

20 JUL. 1978

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

ES 11 21 22

NUMERO	464145	10	A1
FECHA DE PRESENTACION	15-11-77		



ESPAÑA

Case 6-B+1 150

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO 47.739/76	16 Noviembre 1976	Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 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 Spickett
Dr. José Prieto Soto	

73 TITULAR (ES)

ANPHAR, S.A.

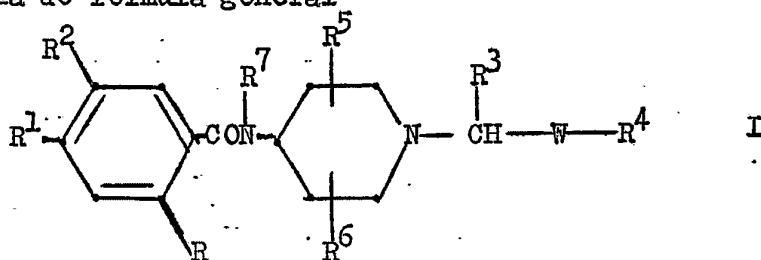
74 REPRESENTANTE

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 hidróxi, alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, alquinoiloxi inferior ó aralquiloiloxi (como benciloxi) ó un grupo aciloiloxi inferior en el cual el grupo acilo se deriva de un ácido carboxílico (preferentemente un alcanoiloxi inferior, como acetoxi);

15.

R^1 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 alcanoilamino inferior);

20.

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 átomo de hidrógeno ó un alquilo inferior ó alquenoil inferior, ó un grupo cicloalquilo ó cicloalquenoil teniendo de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, ó un grupo

25.

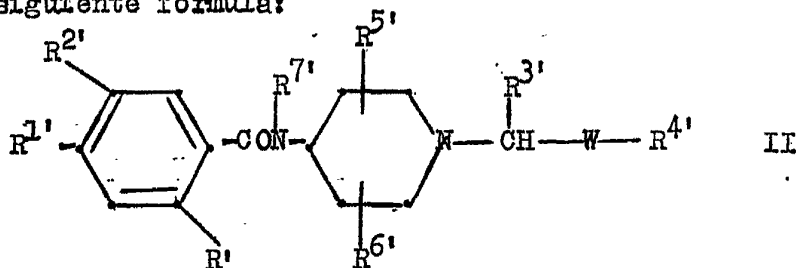
fenilo, R^4 representa un grupo cicloalquenoil teniendo 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior ó alquenoil inferior; R^5 , R^6 y R^7 representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, alquenoil inferior (co-

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

5. El término "inferior" aplicado a los grupos alcoxi, alqueniilo, alquiniilo, alquilo, acilo, acilo, alcanoilo, alquilitio, alqueniilo, alquileo y alqueniileo significa que el grupo en cuestión contiene 6 átomos de carbono como máximo.

10. Hay que hacer notar que el grupo cicloalqueniilo 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 cicloalqueniilo 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 doble enlace.

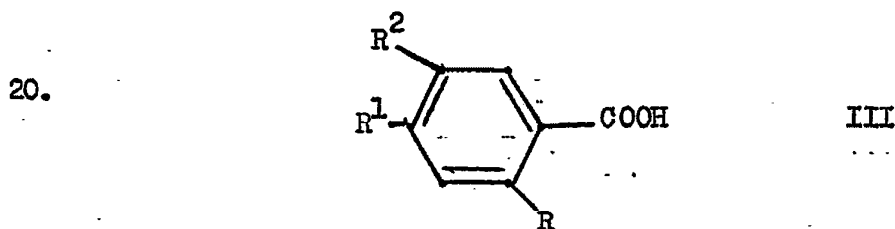
20. Entre los compuestos representados en la fórmula general I, tienen especial importancia los definidos en la siguiente fórmula:



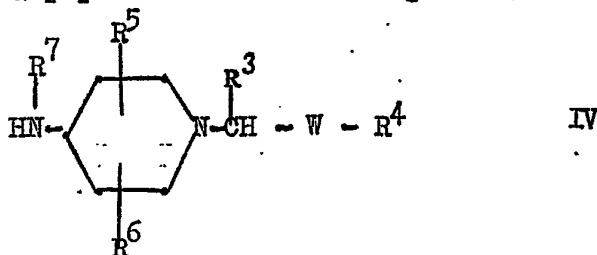
en donde R^1 representa un átomo de halógeno (preferentemente cloro ó un grupo hidroxilo, alcoxi inferior (preferentemente metoxi ó etoxi), alilo, propargilo, ace-

- toxi ó benciloxi; $R^{1'}$ representa un átomo de hidrógeno o 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 metiltio, 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 ó 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 ácido de estructura general:



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



- (en donde los distintos símbolos son lo que se ha definido con anterioridad) en presencia de un agente deshidratante apropiado. Los agentes deshidratantes más idóneos son tetracloruro de silicio, cloruro de mono-, di- ó tri-
5. -alquil-sililo, tetracloruro de titanio, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, cloruro de tionilo, trióxido de azufre en dimetil sulfoxido, cloruro de p-toluen-sulfonilo, acetona dimetil cetal ó un agente deshidratante de naturaleza polímera. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte como cloruro de metileno, acetona, piridina, acetato de etilo ó dioxano a una temperatura comprendida entre 20^o y 110^oC. Entre los agentes deshidratantes citados cabe destacar la N,N'-díciclohexilcarbodiimida ya que en este caso se utiliza un disolvente como cloruro de metileno ó N,N-
10. dimetilformamida que la disuelven. Al efectuarse la reacción entre los compuestos III y IV tiene lugar la formación de N,N'-díciclohexilurea que es insoluble en los disolventes citados. De esta forma, una vez finalizada la reacción, se filtra la N,N'-díciclohexilurea formada y
15. queda en disolución el producto deseado de fórmula I. Por eliminación del disolvente ó por precipitación sobre agua se obtiene el producto de fórmula I que posteriormente se recristaliza para su purificación.
- 20.

- En la preparación de aquellos compuestos de
25. fórmula general I en donde los símbolos R¹ y/o R² 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. 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
5. 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 la hidrólisis alcalina se lleva a cabo con hidróxido sódico o potásico en disolución hidroalcohólica a
10. una temperatura comprendida entre 20° y 90°C.

A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos:

Ejemplo 1

15. N,N'-diciclohexilcarbodiimida (4,12 g; 0,02 moles) y 1-ciclohexa-1',4'-dienilmetil-4-aminopiperidina (3,8 g; 0,02 moles) se añaden sucesivamente a una solución de ácido 2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzoico (5,1 g; 0,02 moles) en cloruro de metileno (125 ml). Después de agitar
20. durante la noche a temperatura ambiente, la N,N'-diciclohexilurea se filtra, se lava la solución con agua, se seca (Na_2SO_4) y el disolvente se extrae a vacío para dar un sólido. Se suspende en etanol caliente y se trata con la cantidad estequiométrica de ácido fumárico para
25. dar una solución y el N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida fumarato (5,9 g) cristaliza. Después de la recristalización con metanol, el compuesto funde a 184°-186°C.

Por el mismo procedimiento se han preparado

también:

- N-(1-ciclohex-3'-enilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 201° 203°C.
5. N-(1-ciclohex-3'-enilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida cuyo fumarato funde a 204° 206°C.
- N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4,5-azimidobenzamida cuyo fumarato funde a 178° 180°C.
- N-[1-(4-metilciclohexa-1,4-dienil)metilpiperid-4-il]-2-metoxi-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 148° 150°C.
10. N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-acetoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida, p.f. 218° 220°C.
- N-[1-(2-ciclohexa-1',4'-dieniletil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida p.f. 215° 217°C.
- N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-etoxi-4-amino-5-nitrobenzamida cuyo fumarato funde a 212° 214°C
15. (desc).
- N-[1-(4-metilciclohexa-1,4-dienil)metilpiperid-4-il]-2-etoxi-4-amino-5-nitrobenzamida cuyo fumarato funde a 220° 222°C (desc).
20. N-[1-(4-metilciclohexa-1,4-dienil)-metilpiperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida cuyo fumarato funde a 225° 227°C. (desc).

Ejemplo 2

- Una mezcla de N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-acetoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida
25. (3,5 g; 0,007 moles) - preparada por el procedimiento 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 éter etílico para dar 2,6 g de N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida, p.f. 215-217°C (dec).

Ejemplo 3

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-, hidróxido 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^o-235^oC (dec).

Ejemplo 4

Una mezcla de N-(1-ciclohex-3'-enilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida (4,3 g; 0,01 moles) preparada 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 al final del ejemplo 1, p.f. 220°-222°C.

5.

Ejemplo 5

Una suspensión de N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-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 (Na_2SO_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 fumarico en etanol caliente. 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).

10.

15.

20.

= . =

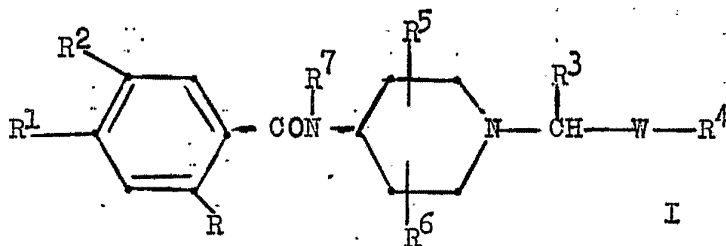
REIVINDICACIONES

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

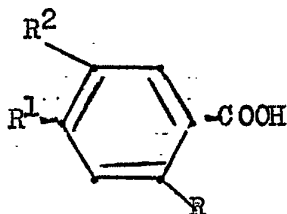
25.

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



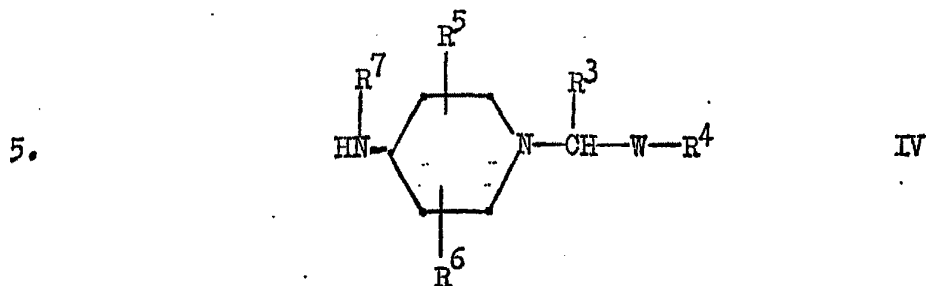


5. en donde R representa un átomo de halógeno ó un grupo hidroxilo, alcoxi inferior, alquenciloxi inferior, alquenciloxi inferior ó aralquenciloxi ó un grupo aciloxi inferior en el cual el grupo acilo se deriva de un ácido carboxílico; R¹ representa un átomo de hidrógeno ó un grupo amino,
10. alquilamino inferior, dialquilamino inferior ó un acilamino inferior en el cual el grupo acilo se deriva de un ácido carboxílico; R² representa un grupo nitro, trifluorometilo ó alquenciloxi inferior ó R¹ y R² juntos forman un grupo triazo (es decir -HN=N=N-); R³ representa un átomo de hidrógeno ó un alquenciloxi inferior ó alquenciloxi inferior,
15. ó un grupo cicloalquenciloxi ó cicloalquenciloxi teniendo de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, ó un grupo fenilo, R⁴ representa un grupo cicloalquenciloxi teniendo 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, opcionalmente sustituido por un grupo alquenciloxi inferior ó alquenciloxi inferior;
20. R⁵, R⁶ y R⁷ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquenciloxi inferior, alquenciloxi inferior ó un grupo bencilo, y W representa un enlace sencillo ó un grupo alquenciloxi inferior ó alquenciloxi inferior; caracterizado porque se hace
25. reaccionar el ácido de estructura general:



~~2~~

(en donde R, R¹ y R² son lo que se ha definido anteriormente) con una piperidina de fórmula general:



(en donde los distintos símbolos son lo que se ha definido con anterioridad) en presencia de un agente deshidratante, en el seno de un disolvente como cloruro de metileno, acetona, piridina, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida ó dioxano, a una temperatura comprendida entre 20° y 110°C con lo que se produce la eliminación de una molécula de agua entre el ácido III y la piperidina IV.

15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se usan como agentes deshidratantes el tetracloruro de silicio, cloruro de mono-, di-, ó tri-
alquil-sililo, tetracloruro de titanio, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, cloruro de tionilo, trióxido de azufre en
20. dimetilsulfóxido, cloruro de p-toluen-sulfonilo, acetona dimetil cetal ó un agente deshidratante de naturaleza polímera.

25. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque cuando se desean obtener los compuestos de fórmula general I, con los radicales R¹ y/o R² representando un grupo amino, y/o R un grupo hidroxil, es aconsejable efectuar la reacción partiendo del ácido III acilado por un grupo acetilo, cloroacetilo, tri-



fluoroacetilo ó ftalilo con lo que una vez efectuada la reacción de condensación en las condiciones citadas, se obtienen los compuestos de fórmula general I O-y N-acilados, que por posterior hidrólisis en medio ácido ó al-

5. calino a temperatura comprendida entre 20° y 90°C, se obtienen los compuestos I con R¹ y/o R² igual a un grupo amino y/o R igual a un grupo hidroxilo.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, 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.
- 10.

5. Procedimiento de preparación de derivados de la piperidina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 15 NOV. 1977

p.a.

~~JAIME ISERN~~

Firmado: JOSE F. NIETO