

20 JUL. 1978

ES

NUMERO
464146

A 1

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.
Case 6-A

FECHA DE PRESENTACION

15-11-77



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47739/76	16 Noviembre 1977	Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C04D	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	----------------------------------------	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA PIPERIDINA"

71 SOLICITANTE (S)

ANPHAR, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

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)

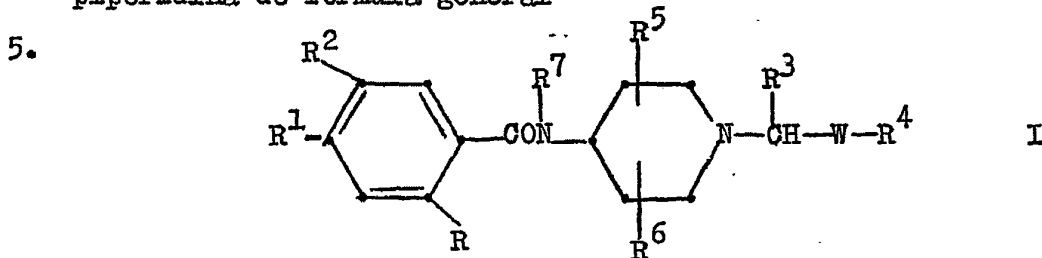
ANPHAR, S.A.

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

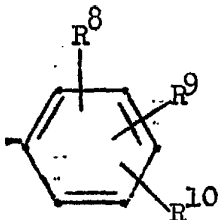


- en donde R representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, alcoxi inferior, alquenciloxi inferior, alquinioloxi inferior, ó aralquiloxi (como benciloxi) ó un grupo aciloxi inferior en el cual el grupo acilo se deriva de un ácido carboxílico (preferentemente un alcanciloxi inferior, como acetoxi); R¹ representa un átomo de hidrógeno o 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); R² representa un grupo nitro, trifluorometilo, alquiltio inferior o alquilsulfinilo inferior ó R¹ y R² juntos forman un grupo triazo (es decir -HN=N=N-); R³ representa un átomo de hidrógeno ó un alquilo inferior ó alquencilo inferior, ó un grupo cicloalquilo ó cicloalquencilo teniendo de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, ó un grupo fenilo, R⁴ representa un grupo cicloalquilo teniendo de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, ó un grupo aroilo (como benzoilo), arilo (como fenilo ó naftilo) ó heterocíclico (como tenilo, piridilo ó pirimidilo); R⁵, R⁶ y R⁷ representan cada uno un átomo

- de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, alqueni-
lo inferior (como alilo) ó un grupo bencilo, y W representa un
enlace sencillo ó un grupo alquileo inferior (como meti-
leno ó etileno) ó alqueni-
lo inferior (como vinileno
ó propenileno); con la condición de que cuando W es un
enlace sencillo R^3 es distinto de un grupo cicloalqueni-
lo.

El grupo arilo representado por R^4 es principal-
mente un grupo fenilo de fórmula general

10.



II

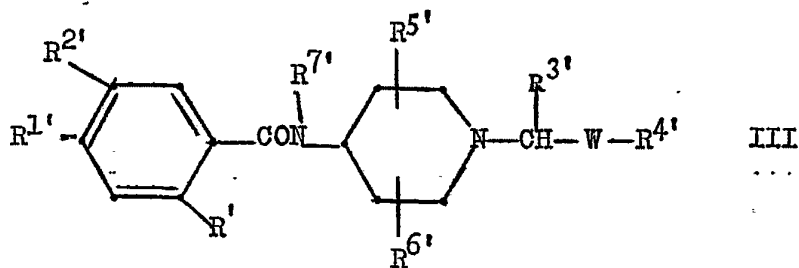
- en donde R^8 , R^9 y R^{10} representa cada uno de ellos un áto-
mo de hidrógeno ó halógeno, ó un grupo alcoxi inferior,
hidroxi, nitro, amino, alquilamino inferior, dialquilami-
no inferior, trifluorometilo ó alquilo inferior, ó R^8
y R^9 forman juntos un grupo metilendioxi en cuyo caso R^{10}
representa un átomo de hidrógeno.

20.

El término "inferior" aplicado a los grupos
alcoxi, alqueni-
loxi, alquini-
loxi, alquilo, acilo, aciloxi,
alcanoilo, alquiltio, alqueni-
lo, alquileo, alqueni-
lo y
alquilsulfinilo, significa que el grupo en cuestión con-
tiene 6 átomos de carbono como máximo.

25.

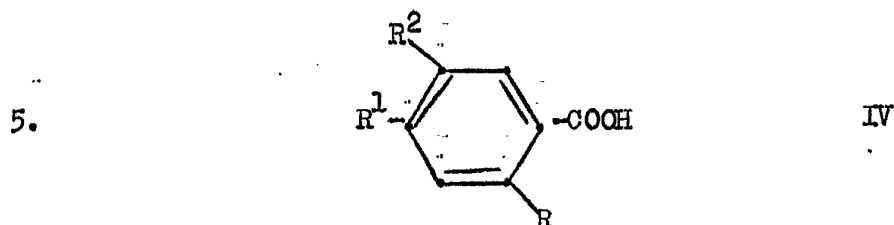
Entre los compuestos representados en la fór-
mula general I, tienen especial importancia los defini-
dos en la siguiente fórmula:



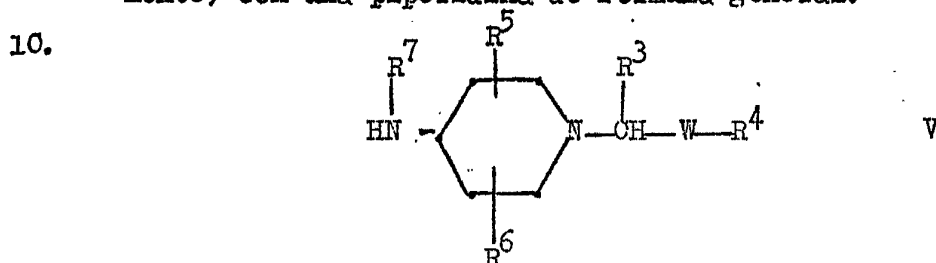
5. en donde R' representa un átomo de halógeno (preferentemente cloro) ó un grupo hidroxilo, alcoxi inferior (preferentemente metoxi ó etoxi), aliloxi, propargiloxi, acetoxi ó benziloxi; R^{1'} representa un átomo de hidrógeno ó un grupo amino, acilamino inferior en el cual el grupo acilo se deriva de un ácido carboxílico (preferentemente acetamido) y R^{2'} representa un grupo nitro, metilsulfonilo 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 ciclohexilo ó un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno ó dos átomos de halógeno, grupos alquilo inferior ó alcoxi inferior ó por un grupo metilendioxi ó trifluorometilo, ó por tres grupos metoxi, ó R^{4'} representa un grupo tienilo ó naftilo (preferentemente β-naftilo) ó un grupo benzilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (preferentemente p-fluorobenzilo); 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, etileno ó vinileno.

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:



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



15. 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 temperatura comprendida entre -5 y 120°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 10° 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 (trie-

20.

25.

- tilamina, piridina). El anhídrido mixto del ácido IV se prepara in situ a partir del ácido libre y cloroformiato de etilo a una temperatura comprendida entre -20° y 25°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 cloruro de metileno y después de deshidratar y destilar a sequedad, se obtiene el producto deseado de estructura general I
- 5.
- 10.

- 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. 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 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.
- 20.
- 25.

Los compuestos de estructura I son productos insolubles en agua lo cual representa un inconveniente pa-

- ra 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.
5. 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. De forma análoga, los compuestos de fórmula general I en los que R representa un grupo hidroxilo pueden formar sales solubles con hidróxidos alcalinos.
- 10.
15. A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos.

EJEMPLO 1

- A una solución de ácido 2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzoico (6,4 g; 0,03 moles) en N,N-dimetilformamida (175 ml) se añade una solución de trietilamina (3 g; 0,03 moles) en N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla se enfría a -5° - -10°C, y se añade una solución de cloroformiato de etilo (3,3 g; 0,03 moles) en N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 0,5 horas y entonces se añade una solución de 1-bencil-4-aminopiperidina (5,7 g; 0,03 moles) en N,N-dimetilformamida (15 ml). Después de agitar durante 1 hora a -5° - -10°C, se deja que alcance durante la noche la temperatura ambiente. El disolvente se elimina al vacío, y el
- 20.
- 25.

- residuo se vierte sobre una solución acuosa de bicarbonato sódico. El sólido resultante se extrae exhaustivamente con cloruro de metileno, los residuos orgánicos se lavan con una solución acuosa de bicarbonato sódico y luego con agua, se secan (SO_4Na_2) y el disolvente se elimina al vacío. N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida (9,3 g) se obtienen y convierten en su clorhidrato tratándolos con una solución de cloruro de hidrógeno etanólico saturada; el clorhidrato funde a 218°-220°C (dec).

Los siguientes compuestos se preparan de una manera similar:

- N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 215°-217°C (dec);
15. N-[1-(1-feniletil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 235°-236°C;
- N-(1-metilbencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo clorhidrato monohidrato funde a 178°-180°C;
- N-(1-p-metilbencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 202°-204°C;
20. N-(1-p-clorobencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 238°-241°C (dec);
- N-[1-(2-metoxi-5-clorobencil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 219°-221°C (dec);
25. N-[1-(3,4,5-trimetoxibencil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 181°-183°C (dec);
- N-(1-fenetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 240°-242°C (dec);

- N-(1-cinamilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 236^o-238^oC (dec);
- N-metil-N-(1-difenilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 267^o-269^oC (dec);
5. N-[1-(2-tienilmetil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 208^o-210^oC (dec);
- N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 141^o-143^oC;
- N-(1-bencil-3-metilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 210^o-212^oC;
10. N-(1-p-trifluorometilbencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo clorhidrato monohidrato funde a 177^o-179^oC (dec);
- N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 204^o-206^oC;
15. N-(1-p-metilbencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 199^o-200^oC (dec);
- N-(1-p-clorobencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 186^o-188^oC (dec);
20. N-[1-(2-metoxi-5-clorobencil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 191^o-193^oC;
- N-[1-(3,4,5-trimetoxibencil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida cuyo fumarato funde a 220^o-222^oC (dec);
25. N-[1-(1-feniletil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 213^o-214^oC;
- bis[N-(1-fenetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida] fumarato, p.f. 209^o-211^oC (dec);
- N-(1-cinamilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-nitro-

- benzamida, cuyo fumarato funde a 201^o-203^oC;
- N-[1-(2-tienilmetil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 203^o-205^oC;
5. N-metil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 142^o-144^oC;
- N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 217^o-219^oC;
- N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4,5-azimidobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 244^o-246^oC (dec);
10. bis[N-(1-p-metilbencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4,5-azimidobenzamida]fumarato, p.f. 243^o-245^oC (dec);
- bis[N-(1-p-clorobencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4,5-azimidobenzamida]fumarato, p.f. 214^o-216^oC (dec);
- N-[1-(1-feniletil)piperid-4-il]-2-metoxi-4,5-azimidobenzamida, cuyo fumarato funde a 203^o-205^oC;
15. N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4,5-azimidobenzamida, cuyo clorhidrato monohidrato funde a 239^o-241^oC;
- N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 145^o-147^oC;
20. N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-aliloxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 191^o-193^oC;
- N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-aliloxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 203^o-205^oC (dec);
- N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-propargiloxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 213^o-215^oC (dec);
25. N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-cloro-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 226^o-228^oC (dec);
- N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-acetoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida, p.f. 191^o-193^oC;

- N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida, p.f. 220^o-222^oC;
- N-[1-(3-fenilpropil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 174^o-176^oC (dec);
5. N-(1-ciclohexilmetil-3-metilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 178^o-180^oC;
- N-(1-β-naftilmetilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo clorhidrato monohidrato funde a 185^o-187^oC;
10. N-[1-(3-fenilpropil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 202^o-204^oC (dec);
- N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-propargiloxi-5-metil-tiobenzamida, cuyo fumarato funde a 175^o-177^oC;
- N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-hidroxi-5-metil-tiobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 246^o-248^oC;
15. N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-benciloxi-5-metil-tiobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 193^o-195^oC;
- N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-benciloxi-5-metilsulfinilbenzamida cuyo clorhidrato funde a 166^o-168^oC;
20. N-(1-p-metoxibencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 220^o-222^oC (dec);
- N-(1-fenetilpiperid-4-il)-2-propargiloxi-5-metil-tiobenzamida, cuyo fumarato funde a 196^o-198^oC (dec);
- N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-etoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 228^o-230^oC (dec);
25. N-[1-(3-p-fluorobenzoilpropil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida, cuyo clorhidrato monohidrato funde a 222^o-224^oC (dec);
- N[1-(3,4-metilenedioxibencil)piperid-4-il]-2-metoxi-4-amino-

no-5-nitrobenzamida, cuyo fumarato funde a 231^o-233^oC (dec);

y

N-etil-N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-5-nitrobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 210^o-212^oC (dec);

5. Los fumaratos mencionados más arriba se obtienen añadiendo ácido fumárico en cantidad estequiométrica a una solución etanólica caliente de la piperidina base. La solución caliente resultante se enfría y el fumarato cristaliza.

10.

EJEMPLO 2

Una mezcla de N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-acetoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida (1,4 g; 0,0031 moles [preparada según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1], hidróxido sódico (0,3 g; 0,0062 moles), agua (25 ml) y etanol (12,5 ml) se hierven bajo reflujo durante 3 horas.

15.

La mezcla se diluye entonces con agua, se neutraliza con ácido clorhídrico diluido y el sólido se filtra, lava con agua y éter dietílico para dar 1,1 g de N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida, p.f. 220^o-222^oC.

20.

EJEMPLO 3

Una mezcla de N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida (1 g; 0,0024 moles) [preparada según se describe en el Ejemplo 2], hidróxido sódico (0,2 g; 0,0048 moles), agua (25 ml) y etanol (12,5 ml) se hierven bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla se diluye entonces con agua, se neutraliza con ácido clorhídrico diluido y el precipitado se recoge por filtración. El pre-

25.

- cipitado se lava con agua y luego con éter dietílico para dar 0,9 g de N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-amino-5-nitrobenzamida. Este compuesto se trata con una solución saturada de cloruro hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato que se recristaliza de etanol. Se obtiene N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-amino-5-nitrobenzamida clorhidrato p.f. 248°-250°C (dec).

EJEMPLO 4

- Una mezcla de N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida (4,26 g; 0,01 mol) [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 disolvente se elimina al vacío y el sólido se recristaliza de etanol para dar 3,4 g de N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida clorhidrato, p.f. 218°-220°C (dec).

EJEMPLO 5

- Se hierve bajo reflujo durante 2 horas una suspensión de N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-acetoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida (4,5 g; 0,01 mol [preparada según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1] en etanol (25 ml), ácido clorhídrico concentrado (4,5 ml) y agua (50 ml). La mezcla se diluye con agua, se hace alcalina con bicarbonato sódico y se extrae con cloroformo. La solución orgánica se seca (SO_4Na_2), y el disolvente se elimina al vacío y el residuo se tritura con éter dietílico para dar un sólido que se trata con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en etanol. Después de cristalizar de

etanol, se obtienen 3 g de N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-amino-5-nitrobenzamida clorhidrato, p.f. 248^o-250^oC (dec).

EJEMPLO 6

5. Una solución de 2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzoilo cloruro (8,2 g; 0,03 moles) disuelto en tetrahidrofurano anhidro (45 ml) se añade poco a poca a otra solución de 1-bencil-4-aminopiperidina (5,25 g; 0,028 moles) y trietilamina (3,87 ml; 0,028 moles) en tetrahidrofurano anhidro (45 ml) a temperatura ambiente. Al término de la adición, la mezcla se deja a temperatura ambiente con agitación durante la noche y entonces la mezcla se concentra al vacío, se vierte sobre agua y se extrae con cloroformo. La solución orgánica se seca (SO_4Na_2) y el disolvente se elimina al vacío. El residuo 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-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-acetamido-5-nitrobenzamida fumarato (13,1 g) p.f. 204^o-206^oC.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 7

20. A una solución de N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida (3,8 g; 0,01 moles) [preparada como se describe en el Ejemplo 1 ó 4], en acetona (100 ml) y cloroformo (100 ml) se añade metil ioduro (1,25 ml; 0,02 moles). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 8 horas, se le añade una cantidad adicional de metil ioduro (1,25 ml; 0,02 moles) y la mezcla se deja a temperatura ambiente durante otras 15 horas y luego se filtra. Se recoge un sólido el cual se lava con
- 25.

éter dietílico para dar 4,8 g de N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzamida metil ioduro. Después de recristalizarlo de una mezcla de agua-metanol, funde a 232°-234° (dec).

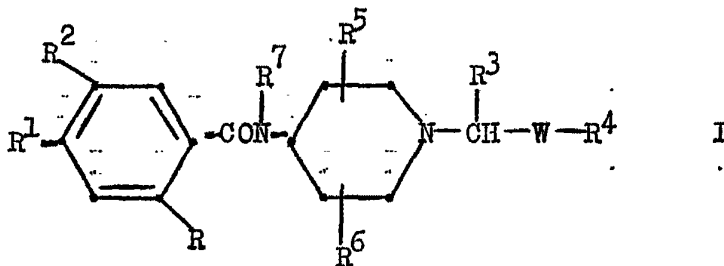
5.

REIVINDICACIONES

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

10.

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

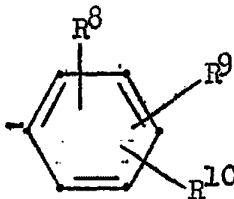


15.

en donde R representa un átomo de halógeno ó un grupo hidróxi, alcoxi inferior, alquenciloxi inferior, alquiniłoxi inferior ó aralquilloxi ó un grupo acilloxi inferior en el cual al grupo acilo se deriva de un ácido carboxílico; R¹ 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; R² representa un grupo nitro, trifluorometilo alquiltio inferior ó alquilsulfinilo inferior ó R¹ y R² juntos forman un grupo triazo (es decir -HN=N=N-); R³ representa un átomo de hidrógeno ó un alquillo inferior ó alquencilo inferior, ó un grupo cicloalquillo ó cicloalquencilo teniendo de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, ó un gru-

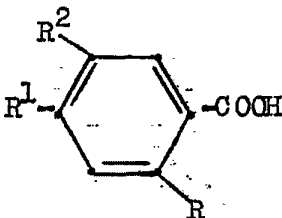
A

- po fenilo, R^4 representa un grupo cicloalquilo teniendo de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, ó un grupo aroli-
lo, arilo, ó heterocíclico; R^5 , R^6 y R^7 representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, al-
5. queni-
lo inferior ó un grupo bencilo, y W representa un enlace sencillo ó un grupo alquileo inferior ó alqueni-
lento inferior, con la condición de que cuando W es un en-
lace sencillo R^3 es distinto de un grupo cicloalqueni-
lo; el grupo arilo representado por R^4 es principalmente un
10. grupo fenilo de fórmula general



II

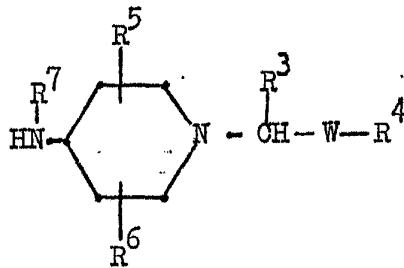
15. en donde R^8 , R^9 y R^{10} representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno ó halógeno, ó un grupo alcoxi infe-
rior, hidroxil, nitro, amino, alquilamino inferior, dial-
quilamino inferior, trifluorometilo ó alquilo inferior ó
20. R^8 y R^9 forman juntos un grupo metilendioxi en cuyo caso
 R^{10} representa un átomo de hidrógeno; caracterizado por-
que reacciona un derivado reactivo como haluro, ester al-
quílico, anhídrido ó anhídrido mixto del ácido de fórmula
general:



25.

IV

(en donde R, R^1 y R^2 son lo que se ha definido anterior-
mente) 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° y 120°C según la naturaleza del derivado del ácido IV usado; aislándose los productos por procedimientos habituales.

10.

15.


2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando el derivado reactivo del ácido IV es un haluro, la temperatura más apropiada es de 10° a 80°C , siendo conveniente la utilización de un catalizador como trietilamina ó piridina.

20.

25.

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° a 40°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° y 25°C .

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque cuando se desean preparar los compuestos de estructura I en los que R^1 y/o R^2 son un grupo amino y/o R representa un grupo hidroxilo, es accon-

- sejable efectuar la reacción partiendo del ácido IV 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 R¹ y/o R² 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 aislan 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 19 páginas foliadas y
25. escritas a máquina por una sola de sus caras.
- 

Madrid, a 15 NOV. 1977

P.a.

P.P. JAIME ISERN

~~Firmado: JOSE F. NIETO~~

~~A~~