

MINISTERIO DE INDUSTRIA

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

20 JUL. 1978

ES 40 21 22

NÚMERO	404144
FECHA DE PRESENTACION	15-11-77

A1

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.



ESPAÑA

Case 6-B 149

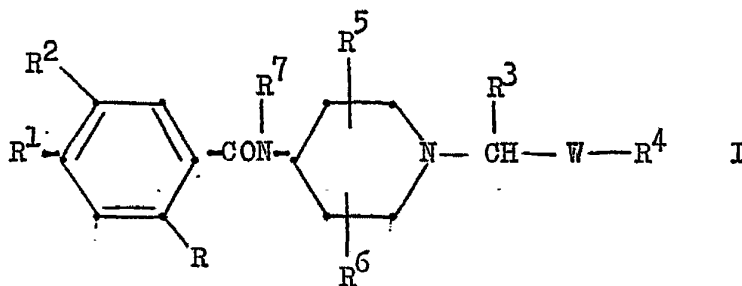
**PATENTE DE INVENCION**

PRIORITY INFORMATION		
90 PRIORIDADES: 91 NÚMERO	92 FECHA	93 PAIS
47.739/76	16 Noviembre 1976	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COYD//AG1K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE LA PIPERIDINA"		
71 SOLICITANTE (S)		
ANPHAR, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
C/. Lérida, 9 MADRID		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Armando Vega Noverola		Dr. Jacinto Moragues Mauri
Dr. José Boix Iglesias		Dr. Robert Geoffrey William
Dr. José Prieto Soto		Spickett
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 átomo de halógeno ó un grupo hidroxilo, alcoxi inferior, alquenciloxi inferior, alquiniloxi inferior ó aralquiloxi (como benciloxi) ó un grupo aciloxi inferior en el cual el grupo acilo se deriva de un ácido carboxílico (preferentemente un alcanciloxi inferior, como acetoxi); R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno ó un grupo amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior ó un acilamino inferior en el cual el grupo acilo se deriva de un ácido carboxílico (preferentemente un grupo alcancilamino inferior); R<sup>2</sup> representa un grupo nitro, trifluorometilo ó alquiltio inferior ó R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos forman un grupo triazo (es decir -HN=N=N-); R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno ó un alquilo inferior ó alquencilo inferior, ó un grupo cicloalquilo ó ciclalquencilo teniendo de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, ó un grupo fenilo, R<sup>4</sup> representa un grupo cicloalquencilo teniendo 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior ó alquencilo inferior; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, al-
- 15.
- 20.
- 25.

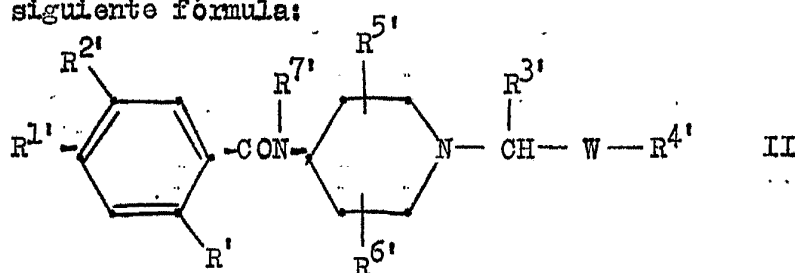
quenilo inferior (como alilo) ó un grupo bencilo, y W representa un enlace sencillo ó un grupo alquileo inferior (como metileno ó etileno) ó alquencileno inferior (como vinileno ó propenileno).

5. El término "inferior" aplicado a los grupos alcoxi, alqueniloxi, alquinioloxi, alquilo, acilo, aciloxi, alcancillo, alquiltio, alquenilo, alquileo y alquencileno, significa que el grupo en cuestión contiene 6 átomos de carbono como máximo.

10. Hay que hacer notar que el grupo cicloalqueno a que se refieren los radicales  $R^3$  y  $R^4$  tienen uno, dos ó tres dobles enlaces según lo permita el número de átomos de carbono del anillo. Los grupos cicloalqueno son por ejemplo ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo para un doble enlace, ciclohexadienilo (preferentemente ciclohexa-1,4-dienilo opcionalmente sustituido por un alquilo inferior) y cicloheptatrienilo para más de un

15. doble enlace.

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

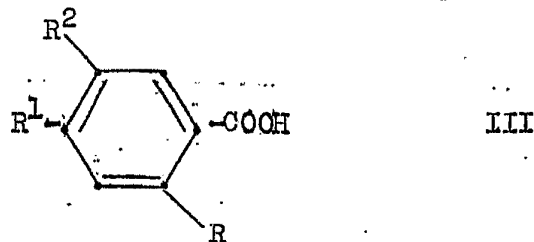


25.

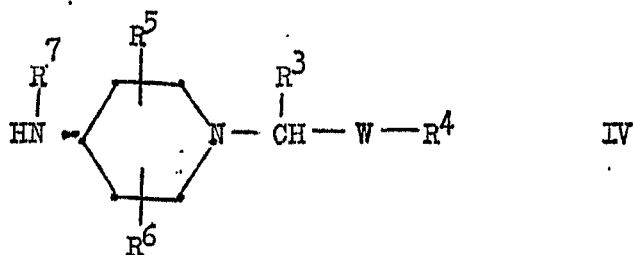
en donde  $R'$  representa un átomo de halógeno (preferentemente cloro ó un grupo hidroxilo, alcoxi inferior (preferentemente metoxi ó etoxi), aliloxi, propargiloxi, aceto-

- xi ó benciloxi;  $R^{1'}$  representa un átomo de hidrógeno ó un grupo amino, acilamino inferior en el cual el grupo acilo se deriva de un ácido carboxílico (preferentemente acetamido) y  $R^{2'}$  representa un grupo nitro, ó metilitio, ó  $R^{1'}$  y  $R^{2'}$  juntos forman un grupo triazo;  $R^{3'}$  representa un átomo de hidrógeno ó un grupo alquilo inferior (preferentemente metilo) ó fenilo;  $R^{4'}$  representa un grupo ciclohexenilo (preferentemente ciclohex-3-enilo) ó ciclohexadienilo (preferentemente ciclohexa-1,4-dienilo) opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior (preferentemente metilo);
10.  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$  y  $R^{7'}$  cada uno representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo inferior (preferentemente metilo ó etilo), y  $W'$  representa un enlace sencillo ó un grupo metileno.
- 15.

- 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 alquílico (preferentemente éster metílico) un anhídrido ó anhídrido mixto, del ácido de fórmula general:
- 20.



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



5. en donde los distintos símbolos tienen el mismo significado definido con anterioridad.
- La reacción se lleva a cabo en el seno de un disolvente orgánico inerte como benceno, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida ó dioxano, a una
10. temperatura comprendida entre  $-5$  y  $120^{\circ}\text{C}$  según la naturaleza del derivado del ácido III usado. Así, cuando el derivado del ácido III usado es un cloruro de ácido, la temperatura más apropiada es de  $10^{\circ}$  a  $80^{\circ}\text{C}$  utilizándose además un catalizador como trietilamina, piridina ú otra base orgánica.
15. Cuando se usa como derivado del ácido III un anhídrido mixto, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre  $-5^{\circ}$  y  $40^{\circ}\text{C}$  utilizando como en el caso anterior una base orgánica como catalizador (trietilamina, piridina). El anhídrido mixto del ácido III se prepara
20. in situ a partir del ácido libre y clorofomliato de etilo a una temperatura comprendida entre  $-20^{\circ}$  y  $25^{\circ}\text{C}$  y en presencia de trietilamina. Una vez finalizada la reacción de condensación entre el derivado del ácido III y la piperidina IV se elimina el disolvente por destilación a vacío y el residuo se vierte en agua. Se extrae con un disolvente orgánico como cloruro de metileno y después de deshidratar y destilar a sequedad, se obtiene el producto deseado de estructura general I
- 25.

- En la preparación de aquellos compuestos de fórmula general I en donde los símbolos  $R^1$  y/o  $R^2$  representan un grupo amino y/o R representa un grupo hidroxil, es aconsejable algunas veces utilizar como producto de partida los correspondientes compuestos en los cuales el grupo amino y/o hidroxil estén protegidos por un grupo acilo como acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo ó ftalilo.
5. Después de la reacción de condensación se obtienen los compuestos de fórmula general I O- y N-acilados, los cuales se someten a una hidrólisis ácida ó alcalina para dar los correspondientes compuestos de fórmula I en los que  $R^1$  y/o  $R^2$  son grupos amino y/o R un grupo hidroxil. La hidrólisis ácida se efectúa calentando a ebullición el compuesto acilado con ácido clorhídrico diluido, mientras que
10. la hidrólisis alcalina se lleva a cabo con hidróxido sódico ó potásico en disolución hidroalcohólica a una temperatura comprendida entre 20° y 90°C.
- 15.

- 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.
20. 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
- 25.

a que se refiere la presente patente de invención. De forma análoga, los compuestos de fórmula general I en los que R representa un grupo hidroxilo pueden formar sales solubles con hidróxidos alcalinos.

5. A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos:

Ejemplo 1

10. A una solución de ácido 2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzoico (4,2 g; 0,02 moles) en N,N-dimetilformamida (400 ml) se le añade una solución de trietilamina (2,78 ml; 0,02 moles) en N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla se enfría a -5° - -10° y se añade una solución de cloroformiato de etilo (2,2 g; 0,02 moles) en tetrahidrofurano (5 ml).

15. La mezcla de la reacción se agita a la misma temperatura durante 2 horas y se le añade una solución de 1-ciclohexa-1',4'-dienilmetil-4-aminopiperidina (3,84 g; 0,02 moles) en tetrahidrofurano (15 ml). Después de agitar durante 1 hora a -5° - 10°C. se deja que alcance la temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se extrae a vacío y el residuo se vierte en una solución de bicarbonato sódico acuoso. El sólido resultante se extrae exhaustivamente con cloruro de metileno, los extractos orgánicos se lavan con una solución de bicarbonato sódico acuoso y luego con agua, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se elimina a vacío. Se obtiene N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida (4,7 g) y se convierte en su clorhidrato mediante una solución saturada de cloruro hidrógeno etanólico; el clor-
- 20.
- 25.

hidrato funde a 192°-194°C. (dec).

Los siguientes compuestos se preparan de una manera similar:

5. N-[1-(ciclohexa-1',4'-dieniletíl)piperíd-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 219°-221°C.
- N-metil-N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperíd-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 205°-207°C.
10. N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperíd-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 184°-196°C.
- N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperíd-4-il)-2-metoxi-4,5-azimidobenzamida, cuyo fumarato funde a 178°-180°C. (dec.)
15. N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperíd-4-il)-2-metoxi-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 161°-163°C.
- N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperíd-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 212°-214°C. (dec).
20. N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperíd-4-il)-2-aliloxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 198°-200°C.
- N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperíd-4-il)-2-propargiloxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 198°-200°C (dec).
25. N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperíd-4-il)-2-cloro-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 201°-203°C (dec).
- bis[N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperíd-4-il)-2-beniloxi-5-metilbenzamida] fumarato, p.f. 154°-156°C.

N-(1-ciclohex-3'-enilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 201<sup>o</sup>-203<sup>o</sup>C.

N-(1-ciclohex-3'-enilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida cuyo fumarato funde a 204<sup>o</sup>-206<sup>o</sup>C

5. (dec).

N-(1-ciclohex-3'-enilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 220<sup>o</sup>-222<sup>o</sup>C.

N-[1-(4-metilciclohexa-1,4-dienil)metilpiperid-4-il]-2-cloro-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 219<sup>o</sup>-221<sup>o</sup>C (dec)

10.

bis N-[1-(4-metilciclohexa-1,4-dienil)metilpiperid-4-il]-2-aliloxi-4-amino-5-nitrobenzamida fumarato, p.f. 197<sup>o</sup>-199<sup>o</sup>C (dec)

15.

N-[1-(4-metilciclohexa-1,4-dienil)metilpiperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 220<sup>o</sup>-222<sup>o</sup>C (dec).

N-[1-(4-metilciclohexa-1,4-dienil)metilpiperid-4-il]-2-metoxi-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 148<sup>o</sup>-150<sup>o</sup>C.

20.

N-[1-(4-metilciclohexa-1,4-dienil)metilpiperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 225<sup>o</sup>-227<sup>o</sup>C (dec)

N-[1-(4-metilciclohexa-1,4-dienil)metilpiperid-4-il]-2-propargiloxi-4-amino-5-nitrobenzamida, p.f. 185<sup>o</sup>-187<sup>o</sup>C.

25.

N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 233<sup>o</sup>-235<sup>o</sup> (dec).

N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-acetoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida, p.f. 218<sup>o</sup>-220<sup>o</sup>C (dec).

N-1-(2-ciclohexa-1',4'-dieniletil)piperid-4-il-2-metoxi-

- 4-amino-5-nitrobenzamida, p.f. 215<sup>o</sup>-217<sup>o</sup>C.
- N-1-(2-ciclohexa-1',4'-dieniletíl)piperid-4-il-2-etoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, p.f. 200<sup>o</sup>-202<sup>o</sup>C.
- N-1-(2-ciclohexa-1',4'-dieniletíl)piperid-4-il-2-propargiloxi-4-amino-5-nitrobenzamida, p.f. 163<sup>o</sup>-165<sup>o</sup>C.
5. N-(1-diciclohex-3'-enilmetilpiperid-4-il)-2-aliloxi-4-amino-5-nitrobenzamida, p.f. 190<sup>o</sup>-192<sup>o</sup>C.
- N-(1-ciclohex-3'-enilmetilpiperid-4-il)-2-etoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 227<sup>o</sup>-229<sup>o</sup>C. (dec).
10. N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetil-3-metilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 192<sup>o</sup>-194<sup>o</sup> (dec) y
- N-etil-N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-5-nitrobenzamida, cuyo clorhídrico funde a 232<sup>o</sup>-234<sup>o</sup>C
15. (dec).

Los fumaratos mencionados se obtienen mediante la adición de ácido fumárico en cantidad estequiométrica a una solución etanólica caliente de la piperidina base. La solución caliente resulte se enfría y el fumarato

20. cristaliza.

#### Ejemplo 2

Una mezcla de N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetil-  
-piperid-4-il)-2-acetoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida  
(3,5 g; 0,007 moles) preparada por el procedimiento

25. descrito en el ejemplo 1-, hidróxido de sodio (0,75 g; 0,0155 moles), agua (65 ml) y etanol (35 ml) se hierve bajo reflujo durante 3 horas. Se diluye la mezcla con agua, se neutraliza con ácido clorhídrico diluido y se filtra el sólido, se lava con agua y eter etílico para dar

2,6 g de N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida, p.f. 215<sup>o</sup>-217<sup>o</sup>C (dec).

Ejemplo 3

5. Una mezcla de N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida (2,1 g; 0,0050 moles) preparada según se describe en el ejemplo 2-, hidroxido de sodio (0,40 g; 0,01 moles), agua (50 ml) y etanol (25 ml) se hierve bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla se diluye con agua, se neutraliza con ácido clorhídrico diluido y el precipitado se recoge por filtración. El precipitado se lava con agua y con éter etílico para dar 1,8 g de N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-amino-5-nitrobenzamida. Este compuesto se trata con ácido fumárico por el procedimiento descrito al final del ejemplo 1, para dar el N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-amino-4-nitrobenzamida fumarato, p.f. 233<sup>o</sup>-235<sup>o</sup>C (dec).
- 10.
- 15.

Ejemplo 4

20. Una mezcla de N-(1-ciclohex-3'-enilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida (4,3 g; 0,01 moles) preparados por el procedimiento descrito en el ejemplo 1-, ácido clorhídrico concentrado (5 ml), metanol (40 ml) y agua (40 ml) se hierve bajo reflujo durante 2 horas. El metanol se elimina a vacío y la mezcla hecha alcalina con una solución de bicarbonato sódico acuosa. Se filtra el sólido y se obtiene N-(1-ciclohex-3'-enilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida (3,5 g). El fumarato se prepara mediante el procedimiento descrito
- 25.

al final del ejemplo 1. p.f. 220°-222°C.

Ejemplo 5

5. Una suspensión de N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetil-piperid-4-il)-2-acetoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida (4,56 g; 0.01 moles) --preparada mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1-, en etanol (30 ml), ácido clorhídrico concentrado (4,5 ml) y agua (60 ml) se hierve bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla se diluye con agua, se hace alcalina con bicarbonato sódico y se extrae con cloroformo. La solución orgánica se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se extrae el disolvente a vacío y se tritura el resto con éter etílico para dar un sólido que se trata con la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en etanol caliente.
- 10.

15. Por enfriamiento y posterior recristalización de etanol, se obtienen 3,1 g de N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-amino-5-nitrobenzamida fumarato, p.f. 233°-235°C. (dec).

Ejemplo 6

20. Una solución de 2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzoil cloruro (8,2 g; 0,03 moles) disuelta en tetrahidrofurano anhídrido (45 ml) se añade poco a poco a otra solución de 1-ciclohexa-1',4'-dienilmetil-4-amino-piperidina (5,25 g; 0,028 moles) y trietilamina (3,87 ml; 0,028 moles) en tetrahidrofurano anhídrido (45 ml) a temperatura ambiente. Al término de la adición, la mezcla se deja a temperatura ambiente en agitación durante la noche y la mezcla se concentra a vacío, se vierte en agua y se extrae con cloroformo. La solución orgánica se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se extrae a vacío. El residuo
- 25.

se suspende en metanol caliente y se trata con la cantidad estequiométrica de ácido fumárico para dar una solución de la cual cristaliza el N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida fumarato (12,8 g) p.f. 184°-186°C.

Ejemplo 7

10. A una solución de N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida (1,2 g; 0,0031 moles) preparada según se describe en el ejemplo 1-, en acetona (40 ml) y cloroformo (40 ml) se le añade yoduro de metilo (1,25 ml; 0,02 moles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, se recoge el sólido y se lava con éter etílico para dar 1,2 g. de N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida metil yoduro. Después de la recrystalización de una mezcla de agua metanol, funde a 213°-215°C (dec).

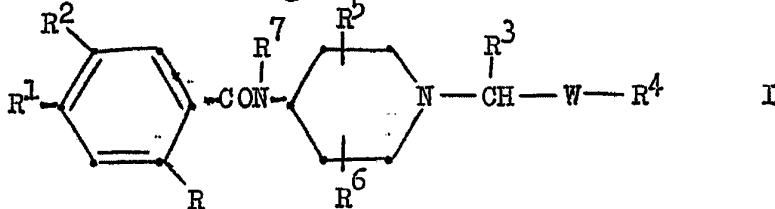
= . =

REIVINDICACIONES

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

1. Procedimiento de preparación de derivados de la piperidina de fórmula general

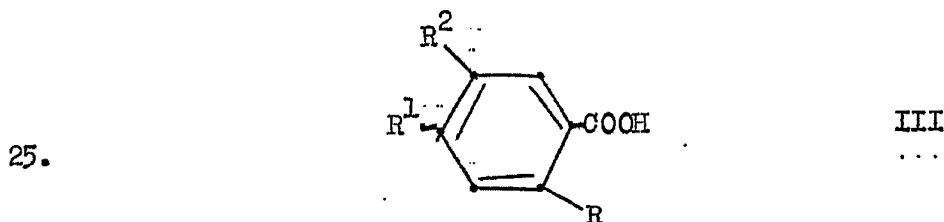
25.




en donde R representa un átomo de halógeno ó un grupo

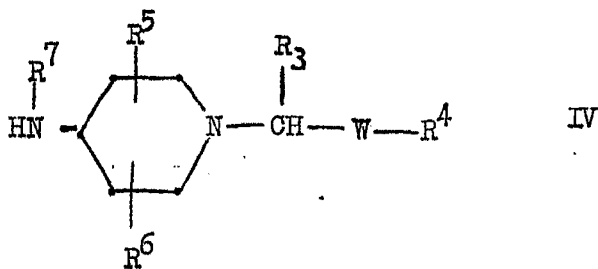
*(Handwritten mark)*

- hidroxi, alcoxi inferior, alqueni-loxi inferior, alquini-loxi inferior ó aralquiloxi ó un grupo aciloxi inferior en el cual el grupo acilo se deriva de un ácido carboxílico;  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno ó un grupo amino,
5. alquilamino inferior, dialquilamino inferior ó un acilamino inferior en el cual el grupo acilo se deriva de un ácido carboxílico;  $R^2$  representa un grupo nitro, trifluorometilo ó alquiltio inferior ó  $R^1$  y  $R^2$  juntos forman un grupo triazo (es decir -HN=N=N-);  $R^3$  representa un
10. átomo de hidrógeno ó un alquilo inferior ó alqueni-lo inferior, ó un grupo cicloalquilo ó cicloalqueni-lo teniendo de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, ó un grupo fenilo,  $R^4$  representa un grupo cicloalqueni-lo teniendo 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, opcionalmente sus-
15. tituido por un grupo alquilo inferior ó alqueni-lo inferior;  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, alqueni-lo inferior ó un grupo bencilo, y W representa un enlace sencillo ó un grupo alquilenlo inferior ó alqueni-lenlo inferior; carac-
20. terizado porque se hace reaccionar un derivado reactivo como haluro, ester alquílico, anhídrido ó anhídrido mixto de fórmula general:



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






5. (en donde los distintos símbolos tienen el mismo significado citado con anterioridad) en el seno de un disolvente orgánico como benceno, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida ó dioxano; a una temperatura comprendida entre  $-5^{\circ}$  y  $120^{\circ}\text{C}$  según la naturaleza del derivado del ácido III usado; aislándose los productos por procedimientos habituales.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando el derivado reactivo del ácido III es un haluro, la temperatura más apropiada es de  $10^{\circ}$  a  $80^{\circ}\text{C}$ , siendo conveniente la utilización de un catalizador como trietilamina ó piridina.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado porque cuando se utiliza un anhídrido mixto del ácido III como derivado reactivo, la temperatura más apropiada es de  $-5^{\circ}$  a  $40^{\circ}$ , siendo conveniente preparar dicho anhídrido mixto in situ por reacción del ácido III con cloroformiato de etilo y presencia de una base como trietilamina a una temperatura comprendida entre  $-20^{\circ}$  y  $25^{\circ}\text{C}$ .

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 y/o R representa un grupo hidroxilo, es aconsejable

- sejable efectuar la reacción partiendo del ácido III 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
5. compuestos de fórmula general I O-y N-acilados que por posterior hidrólisis en medio ácido ó alcalino a temperatura comprendida entre 20° y 90°C se obtienen los compuestos I con R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> igual a un grupo amino y/o R un grupo hidroxil.
10. 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 ó potásico y como disolvente una mezcla de agua y alcohol.
15. 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque los compuestos de estructura I se aíslan en forma de sales tanto con ácidos orgánicos como inorgánicos, ó también en forma de sales de amonio cuaternarias con haluros ó sulfatos de alquilo, efectuándose la salificación en alcohol ó acetona.
20. 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
25. escritas a máquina por una sola de sus caras.
- 

Madrid, a 15 NOV. 1977

p. a.

~~JAIME ISERN~~

~~p. p.~~

~~Firmado: JOSE F. NIETO~~

~~A~~