alquilamino in-  
ferior, dialquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior,  
5. alquilsulfonamido inferior, ó acilamino inferior en el  
cual el grupo acilo se deriva de un ácido carboxílico,  
estando el grupo representado por  $R^1$  en la posición 3 ó 4  
del anillo bencénico, con la salvedad de que  $R^1$  y  $R^2$  no  
representan átomos de hidrógeno a la vez;  $R^3$  representa  
10. un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior ó alque-  
nilo inferior, un grupo fenilo ó un grupo cicloalquilo ó  
cicloalqueno con 3 a 7 átomos de carbono en el anillo;  
 $R^4$  representa un grupo cicloalquilo ó cicloalqueno  
de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, un grupo aroilo,  
15. aroilo ó heterocíclico;  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  representan cada uno,  
un átomo de hidrógeno un grupo alquilo inferior, alqueni-  
lo inferior ó bencilo, con la condición de que los tres  
radicales  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  no representan átomos de hidrógeno  
a la vez; y W representa un enlace sencillo ó un grupo  
20. alquileo inferior ó alqueniileo inferior; el grupo ari-  
lo representado por  $R^4$  es principalmente un grupo fenilo  
de fórmula general



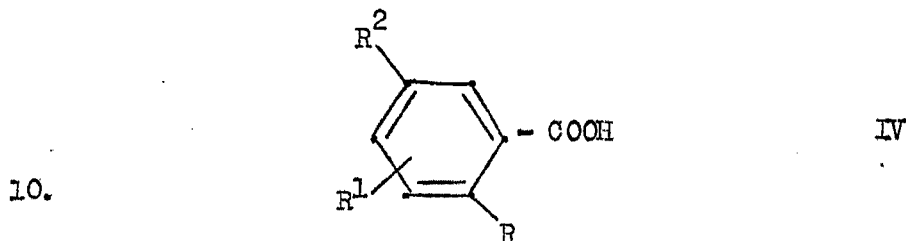
II

25.

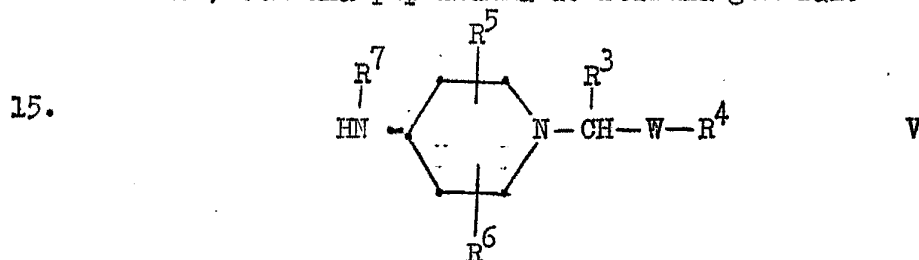
en donde  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  representan cada uno de ellos un  
átomo de hidrógeno ó halógeno, ó un grupo alcoxi inferior,  
hidroxi, nitro, amino, alquilamino inferior, dialquilami-

MCE

- no inferior, trifluorometilo ó alquilo inferior, ó  $R^8$  y  $R^9$  forman juntos un grupo metilendioxi en cuyo caso  $R^{10}$  representa un átomo de hidrógeno; caracterizado porque se efectúa la reacción partiendo de un derivado reactivo como haluro, ester alquílico, anhídrido ó anhídrido mixto del ácido de fórmula general:
- 5.



(en donde  $R$ ,  $R^1$  y  $R^2$  son lo que se ha definido anteriormente) con una piperidina de fórmula general:



- (en donde los distintos símbolos tienen el mismo significado citado con anterioridad) en el seno de un disolvente orgánico como etil metil cetona, benceno, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida ó dioxeno; a una temperatura comprendida entre  $-20^{\circ}$  y  $150^{\circ}\text{C}$  según la naturaleza del derivado del ácido IV usado; aislándose los productos por procedimientos habituales.
- 20.
- 25.

2. Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque cuando el derivado reactivo del ácido IV es un haluro, la temperatura más apropiada es de  $0^{\circ}$  a  $80^{\circ}\text{C}$ , siendo conveniente la utilización de un cataliza-

Mc

dor como trietilamina ó piridina.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado porque cuando se utiliza un anhídrido mixto del ácido IV como derivado reactivo, la temperatura más apropiada es de  $-5^{\circ}$  a  $40^{\circ}\text{C}$ , siendo conveniente preparar dicho anhídrido mixto in situ por reacción del ácido IV con cloroformiato de etilo y presencia de una base como trietilamina a una temperatura comprendida entre  $-20^{\circ}$  y  $20^{\circ}\text{C}$ .
10. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque cuando se desean preparar los compuestos de estructura I en los que  $\text{R}^1$  y/o  $\text{R}^2$  son un grupo amino, es aconsejable efectuar la reacción partiendo del ácido IV N-acilado por un grupo acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo ó ftalilo, con lo que una vez efectuada la reacción de condensación en las condiciones citadas, se obtienen los compuestos de fórmula general I N-acilados, que por posterior hidrólisis en medio ácido ó alcalino a temperatura comprendida entre  $20^{\circ}$  y  $90^{\circ}\text{C}$
15. se obtienen los compuestos I con  $\text{R}^1$  y/o  $\text{R}^2$  igual a un grupo amino.
20. 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la hidrólisis ácida se efectúa usando ácido clorhídrico diluido mientras que en la hidrólisis alcalina se usa hidróxido sódico o potásico y como disolvente una mezcla de agua y alcohol.
25. 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque los compuestos de estructura I se aislan en forma de sales tanto con ácidos orgánicos

ME

como inorgánicos, ó también en forma de sales de amonio cuaternarias con haluros ó sulfatos de alquilo, efectuándose la salificación en alcohol ó acetona.

5. 7. Procedimiento de preparación de derivados de la piperidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 28 Octubre 1977

P. a.

~~JAIME ISERN~~  
p. p.

~~Firmado: JOSE F. NIETO~~

m/e