

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

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

20 JUL. 1978
Case 5+1

11	NUMERO
21	464149
22	FECHA DE PRESENTACION
	15-11-77

10 A 1

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	31	NUMERO	32	FECHA	33	PAIS
			47738/76		16 Noviembre 1976		Inglaterra

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C04D		

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

71	SOLICITANTE (S)
	ANPHAR, S.A.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	C/. Lérida, 9 MADRID

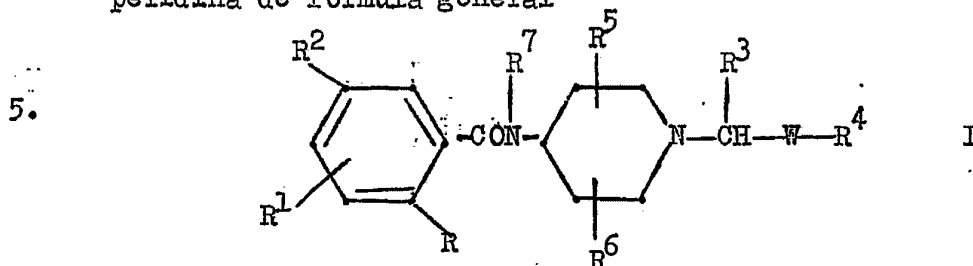
72	INVENTOR (ES)
	D. JOSE PRIETO SOTO, D. JOSE BOIX IGLESIAS, D. ARMANDO VEGA NOVEROLA, Dr. ROBERT GEOFFREY WILLIAM SPICKETT y Dr. JACINTO MORAGUES MAURI .

73	TITULAR (ES)
	ANPHAR, S.A.

74	REPRESENTANTE
	D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

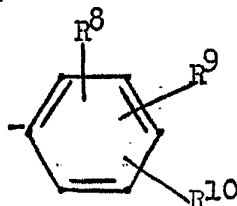
MEMORIA DESCRIPTIVA

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



- en donde R representa un átomo de halógeno ó un grupo hidroxilo ó alquinoxilo inferior (como propargiloxilo), ó un grupo aciloxilo inferior en el cual el grupo acilo se deriva de un ácido carboxílico (preferentemente alcaniloxilo, como acetoxilo) ó un grupo aralquinoxilo (como benciloxilo); R¹ y R² iguales ó diferentes entre sí, son hidrógeno, halógeno, sulfonamido, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonamido inferior, ó acilamino inferior en el cual el grupo acilo se deriva de un ácido carboxílico (preferentemente un grupo alcanilamino inferior), incluyendo ácido trifluoroacético estando el grupo representado por R¹ en la posición 3 ó 4 del anillo bencénico, con la salvedad de que R¹ y R² no representan átomos de hidrógeno a la vez; R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o alqueno inferior, un grupo fenilo ó un grupo cicloalquilo ó cicloalqueno con 3 a 7 átomos de carbono en el anillo; R⁴ representa un grupo cicloalquilo ó cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, un grupo aroilo (como benzilo), arilo (como fenilo ó naftilo) ó heterocíclico (como tienilo, piridilo ó pirimidilo); R⁵, R⁶ y R⁷ representan
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

5. cada uno un átomo de hidrógeno un grupo alquilo inferior, alquénilo inferior ó bencilo y W representa un enlace sencillo ó un grupo alquileo inferior (como metileno ó etileno) ó alquencileno inferior (como vinileno ó alileno). El grupo arilo representado por R⁴ es principalmente un grupo fenilo de fórmula general



10.

en donde R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno ó halógeno, ó un grupo alcoxi inferior, hidróxi, nitro, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, trifluorometilo ó alquilo inferior, ó R⁸ y R⁹ forman juntos un grupo metilendioxi en cuyo caso R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno.

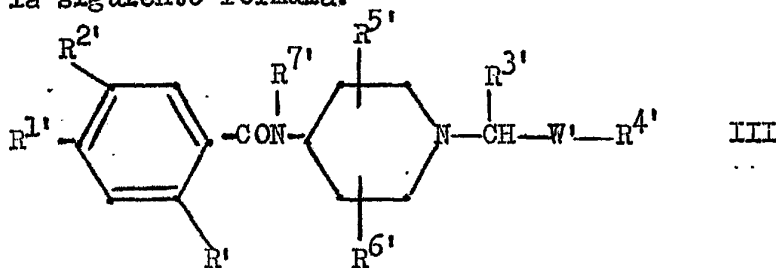
15.

20.

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

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

25.

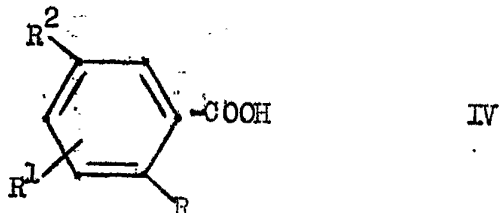


- en donde R' representa un átomo de halógeno (preferentemente cloro) ó un grupo hidróxi ó alquinoxil inferior (preferentemente propargiloxi), ó un grupo aciloxi inferior en el cual el grupo acilo se deriva de un ácido carboxílico (preferentemente acetoxi) ó un grupo fenilalquinoxil inferior (preferentemente benciloxi); 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 trifluoroacetamido); R^{2'} representa un átomo de hidrógeno ó halógeno (preferentemente cloro ó bromo) ó un grupo alquilsulfonilo inferior (preferentemente metilsulfonilo) con la salvedad de que R^{1'} y R^{2'} no representan átomos de hidrógeno a la vez;
5. R^{3'} representa un átomo de hidrógeno, ó un grupo alquilo inferior (preferentemente metilo) ó fenilo; R^{4'} representa un grupo ciclohexilo, ciclohexenilo (como ciclohex-3-enilo), ciclohexadienilo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior (preferentemente metilo), ó R^{4'} representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno ó dos átomos de halógeno ó grupos alquilo inferior ó alcoxi inferior ó por un grupo metilendioxi ó trifluorometilo ó por tres grupos metoxi, ó R^{4'} representa también un grupo tienilo ó benzoilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (preferentemente p-fluorobenzoilo);
10. 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); y W' representa un enlace sencillo
- 15.
- 20.
- 25.

ó un grupo metileno, etileno ó vinileno.

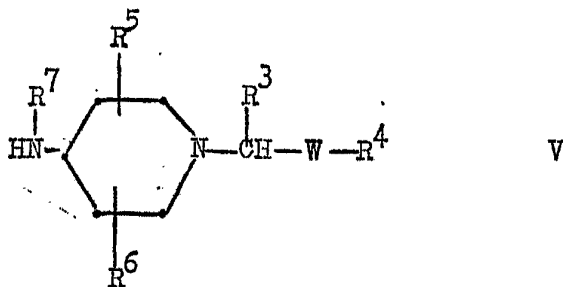
El procedimiento a que se refiere la presente patente de invención consiste en la reacción de un ácido de estructura general:

5.



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

10.



15.

(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-alkil-sililo, tetracloruro de titanio, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, cloruro de tionilo, trióxido de azufre en dimetil sulfoxido, cloruro de p-toluen-sulfonilo, acetona dimetil acetal 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° y 110°C. Entre los agentes deshidratantes citados cabe destacar la N,N'-diciclohexilcarbodiimida ya que en este ca-

20.

25.

- so se utiliza un disolvente como cloruro de metileno ó N,N-dimetilformamida que la disuelven. Al efectuarse la reacción entre los compuestos IV y V 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 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.
- 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 o potásico en disolución hidroalcohólica a una temperatura comprendida entre 20° y 90°C.
- 15.
- 20.
- 25.

A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos.

EJEMPLO 1

- Se añaden sucesivamente N,N'-diciclohexilcarbodiimida (8,25 g; 0,04 moles) y 1-bencil-4-aminopiperidina (7,6 g; 0,04 moles) a una disolución de ácido 2-acetoxi-4-acetamido-5-clorobenzoico (10,8; 0,04 moles) en cloruro de metileno (250 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente se separa por filtración la N,N'-diciclohexilurea y la disolución se lava con agua, se seca (SO_4Na_2) y se elimina el disolvente por destilación a vacío para dar un sólido el cual se trata con disolución etanólica de cloruro de hidrógeno para dar el clorhidrato de N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-acetoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida (12,0 g), p. de f. 226^o-228^oC.
- 5.
- 10.

- Por el mismo procedimiento se han preparado los siguientes compuestos:
15. N-(1-cinamilpiperid-4-il)-2-acetoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, cuyo fumarato funde a 174^o-176^oC (desc);
- N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-acetoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, cuyo fumarato funde a
20. 151-153^oC
- bis[N-(1-p-clorobencilpiperid-4-il)-2-benciloxi-4-acetamido-5-clorobenzamida]fumarato, p.f. 208-210^oC;
- bis[N-(1-p-metilbencilpiperid-4-il)-2-benciloxi-4-acetamido-5-clorobenzamida] fumarato, p.f. 205-207^oC;
25. N-[1-(2-metoxi-5-clorobencil)piperid-4-il]-2-benciloxi-4-acetamido-5-clorobenzamida cuyo clorhidrato funde a 228^o-229^oC;
- bis[N-[1-(3,4,5-trimetoxibencil)piperid-4-il]-2-benciloxi-4-acetamido-5-clorobenzamida] fumarato, p.f. 203-205^oC

(desc);

N-[1-(1-feniletil)piperid-4-il]-2-hidroxi-4-acetamido-5-clorobenzamida cuyo clorhidrato funde a 271^o-273^oC;

5. N-(1-p-clorobencilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 269^o-270^o

N-[1-(2-tienilmetil)piperid-4-il]-2-benciloxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, cuyo clorhidrato funde a 244^o-246^oC;

N-(1-m-trifluorometilbencil-4-il)-2-benciloxi-4-acetamido-5-clorobenzamida cuyo fumarato funde a 226^o-228^oC;

10. N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-acetamido-5-clorobenzamida cuyo clorhidrato funde a 272^o-274^oC;

N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-benciloxi-4-trifluoroacetilamino-5-clorobenzamida cuyo clorhidrato funde a 163^o-165^oC;

15. N-(1-p-fluorobencilpiperid-4-il)-2-propargiloxi-4-amino-5-clorobenzamida cuyo clorhidrato funde a 213^o-215^oC

(desc);

N-[1-(4-metilciclohexa-1,4-dienil)metilpiperid-4-il]-2-propargiloxi-4-amino-5-clorobenzamida cuyo clorhidrato funde a 198^o-200^oC (desc);

20. N-(1-p-metilbencilpiperid-4-il)-2-propargiloxi-4-amino-5-clorobenzamida cuyo clorhidrato funde a 218^o-220^oC

(desc);

N-(1-p-clorobencilpiperid-4-il)-2-propargiloxi-4-amino-5-clorobenzamida cuyo clorhidrato funde a 210^o-212^oC

25. (desc);

bis[N-(1-ciclohexa-1'4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-propargiloxi-4-amino-5-clorobenzamida]fumarato, p.f. 202^o-204^oC (desc);

N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-propargiloxi-4-amino-5-cloro-

benzamida, cuyo clorhidrato funde a 230^o-232^oC (desc).

Los fumaratos mencionados se preparan de forma análoga a los clorhidratos pero sustituyendo el cloruro de hidrógeno por la cantidad de ácido fumárico estequiométrica respecto a la base.

5.

EJEMPLO 2

- Una mezcla de N-(1-cinamilpiperid-4-il)-2-acetoxi-4-acetamido-5-clorobenzamida (3,4 g; 0,0072 moles [preparada según el procedimiento del Ejemplo 1], disolución acuosa de 8N hidróxido sódico (50 ml) y metanol (50 ml) se agita durante 72 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluye después con agua, se lava con cloroformo y la solución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, alcaliniza con bicarbonato sódico y se extrae con cloroformo. La solución orgánica se deshidrata (SO₄Na₂), el disolvente eliminado al vacío y el residuo se tritura con éter etílico para dar un sólido (1,8 g). Este sólido se suspende en etanol caliente y se trata con la cantidad estequiométrica del ácido fumárico para dar una disolución. Al enfriar esta disolución, cristaliza el fumarato N-(1-cinamilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, p.f. 212^o-214^oC (dec).
- 10.
- 15.
- 20.

- También se prepara de una manera similar el fumarato N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilmetilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, p.f. 219-221^oC (dec).
- 25.

EJEMPLO 3

Una mezcla de N-(1-p-clorobencilpiperid-4-il)-

-2-benciloxi-4-acetamido-5-clorobenzamida (5,26 g; 0,01 moles) [preparada según el procedimiento del Ejemplo 1], ácido clorhídrico concentrado (5 ml), metanol (35 ml) y agua (40 ml) se calienta a ebullición con reflujo durante media hora. Durante la reacción se formó un líquido viscoso el cual se solidifica al enfriarse. Entonces la mezcla se diluye en agua, el metanol se elimina al vacío y el sólido se recoge por filtración.

5. Después de recristalización de etanol, 3,8 g de N-(1-p-clorobencilpiperid-4-il)-2-benciloxi-4-amino-5-clorobenzamida clorhidrato, p.f. 198^o-200^oC, fueron obtenidos.

También se prepararon de una manera similar a partir de la 4-acetamido benzamida correspondiente:

15. N-(1-p-metilbencilpiperid-4-il)-2-benciloxi-4-amino-5-clorobenzamida clorhidrato, p.f. 205-207^oC;
N-[1-(2-metoxi-5-clorobencil)piperid-4-il]-2-benciloxi-4-amino-5-clorobenzamida clorhidrato, p.f. 241-243^oC;
N-[1-(3,4,5-trimetoxibencil)piperid-4-il]-2-benciloxi-4-amino-5-clorobenzamida clorhidrato, p.f. 229-231^oC;
20. N-[1-(1-feniletil)piperid-4-il]-2-hidroxi-4-amino-5-clorobenzamida clorhidrato, p.f. 290-292^oC (dec);
N-(1-p-clorobencilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-amino-5-clorobenzamida, cuyo fumarato funde a 221^o-223^oC;
25. N-[1-(2-tienilmetil)piperid-4-il]-2-benciloxi-4-amino-5-clorobenzamida clorhidrato monohidrato, p.f. 177^o-179^oC;
N-(1-m-trifluorometilbencilpiperid-4-il)-2-benciloxi-4-amino-5-clorobenzamida clorhidrato, p.f. 239-240^oC, y
N-(1-ciclohexilmetilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-amino-5-

-clorobenzamida clorhidrato, p.f. 253-255°C.

El fumarato mencionado anteriormente se preparó del correspondiente clorhidrato por el procedimiento descrito al final del Ejemplo 1.

5.

EJEMPLO 4

Una solución de N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-benciloxi-4-trifluoroacetilamino-5-clorobenzamida (8,2 g; 0,015 moles) [preparada según el procedimiento del Ejemplo 1] en metanol (50 ml), solución acuosa 8N de hidróxido sódico (50 ml) y agua (50 ml) fué agitada durante 48 horas a temperatura ambiente. Entonces la mezcla fue diluida con agua, extraída de cloroformo, la solución orgánica secada (SO_4Na_2) y el disolvente eliminado al vacío. El residuo se trató con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en etanol para dar N-(1-bencilpiperid-4-il)-2-benciloxi-4-amino-5-clorobenzamida clorhidrato monohidrato (6,4 g), p.f. 173-175°C.

10.

15.

EJEMPLO 5

Una disolución de N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilpiperid-4-il)-2-acetiloxi-4-acetamido-5-clorobenzamida (4,2 g; 0,0094 moles) [preparado según el procedimiento del Ejemplo 1] en etanol (20 ml), ácido clorhídrico concentrado (4,2 g/ml) y agua (50 ml), se hierve bajo reflujo durante 2 horas. Entonces la mezcla se diluye con agua, se alcaliniza con bicarbonato sódico y se extrae con cloroformo. La solución orgánica se deshidrata (SO_4Na_2), el disolvente se elimina al vacío y el residuo se tritura con éter etílico para dar un sólido (2,9 g). Este sólido se suspende en etanol caliente y se trata con la cantidad es-

20.

25.

tequiométrica de ácido fumárico para dar una disolución. Al enfriar esta disolución cristaliza el fumarato de N-(1-ciclohexa-1',4'-dienilpiperid-4-il)-2-hidroxi-4-amino-5-clorobenzamida, p.f. 224-226°C (dec).

5.

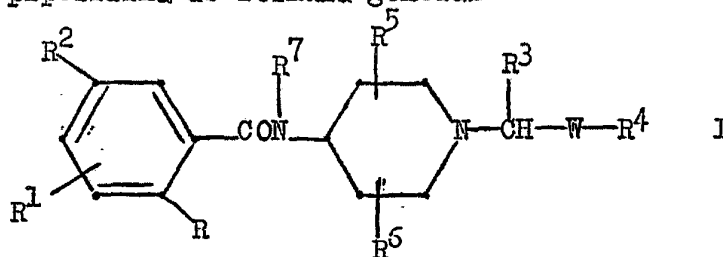
= . =

REIVINDICACIONES

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

10.

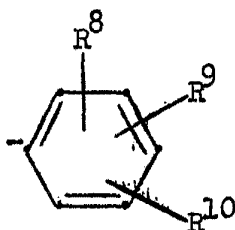
1. Procedimiento para la preparación de derivados de la piperidina de fórmula general



15.

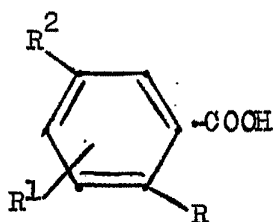
en donde R representa un átomo de halógeno ó un grupo hidroxilo ó alquinoxilo inferior, ó un grupo aciloxilo inferior en el cual el grupo acilo deriva de un ácido carboxílico ó un grupo aralquiloxi R¹ y R² iguales ó diferentes entre sí, son hidrógeno, halógeno, sulfonamido, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonamido inferior ó acilamino inferior en el cual el grupo acilo se deriva de un ácido carboxílico, incluyendo ácido trifluoroacético estando el grupo representado por R¹ en la posición 3 ó 4 del anillo bencénico, con la salvedad de que R¹ y R² no representan átomos de hidrógeno a la vez; R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior ó alqueno inferior,

5. un grupo fenilo ó un grupo cicloalquilo ó cicloalquenilo con 3 a 7 átomos de carbono en el anillo; R^4 representa un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, un grupo aroilo, arilo ó heterocíclico; R^5 , R^6 y R^7 representan cada uno un átomo de hidrógeno un grupo alquilo inferior, alquenilo inferior ó bencilo, y W representa un enlace sencillo ó un grupo alquileo inferior ó alqueniileo inferior; el grupo arilo representado por R^4 es principalmente un grupo fenilo de fórmula general
- 10.



II

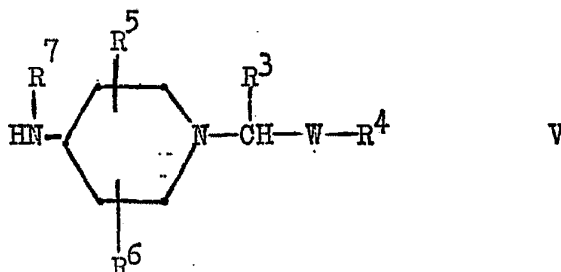
15. en donde R^8 , R^9 y R^{10} representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno ó halógeno, ó un grupo alcoxi inferior, hidroxil, nitro, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, trifluorometilo ó alquilo inferior, ó R^8 y R^9 forman juntos un grupo metilendioxi en cuyo caso R^{10} representa un átomo de hidrógeno; caracterizado porque reacciona el ácido de estructura general:
- 20.



IV

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 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 IV y la piperidina V.

10.

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

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 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

25.

los 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

5. R igual a un grupo hidróxi.

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 nuevos derivados de la piperidina.

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

15.

Madrid, a 15 NOV. 1977

p.a.

JAIME ISERN
p.p.

Firmado: JOSE F. NIETO

[Handwritten mark]