



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 310 152**

② Número de solicitud: 200801026

⑤ Int. Cl.:
C07D 211/70 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

⑫ Fecha de presentación: **03.04.2008**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2008**

Fecha de la concesión: **27.07.2009**

⑭ Fecha de anuncio de la concesión: **16.09.2009**

⑮ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.09.2009

⑰ Titular/es: **Universidad de Oviedo
Plaza de Riego, 4 – Edificio Histórico
33003 Oviedo, Asturias, ES**

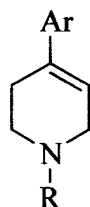
⑱ Inventor/es: **Barluenga Mur, José;
Aznar Gómez, Fernando;
Moriel Blanco, Patricia;
Tomás Gamasa, María y
Valdés Gómez, Carlos**

⑳ Agente: **No consta**

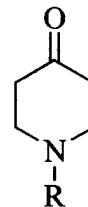
⑳ Título: **Procedimiento para la preparación de 4-aril-1,2,5,6-tetrahidropiridinas.**

㉑ Resumen:

Procedimiento de preparación de 4-aril-1,2,5,6-tetrahidropiridinas de fórmula (I) donde Ar es un sustituyente aromático o heteroaromático sustituido o no sustituido, por reacción de una 4-piperidona (II), con un compuesto de fórmula Ar-X, donde Ar tiene los significados descritos anteriormente, y X se selecciona del grupo cloro, bromo, iodo, o sulfonato; una sulfonilhidrazina R'-SO₂NHNH₂, donde R' es un grupo arilo sustituido o no sustituido; una base; en presencia de un catalizador de paladio, constituido por un complejo de paladio y un ligando; en un disolvente orgánico o en un medio acuoso. Los compuestos (I) tienen utilidad como esqueletos en procesos de descubrimiento de nuevos fármacos y como intermedios en la síntesis de moléculas con actividad biológica.



(I)



(II)

ES 2 310 152 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP.

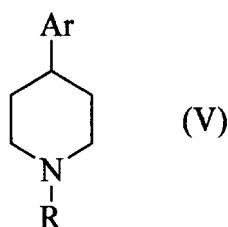
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 4-aril-1,2,5,6-tetrahidropiridinas.

5 La invención se relaciona con la síntesis de compuestos químicos utilizados en la preparación de fármacos y moléculas con aplicación terapéutica. En particular la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de 4-arilpiperidina, estructura presente en un gran número de moléculas bioactivas y utilizada extensamente en procesos de descubrimiento de nuevos fármacos, mediante un proceso de acoplamiento cruzado promovido por un catalizador de paladio, en presencia de una base y partir de una 4-piperidona, un halogenuro de arilo y una sulfonilhidrazina en un disolvente orgánico o en medio acuoso.

Estado de la técnica

15 La estructura de 4-arilpiperidina (V) está considerada como una estructura privilegiada en química médica debido a su capacidad para proporcionar ligandos capaces de asociarse con una amplia variedad de receptores. Por ello la subestructura de 4-arilpiperidina (V) viene siendo empleada de forma continuada en programas de investigación de descubrimiento de nuevos fármacos. En este sentido, disponer de métodos eficaces de síntesis de 4-arilpiperidinas con estructuras diversas es del mayor interés.



30 El rango de potencial aplicación de compuestos basados en la estructura de 4-arilpiperidina es muy diverso y abarca entre otras:

- tratamiento del asma (Levell, J.; Astles, P.; Eastwood, P.; Cairns, J.; Houille, O.; Aldous, S.; Merriman, G.; Whiteley, B.; Pribish, J.; Czekaj, M.; Liang, G.; Maignan, S.; Guilloteau, J.-P.; Dupuy, A.; Davidson, J.; Harrison, T.; Morley, A.; Watson, S.; Fenton, G.; McCarthy, C.; Romano, J.; Mathew, R.; Engers, D.; Gardyan, M.; Sides, K.; Kwong, J.; Tsay, J.; Rebello, S.; Shen, L.; Wang, J.; Luo, Y.; Giardino, O.; Lim, H.-K.; Smith, K.; Pauls, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2859-2872).

40 - la hipertensión (Cody, W. L.; Holsworth, D. D.; Powell, N. A.; Jalaie, M.; Zhang, E.; Wang, W.; Samas, B.; Bryant, J.; Ostroski, R.; Ryan, M. J.; Edmunds, J. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 59-68).

- la depresión (Martin, L. L.; Klioze, S. S.; Worm, M.; Crichlow, C. A. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1347-1354).

45 - las migrañas (Filla, S. A.; Mathes, B. M.; Johnson, K. W.; Phebus, L. A.; Cohen, M. L.; Nelson, D. L.; Zgombick, J. M.; Erickson, J. A.; Schenck, K. W.; Wainscott, D. B.; Brancheck, T. A.; Schaus, J. M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3060-3071).

50 - las infecciones bacterianas (Quesnelle, C. A.; Gill, P.; Roy, S.; Dodier, M.; Marinier, A.; Martel, A.; Snyder, L. B.; D'Andrea, S. V.; Bronson, J. J.; Frosco, M.; Beaulieu, D.; Warr, G. A.; DenBleyker, K. L.; Stickle, T. M.; Yang, H.; Chaniewski, S. E.; Ferraro, C. A.; Taylor, D.; Russell, J. W.; Santone, K. S.; Clarke, J.; Drain, R. L.; Knipe, J. O.; Mosure, K.; Barrett, J. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2728-2733);

55 - la hiperplasia benigna de próstata (Barrow, J. C.; Nantermet, P. G.; Selnick, H. G.; Glass, K. L.; Riffle, K. E.; Gilbert, K. F.; Steele, T. G.; Homnick, C. F.; Freidinger, R. M.; Ransom, R. W.; Kling, P.; Reiss, D.; Broten, T. P.; Schorn, T. W.; Chang, R. S. L.; O'Malley, S. S.; Olah, T. V.; Ellis, J. D.; Banish, A.; Kassahun, K.; Leppert, P.; Nagarathnam, D.; Forray, C. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2703-2718).

60 - desórdenes relacionados con los estrógenos (Tan, Q.; Birzin, E. T.; Chan, W.; Yang, Y. T.; Pai, L.-Y.; Hayes, E. C.; DaSilva, C. A.; DiNinno, F.; Rohrer, S. P.; Schaeffer, J. M.; Hammond, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3747-3751).

65 - enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer (Wenzel, B.; Sorger, D.; Heintz, K.; Scheunemann, M.; Schliebs, R.; Steinbach, J.; Sabri, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1197-1205) o el Parkinson (Guzikowski, A. P.; Tamiz, A. P.; Acosta-Burrueal, M.; Hong-Bae, S.; Cai, S. X.; Hawkinson, J. E.; Keana, J. F. W.; Kesten, S. R.; Shipp, C. T.; Tran, M.; Whittemore, E. R.; Woodward, R. M.; Wright, J. L.; Zhou, Z.-L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 984-994).

- antagonistas de receptores de opiáceos con aplicación en el tratamiento desórdenes crónicos como la obesidad (Díaz, N.; Benvenga, M.; Emmerson, P.; Favors, R.; Mangold, M.; McKinzie, J.; Patel, N.; Peters, S.; Quimby, S.; Shannon, A.; Siegel, M.; Statnick, M.; Thomas, E.; Woodland, J.; Surface, P.; Mitch, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3844-3848).

5

Entre los fármacos en uso poseedores de la unidad de 4-arilpiperidina pueden destacarse por ejemplo el Naratriptan - potente analgésico para el tratamiento de las migrañas, o la Paroxetina - un antidepresivo muy utilizado.

10

Las 4-aril-1,2,5,6-tetrahidropiridinas (I) son derivados de 4-arilpiperidina particularmente interesantes, ya que pueden ser transformados por hidrogenación en 4-arilpiperidinas o derivatizados a estructuras más complejas aprovechando la presencia del doble enlace mediante diversos procesos como son alquilaciones (Díaz, N.; Benvenga, M.; Emmerson, P.; Favors, R.; Mangold, M.; McKinzie, J.; Patel, N.; Peters, S.; Quimby, S.; Shannon, A.; Siegel, M.; Statnick, M.; Thomas, E.; Woodland, J.; Surface, P.; Mitch, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3844-3848), u oxidación (Bursavich, M. G.; Rich, D. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2625).

15

Existen diversas metodologías para la síntesis de 4-aril-1,2,5,6-tetrahidropiridinas (I). En general el punto de partida es una 4-piperidona *N*-protegida (II), a partir de la cual las 4-aril-1,2,5,6-tetrahidropiridinas (I) pueden obtenerse mediante varias estrategias.

20

- El procedimiento más clásico implica la adición de un nucleófilo fuerte, típicamente un organomagnesiano o un sistema aromático electrónicamente muy rico, a una 4-piperidona *N*-protegida (II), seguido por deshidratación (a) Sakamuri, S.; Enyedy, I. J.; Kozikowski, A. P.; Zaman, W. A.; Johnson, K. M.; Wang, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 495; (b) Lee, J. S.; Yong, S. C.; Moon, H. C.; Koh, H. Y.; Bong, Y. C.; Pae, A. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4117; (c) Filla, S. A., Mathes, B. M., Johnson, K. W., Phebus, L. A., Cohen, M. L., Nelson, D. L., Zgombick, J. M., Erickson, J. A., Schenck, K. W., Wainscott, D. B., Brancheck, T. A., Schaus, J. M., *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3060. (d) Hampson, L. J.; Arden, C.; Agius, L.; Ganotidis, M.; Kosmopoulou, M. N.; Tiraidis, C.; Elemes, Y.; Sakarellos, C.; Leonidasm, D. D.; Oikonomakos, N. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7835). Esta estrategia carece de generalidad y en los últimos años ha sido reemplazada por métodos que implican reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por especies de Pd.

30

- Existen dos rutas alternativas para obtener 4-aril-1,2,5,6-tetrahidropiridinas (I) a partir de 4-piperidonas mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd:

35

i) Conversión del grupo funcional cetona de la 4-piperidona en el reactivo electrófilo de la reacción de acoplamiento cruzado mediante su transformación en un enoltriflato, seguido de reacción de acoplamiento con un organometálico, tal como un ácido borónico o un estannano [(a) M. G. Bursavich, C. W. West, D. H. Rich, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2317; (b) W. L. Cody, D. D. Holsworth, N. A. Powell, M. Jalaie, E. Zhang, W. Wang, B. Samas, J. Bryant, R. Ostroski, M. J. Ryan, J. J. Edmunds, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5; (c) J. Levell, P. Astles, P. Eastwood, J. Cairns, O. Houille, S. Aldous, G. Merriman, B. Whiteley, J. Pribish, M. Czekaj, G. Liang, S. Maignan, J.-P. Guilloteau, A. Dupuy, J. Davidson, T. Harrison, A. Morley, S. Watson, G. Fenton, C. McCarthy, J. Romano, R. Mathew, D. Engers, M. Gardyan, K. Sides, J. Kwong, J. Tsay, S. Rebello, L. Shen, J. Wang, Y. Luo, O. Giardino, H.-K. Lim, K. Smith, H. Pauls, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2859; (d) J. S. Lee, Y. S. Cho, M. H. Chang, H. Y. Koh, B. Y. Chungb, A. N. Pae, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4117].

45

ii) Preparación de un vinilorganometálico a partir de la 4-piperidona, seguido de reacción de acoplamiento catalizada por Pd con un halogenuro de arilo [Acoplamiento de Suzuki: (a) P. L. Eastwood, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3705; (b) G. N. Boice, C. G. Savarin, J. A. Murry, K. Conrad, L. Matty, Edw G. Corley, H. Smitrovich, D. Hughes, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11367; (c) N. Díaz, M. Benvenga, P. Emmerson, R. Favors, M. Mangold, J. McKinzie, N. Patel, S. Peters, S. Quimby, H. Shannon, M. Siegel, M. Statnick, E. Thomas, J. Woodland, P. Surface, C. Mitch, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3844; (d) Y. Jiang, C.-A. Chen, K. Lu, I. Daniewska, J. DeLeon, R. Kong, C. Forray, B. Li, L. G. Hegde, T. D. Wolinsky, D. A. Craig, J. M. Wetzel, K. Andersen, M. R. Marzabadi, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 3870. Acoplamiento de Stille: e) J. S. Kiely, E. Laborde, L. E. Lesheski, R. A. Bucsh, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1581; (e) Q. Tan, E. T. Birzin, W. Chan, Y. T. Yang, L.-Y. Pai, E. C. Hayes, C. A. DaSilva, F. DiNinno, S. P. Rohrer, J. M. Schaeffer, M. L. Hammond, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3747; (f) D. Kim, L. Wang, J. J. Hale, C. L. Lynch, R. J. Budhu, M. MacCoss, S. G. Mills, L. Malkowitz, S. L. Gould, J. A. DeMartino, M. S. Springer, D. Hazuda, M. Miller, J. Kessler, R. C. Hrin, G. Carver, A. Carella, K. Henry, J. Lineberger, W. A. Schleif, E. A. Emini, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2129; (g) K. Yoshida, K. Nakayama, N. Kuru, S. Kobayashi, M. Ohtsuka, M. Takemura, K. Hoshino, H. Kanda, J. Z. Zhang, V. J. Lee, W. J. Watkins, *Bioor. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1993. Acoplamiento de Hiyama: C. Morrill, N. S. Mani, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1505].

60

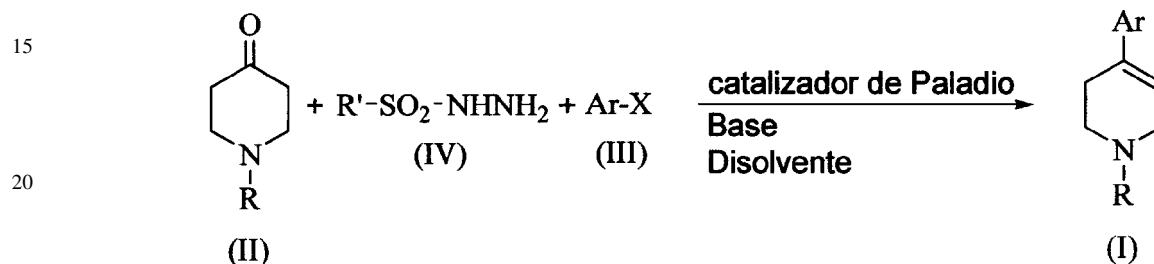
65

No obstante, estas rutas sintéticas requieren varios pasos de reacción, la utilización de cantidades estequiométricas de reactivos organometálicos, el empleo de atmósfera inerte y disolventes secos, y la protección del grupo N-H de la 4-piperidona.

La reacción de acoplamiento cruzado catalizado por paladio de tosilhidrazonas con halogenuros de arilo es un método eficaz de síntesis de olefinas polisustituídas (J. Barluenga, P. Moriel, C. Valdés, F. Aznar, *Angew. Chem. Int. Ed* **2007**, 46, 5587). Sin embargo, no ha sido aplicada a la preparación de 4-aril-1,2,5,6-tetrahidropiridinas.

5 Descripción de la invención

Esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de 4-aril-1,2,5,6-tetrahidropiridinas de fórmula general (I) mediante una reacción que utiliza como reactivos de partida directamente una 4-piperidona o su clorhidrato, y un compuesto aromático que contiene un grupo saliente que puede ser un halógeno o un sulfonato, en presencia de una sulfonilhidrazina, una base y un catalizador de Paladio, en un disolvente orgánico o acuoso. Es posible llevar a cabo la reacción utilizando 4-piperidona con el N-H libre (R = H) o su clorhidrato, lo que presenta gran interés, ya que facilita la posterior derivatización del sistema. El esquema general se presenta en la Ecuación 1.



Ecuación 1

En la ecuación 1, las 4-aril,1,2,5,6-tetrahidropiridinas (I) se sintetizan en una reacción en la que una 4-piperidona (II) o su clorhidrato se hace reaccionar con el compuesto aromático (III) poseedor de un grupo saliente en presencia de la sulfonilhidrazina (IV), de una base y un catalizador de paladio, generado a partir de un compuesto de paladio y un ligando.

Respecto de la 4-piperidona (II), R se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, acilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo.

Respecto del compuesto aromático (III):

Ar se selecciona del grupo consistente en arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido,

El grupo saliente X puede ser F, Cl, Br, I, triflato, tosilato, nonaflato o mesilato. Preferiblemente se emplean Br o Cl.

Respecto de la sulfonilhidrazina (IV), R' puede ser arilo sustituido o no sustituido o alquilo sustituido o no sustituido. Preferiblemente se emplea la tosilhidrazina, (R' = *p*-tolilo).

Entre las bases adecuadas para su empleo se encuentran los alcóxidos de metales alcalinos, tales como los *tert*-butóxidos de litio, sodio, potasio o cesio, los metóxidos de litio, sodio, potasio o cesio y los etóxidos de litio, sodio, potasio o cesio, los fenóxidos de metales alcalinos tales como fenóxido de litio, sodio, potasio, o cesio, los hidróxidos de metales alcalinos (litio, sodio, potasio o cesio) los carbonatos de metales alcalinos (litio, sodio, potasio o cesio) y los fosfatos de metales alcalinos (litio, sodio, potasio o cesio) Preferiblemente se emplea como base *tert*-butóxido de litio.

Las reacciones pueden llevarse a cabo en presencia o en ausencia de catalizadores de transferencia de fase, dependiendo de la naturaleza de la base. Los catalizadores de transferencia de fase que se pueden emplear se seleccionan del grupo de las sales de amonio cauterarias, tales como hidróxidos de tetraalquilamonio, fluoruros de tetraalquilamonio, cloruros de tetraalquilamonio, bromuros de tetraalquilamonio, e ioduros de tetraalquilamonio.

La reacción tiene lugar en presencia de un catalizador de paladio. El catalizador de paladio se genera en el medio de reacción por adición independiente del complejo precursor de paladio y el ligando. Alternativamente, el catalizador de paladio puede sintetizarse previamente y añadirse a continuación al medio de reacción.

Una serie no limitativa de complejos precursores de paladio incluye complejos de paladio (0) de alquenos y dienos y sales de paladio (II), entre ellos [bis-di(benciliden)acetona]paladio (0), [tris-di(benciliden)acetona]dipaladio (0), tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (0), acetato de paladio (II). Cualquiera de los precursores mencionados puede incluir disolvente de cristalización. También puede emplearse como precursor Paladio soportado en carbón. Muy preferiblemente se empleará [tris-di(benciliden)acetona]dipaladio (0) como complejo de paladio precursor.

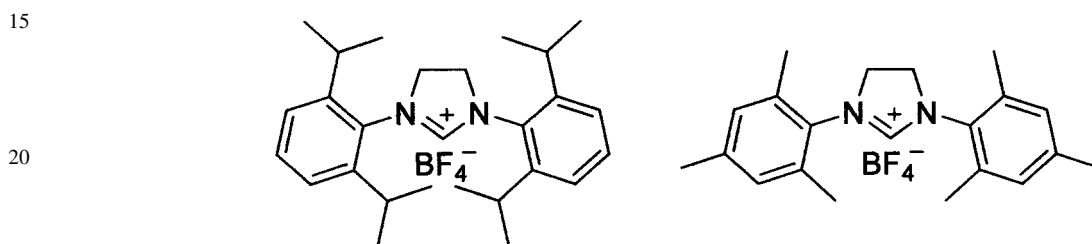
ES 2 310 152 B2

El complejo de paladio se compleja posteriormente con un ligando adicional para constituir el catalizador de paladio. Una serie de ejemplos de ligandos útiles, que no debe considerarse limitativa, se muestra a continuación, e incluye:

5 1) Fosfinas

Tri(*t*-butil)fosfina (P(*t*-Bu)₃), triciclohexilfosfina, PPh₃, P(*o*-Tol)₃, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF), 1,1'-bis(difenilfosfino)-2,2'-binaftilo (BINAP), 1,1'-bis(dip-tolilfosfino)-2,2'-binaftilo (Tol-BINAP), 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (X-Phos), 2-Diterbutilfosfmo-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, 2-Diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (DavePhos), 2-Ditertbutilfosfinobifenilo (JohnPhos), 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Phos);

15 2) Carbenos *N*-heterocíclicos



Preferiblemente se emplean como ligandos fosfinas mondentadas voluminosas y electrónicamente ricas, como JohnPhos, DavePhos o X-Phos o carbenos *N*-heterocíclicos. Muy preferiblemente se empleará X-Phos como ligando.

En general, la relación molar paladio:ligando puede ser variable, oscilando entre 1:1 a 1:4 Preferiblemente se emplea una relación paladio:ligando, 1:2.

30 El catalizador se emplea en cantidades "catalíticas", es decir en cantidad inferior a estequiométrica en relación con los reactivos. La cantidad de catalizador útil oscila entre un 10% molar a un 0.1% molar en relación a la cantidad de 4-piperidona (II). Preferiblemente se emplea entre un 1% molar y un 5% molar en relación a la cantidad de 4-piperidona.

35 La relación molar entre la 4-piperidona (II), el halogenuro de arilo (III) y la hidrazona (W) puede ser variable, pudiendo emplearse un exceso de cualquiera de los tres reactivos. Preferiblemente se utiliza una relación 1:1:1 de 4-piperidona (II), halogenuro de arilo (III) e hidrazina (IV).

40 La cantidad de base empleada puede ser cualquier cantidad que permita la formación del producto final. Preferiblemente una cantidad que oscile entre la relación molar base:4-piperidona 2:1 a 5:1. Muy preferiblemente se emplea una cantidad que oscile entre una relación molar base:4-piperidona (II) 2:1 a 3:1.

45 La reacción puede llevarse a cabo en cualquier disolvente que no interfiera con la formación del producto foral. Pueden emplearse disolventes tanto próticos como apróticos, o combinaciones de ellos. Una relación no limitante de disolvente apróticos adecuados incluye éteres como 1,4-dioxano y tetrahidrofurano, disolventes aromáticos como tolueno y xileno, amidas polares apróticas como dimetilformamida o *N*-metilpirrolidinona. La relación de disolvente próticos incluye, pero no está limitada, a agua, alcoholes alifáticos como metanol, etanol y tert-butanol, y también glicoles y polioles. En una realización aún más preferida el disolvente empleado es dioxano.

50 La cantidad de disolvente empleado puede ser cualquier cantidad, preferiblemente que disuelva al menos parcialmente a los reactivos. Una concentración apropiada está típicamente en el rango de concentraciones 0.1 molar a 1.0 molar en relación a la 4-piperidona (II) de partida. Otras cantidades de disolvente también pueden ser adecuadas de acuerdo con las necesidades específicas de cada proceso particular, determinabas por el experto en la técnica.

55 Los reactivos se mezclan o se adicionan al disolvente en cualquier orden. La reacción se puede llevar a cabo en atmósfera inerte de nitrógeno o argón. No obstante, se ha observado que la reacción en atmósfera de aire conduce a los productos finales con rendimientos comparables, por lo que el empleo de la atmósfera inerte lo puede decidir el experto en la técnica. Las condiciones de la reacción pueden ser cualquiera que proporcione el producto final. En general la temperatura de reacción de la siguiente invención oscila desde 20°C a 150°C. Preferiblemente entre 70°C y 120°C. El proceso puede llevarse a cabo a cualquier presión. Preferiblemente el proceso se lleva a cabo a presión atmosférica. El tiempo de reacción de la presente invención es el tiempo necesario para alcanzar la máxima conversión posible de 4-piperidona (II) en el producto final (I). Típicamente el tiempo de reacción depende de la reacción particular y oscila entre 1 h y 40 h. Preferiblemente el tiempo de reacción oscila entre 3 y 24 horas.

65 La reacción a la que se refiere la presente invención puede llevarse a cabo en cualquier reactor convencional. Pueden emplearse reactores continuos, semi-continuos y discontinuos. El calentamiento puede efectuarse de forma convencional o utilizando energía de microondas.

ES 2 310 152 B2

El aislamiento del producto final se efectúa mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo destilación, cristalización, sublimación y cromatografía. Preferiblemente el producto se aísla por dilución de la mezcla de reacción a un volumen al menos tres veces superior en un disolvente apropiado, seguido de filtración por celita y eliminación de los volátiles a presión reducida. Una relación no limitativa de disolventes incluye hidrocarburos como pentano o hexano, éteres como éter dietílico, tert-butil metil éter o dioxano, disolventes clorados como diclorometano o cloroformo o combinaciones de ellos. Alternativamente el producto puede aislarse por filtración a través de celita de la mezcla de reacción seguida de eliminación de los volátiles a presión reducida. El producto (I) obtenido puede purificarse mediante métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica, incluyendo destilación, cristalización, sublimación y cromatografía en gel de sílice.

El rendimiento del producto final puede variar en función de los reactivos, el catalizador empleado y las condiciones de reacción. En la presente invención el rendimiento se refiere al porcentaje molar de 4-ariltetrahidropiridina (I) obtenida en relación con la cantidad de 4-piperidona (II) inicial. En general el rendimiento es superior al 50 por ciento, y en la mayor parte de los casos superior al 80 por ciento.

La metodología objeto de la invención permite acceder a la estructura de 4-ariltetrahidropiridina en un único paso de reacción a partir de la 4-piperidona, sin el empleo de cantidades estequiométricas de metales, sin la necesidad de emplear disolventes y atmósfera anhidros, y sin necesidad de proteger el grupo N-H. Además, la reacción transcurre con elevados rendimientos y presenta gran generalidad y tolerancia de grupos funcionales.

Presenta una aplicación potencial en aquellos sectores en los que se generen compuestos químicos como, por ejemplo, en la preparación de fármacos y moléculas con aplicación terapéutica, en el descubrimiento de nuevos fármacos y en su implementación a gran escala.

25 Explicación de una forma de realización preferente

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin que deban ser considerados como limitativos del alcance de la misma.

Consideraciones generales: Las reacciones se llevan a cabo en tubos de reacción equipados con tapones roscados de cierre hermético con una llave lateral de salida de aire y sistema de reflujo. El dioxano se seca utilizando los procedimientos descritos en D. Perrin *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press Ltd. 1980, 2nd Ed. Los complejos de paladio y los ligandos utilizados son comerciales y se utilizan sin purificación posterior. El terbutóxido de litio comercial se almacena en un matraz en atmósfera de nitrógeno y se pesa al aire. Los halogenuros de arilo y las 4-piperidonas son comerciales y se utilizan sin purificación posterior. La tosilhidrazina es comercial y se emplea sin purificación posterior. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (NMR) se obtuvieron a 400 ó 300 MHz para ¹H y 100 ó 75 MHz para ¹³C, con tetrametilsilano como estándar interno para ¹H y la señal residual del disolvente como para ¹³C. Los desplazamientos químicos se denotan en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz. Los datos se indican como s=singlete, d=doblete, t=tripleto, c=cuatriplete y m=multiplete o no resuelto. Los espectros de masas se obtuvieron por impacto electrónico (70 eV).

Procedimiento de síntesis de 4-aril-1,2,3,6-tetrahidropiridinas

Un reactor en atmósfera de nitrógeno se carga con 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo (X-phos) (0.02 mmol, 23.8 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.005 mmol, 4.57 mg), *t*-butoxido de litio (2.4 mmol, 192.2 mg), tosylhidrazina (IV) (1 mmol, 186 mg), la 4-piperidona (II) correspondiente (1.1 mmol) y dioxano (4 mL). La mezcla se agita, y después de 5 minutos se añade el halogenuro de arilo (III) (1 mmol). El sistema se calienta a 110°C con agitación y reflujo. La reacción se monitoriza por cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS) siguiendo la desaparición del halogenuro de arilo. Cuando la reacción se ha completado, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añaden 15 mL de pentano con agitación. La mezcla se filtra a través de celita y el filtrado se concentra por eliminación de los disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se seca a alto vacío proporcionando la 4-ariltetrahidropiridina esencialmente pura. Si es necesario, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice.

55 Ejemplo 1

1-etil-4-(p-tolil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Seguendo el procedimiento descrito, empleando 127.1 mg de *N*-etil-4-piperidona y 170 mg de 4-bromotolueno.

Rendimiento 80%.

HRMS (EI): calcd. para C₁₄H₁₉N: 201.1512; encontrado: 201.1507; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.17 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.50-2.60 (m, 4H), 2.68-2.72 (m, 2H), 3.15-3.16 (m, 2H), 6.04 (br. s, 1H), 7.13 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 12.2 (CH₃), 20.9 (CH₃), 28.0 (CH₂), 50.0 (CH₂), 51.9 (CH₂), 52.7 (CH₂), 120.9 (CH), 124.6 (CH), 128.8 (CH), 134.7 (C), 136.4 (C), 138.0 (C).

ES 2 310 152 B2

Ejemplo 2

1-etil-1,2,3,6-tetrahidro-4-(tiofen-2-il)piridina

5 Siguiendo el procedimiento descrito empleando 127.1 mg de *N*-etil-4-piperidona y 161,9 mg de 2-bromotiofeno.

Rendimiento 79%. Purificado por cromatografía flash en gel de sílice empleando hexano como eluyente. Rf=0.54.

10 HRMS (EI): calcd. para C₁₁H₁₅NS: 193.0925; encontrado: 193.0922; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.15 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H), 2.49-2.61 (m, 4H), 2.67-2.71 (m, 2H), 3.12-3.14 (m, 2H), 6.07-6.11 (m, 1H), 6.94-6.95 (m, 2H), 7.10-7.12 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 12.3 (CH₃), 28.4 (CH₂), 49.7 (CH₂), 51.9 (CH₂), 52.4 (CH₂), 120.9 (CH), 121.6 (CH), 123.1 (CH), 127.1 (CH), 129.6 (C), 145.3 (C).

15 Ejemplo 3

5-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol

20 Siguiendo el procedimiento descrito empleando 127.1 mg de *N*-etil-4-piperidona y 195 mg de 5-bromoindol.

Rendimiento 80%. Purificado por cromatografía flash en gel de sílice empleando hexano como eluyente. Rf = 0.54.

25 HRMS (EI): calcd. para C₁₅H₁₈N₂: 226.1470; encontrado: 226.1472; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.21 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H), 2.59 (c, ³J = 7.2 Hz, 2H), 2.71-2.77 (m, 4H), 3.20-3.21 (m, 2H), 6.06 (br. s, 1H), 6.51-6.55 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 8.80 (br. s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 12.2 (CH₃), 28.6 (CH₂), 50.2 (CH₂), 52.0 (CH₂), 52.8 (CH₂), 102.5 (CH), 110.7 (CH), 116.8 (CH), 119.6 (CH), 119.8 (CH), 124.6 (CH), 127.8 (C), 133.0 (C), 135.1 (C), 135.8 (C).

30 Ejemplo 4

1-bencil-4-(p-tolil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

35 Siguiendo el procedimiento descrito empleando 189.1 mg de *N*-bencil-4-piperidona y 170 mg de 4-bromotolueno.

Rendimiento 93%.

HRMS: calcd. para C₁₉H₁₉N: 263.1669; encontrado: 263.1672.

40 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41-7.39 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 3H), 6.07-6.05 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 2H), 2.60-2.58 (m, 2H).

45 ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.2 (C), 138.0 (C), 136.5 (C), 134.7 (C), 129.1 (2xCH), 128.8, (2xCH), 128.2 (2xCH), 127.0 (CH), 124.7 (2xCH), 120.9 (CH), 62.7 (CH₂), 53.2 (CH₂), 49.9 (CH₂), 27.9 (CH₂), 21.0 (CH₃).

Ejemplo 5

1-bencil-4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

50 Siguiendo el procedimiento descrito empleando 189.1 mg de *N*-bencil-4-piperidona y 189.9 mg de 1-cloro-4-bromobenceno.

Rendimiento 89%.

55 HRMS: calcd. para C₁₈H₁₈ClN: 283.1122; encontrado: 283.1121.

60 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.39-.38 (m, 2H), 7.36-7.35 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.33-7.32 (m, 2H), 7.31-7.30 (m, 2H), 7.28-7.27 (m, 1H), 6.09- 6.07 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.76-2.72 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.55-2.54 (m, 2H).

65 ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 139.2 (C), 138.0 (C), 133.9 (C), 132.5 (C), 129.2 (2xCH), 128.3, (2xCH), 128.2 (2xCH), 127.1 (CH), 126.1(2xCH), 122.4 (CH), 62.6 (CH₂), 53.2 (CH₂), 49.8 (CH₂), 27.9 (CH₂).

ES 2 310 152 B2

Ejemplo 6

1-bencil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

5 Siguiendo el procedimiento descrito empleando 189.1 mg de *N*-bencil-4-piperidona y 186 mg de 4-bromoanisol.

Rendimiento 99%.

HRMS: calcd. para C₁₉H₂₁NO: 279.1612; encontrado: 279.1615.

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.44-7.42 (d, *J*=7.88Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.33-7.31 (d, *J*=6.5Hz, 1H), 6.90-6.87 (d, *J*=68.8Hz, 2H), 6.03-6.01 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.76-2.73 (t, *J*=5.8Hz, 2H), 2.59-2.57 (m, 2H).

15 ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.6 (C), 138.2 (C), 134.2 (C), 133.4 (C), 129.2 (2xCH), 128.2, (2xCH), 127.0 (CH), 125.8 (2xCH), 120.1 (CH), 113.5 (2xCH), 62.7 (CH₂), 55.1 (CH₃), 53.2 (CH₂), 49.9 (CH₂), 28.0 (CH₂).

Ejemplo 7

3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzocnitrilo

Siguiendo el procedimiento descrito empleando 189.1 mg de *N*-bencil-4-piperidona y 181 mg de 3-bromobenzonitrilo.

25 Rendimiento 98%.

HRMS (EI): calcd. para C₁₉H₁₈N₂: 274.1465; encontrado: 274.1462.

30 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.55 (m, 2H), 2.75 (t, ³*J*= 5.7 Hz, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 6.15 (m, 1H), 7.29 (d, ³*J*= 6.9 Hz, 1H), 7.34-7.44 (m, 5H), 7.52 (d, ³*J*= 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, ³*J*= 7.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 27.8 (CH₂), 49.4 (CH₂), 52.9 (CH₂), 62.4 (CH₂), 112.2 (C), 118.8 (CH), 124.2 (CH), 127.0 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (2xCH), 129.0 (2xCH), 130.1 (CH), 133.0 (C), 137.8 (C), 141.7 (C), 150.4 (C).

Ejemplo 8

1-bencil-4-(finan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

40 Siguiendo el procedimiento descrito empleando 189.1 mg de *N*-bencil-4-piperidona y 146 mg de 3-bromofurano.

Rendimiento 98%.

HRMS: calcd. para C₁₆H₁₇NO: 239.1305; encontrado: 239.1301.

45 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.452-7.34(m, 6H), 7.32-7.30 (d, *J*= 6.9Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.95-5.92 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.17-3.16 (d, *J*= 4"Hz, 2H), 2.72-2.70 (t, *J*=5.8Hz, 2H), 2.45-2.44 (m, 2H).

50 ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 143.1 (CH), 138.24 (C), 137.8 (CH), 129.1 (2xCH), 128.2 (2xCH), 127.1 (CH), 126.9 (C), 120.0 (CH), 107.2 (CH), 62.7 (CH₂), 52.9 (CH₂), 49.5 (CH₂), 27.6 (CH₂).

Ejemplo 9

3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina

55 Siguiendo el procedimiento descrito empleando 189.1 mg de *N*-bencil-4-piperidona y 158 mg de 3-bromopiridina.

Rendimiento 99%.

60 HRMS: calcd. para C₁₇H₁₈N₂: 250.1465; encontrado: 250.1465.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.67 (s, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=5Hz, 1H), 7.65-7.64 (d, *J*= 7.6Hz, 1H), 7.39-7.26 (m, 5H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.16-6.13 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.22-3.19 (m, 2H), 2.77-2.73 (t, *J*=5.9Hz, 2H), 2.59-2.56 (m, 2H).

65 ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148.0 (CH), 146.5 (CH), 137.9 (C), 136.1 (C), 132.3 (C), 132.0, (CH), 129.1 (2xCH), 128.2 (2xCH), 127.1 (CH), 123.72 (CH), 123.0 (CH), 62.7 (CH₂), 53.1 (CH₂), 49.6 (CH₂), 27.67 (CH₂).

ES 2 310 152 B2

Ejemplo 10

4-p-tolil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

5 Siguiendo el procedimiento descrito, empleando *p*-bromotolueno (85.5 mg, 0.5 mmol), y clorhidrato de 4-piperidinona monohidrato (84.5 mg, 0.55 mmol).

Rendimiento 94%.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.36 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 7.14 (d, $^3J = 10.7$ Hz, 2H), 7.27 (d, $^3J = 10.7$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 20.9 (CH_3), 26.4 (CH_2), 42.4 (CH_2), 44.2 (CH_2), 120.1 (CH), 124.6 (2xCH), 129.0 (2xCH), 135.2 (C), 137.0 (C), 137.6 (C).

15 Ejemplo 11

4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

20 Siguiendo el procedimiento descrito, empleando *p*-bromoanisol (93.5 mg, 0.5 mmol), y clorhidrato de 4-piperidinona monohidrato (84.5 mg, 0.55 mmol).

Rendimiento 90%.

HRMS (EI): calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$: 189.1148; encontrado: 189.1143.

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.45 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.05 (m, 1H), 6.85 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H), 7.33 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 27.1 (CH_2), 42.8 (CH_2), 44.8 (CH_2), 55.0 (CH_3), 113.5 (2xCH), 120.8 (CH), 125.6 (2xCH), 133.5 (C), 134.5 (C), 158.6 (C).

30 Ejemplo 12

3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoniitrilo

35 Siguiendo el procedimiento descrito, empleando 3-bromobenzoniitrilo (91.0 mg, 0.5 mmol) y clorhidrato de 4-piperidinona monohidrato (84.5 mg, 0.55 mmol).

Rendimiento 93%.

40 HRMS (EI): calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$: 184.0995; encontrado: 184.0992.

45 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.41 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 6.19 (m, 1H), 7.40 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 27.6 (CH_2), 43.1 (CH_2), 45.5 (CH_2), 112.5 (C), 119.0 (CH), 126.0 (CH), 128.6 (CH), 129.1 (CH), 130.2 (CH), 133.6 (C), 140.3 (C), 142.4 (C).

Ejemplo 13

4-(Tiofen-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Siguiendo el procedimiento descrito, 2-bromotiofeno (63.3 mg, 0.5 mmol) y clorhidrato de 4-piperidinona monohidrato (84.5 mg, 0.55 mmol).

55 Rendimiento 70%.

HRMS (EI): calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NS}$: 165.0607; encontrado: 165.0601.

60 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.45 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.11 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 27.7 (CH_2), 42.9 (CH_2), 45.0 (CH_2), 121.3 (CH), 122.4 (CH), 123.0 (CH), 127.1 (CH), 129.8 (C), 145.8 (C).

65

ES 2 310 152 B2

Ejemplo 14

5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3H-indol

5 Siguiendo el procedimiento descrito, 5-bromoindole (98.0 mg, 0.5 mmol) y clorhidrato de 4-piperidinona monohidrato (84.5 mg, 0.55 mmol).

Rendimiento 76%.

10 HRMS (EI): calcd. para $C_{13}H_{14}N_2$: 198.1152; encontrado: 198.1149.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.50 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 6.16 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 8.49 (br. s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 28.3 (CH_2), 43.5 (CH_2), 45.6 (CH_2), 102.7 (CH), 110.7 (CH), 116.7 (CH), 119.6 (CH), 121.8 (CH), 124.5 (CH), 127.9 (C), 133.6 (C), 135.1 (C).
15 136.1 (C).

20

25

30

35

40

45

50

55

60

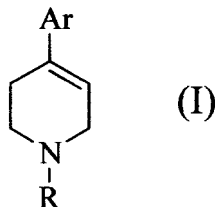
65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 4-aryl-1,2,5,6-tetrahidropiridinas de fórmula general (I)

5

10



15

donde

Ar se selecciona del grupo consistente en arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido;

20

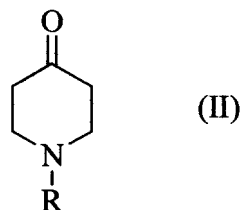
R se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heroalquilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, acilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo;

25

que comprende:

a) Hacer reaccionar una 4-piperidona de fórmula general (II) o su clorhidrato

30



35

40 donde

R se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heroalquilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, acilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo;

45

con un compuesto aromático (III) de fórmula general



50

donde

Ar se selecciona del grupo consistente en arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido;

55

X se selecciona del grupo Cl, Br, I, triflato, tosilato, mesilato, nonaflato en presencia de una sulfonilhidrazina (IV) de fórmula general



60

donde R' se selecciona del grupo arilo sustituido o no sustituido o alquilo sustituido o no sustituido

en presencia de una base y en presencia de un catalizador de paladio, en un disolvente orgánico o acuoso.

65

b) Aislar el compuesto de fórmula (I) formado.

2. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque la sulfonilhidrazina (IV) es tosilhidrazina (R'=p-tolilo).

ES 2 310 152 B2

3. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque la base se selecciona del grupo en que se encuentran los alcóxidos de metales alcalinos, tales como los tert-butóxidos de litio, sodio, potasio o cesio, los metóxidos de litio, sodio, potasio o cesio, los etóxidos de litio, sodio, potasio o cesio, los fenóxidos de metales alcalinos tales como fenóxido de litio, sodio, potasio o cesio, los hidróxidos de metales alcalinos (litio, sodio, potasio o cesio), los carbonatos de metales alcalinos (litio, sodio, potasio o cesio) y los fosfatos de metales alcalinos (litio, sodio, potasio o cesio) en presencia o en ausencia de catalizadores de transferencia de fase.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque la base es tert-butóxido de litio.
5. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador de transferencia de fase consistente en una sal de amonio cuaternaria, que se selecciona del grupo de hidróxidos de tetraalquilamonio, fluoruros de tetraalquilamonio, cloruros de tetraalquilamonio, bromuros de tetraalquilamonio e ioduros de tetraalquilamonio.
6. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque el catalizador de paladio se genera a partir de un compuesto de paladio y un ligando.
7. Procedimiento según la reivindicación 6 **caracterizado** porque el compuesto de paladio se selecciona del grupo [bis-di(benciliden)acetona]paladio (0), [tris-di(benciliden)acetona]dipaladio (0), tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (0), acetato de paladio (II) y paladio sobre carbón y puede o no contener disolvente de cristalización.
8. Procedimiento según la reivindicación 6 **caracterizado** porque el compuesto de paladio es [bis-di(benciliden)acetona]paladio (0).
9. Procedimiento según la reivindicación 6 **caracterizado** porque el ligando utilizado es una fosfina o un carbeno N-heterocíclico.
10. Procedimiento según la reivindicación 6 **caracterizado** porque el ligando utilizado es 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (X-Phos).
11. Procedimiento según la reivindicación 6 **caracterizado** porque la relación molar paladio:ligando está comprendida entre las proporciones 1:1 y 1:4.
12. Procedimiento según la reivindicación 1 donde el catalizador se emplea en una relación molar entre el 0.1% y el 10% respecto de la cantidad de 4-piperidona (II).
13. Procedimiento según la reivindicación 1 donde en la relación molar 4-piperidona (II): compuesto aromático (III): sulfonilhidrazina (IV) puede emplearse un exceso de cualquiera de los tres reactivos.
14. Procedimiento según la reivindicación 1 donde la relación molar 4-piperidona (II): compuesto aromático (III): sulfonilhidrazina (IV) es una relación 1:1:1.
15. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque la cantidad de base empleada puede ser cualquier cantidad que permita la formación del producto final.
16. Procedimiento según la reivindicación 15 **caracterizado** porque la relación base: 4-piperidona (II) está comprendida entre 2:1 y 3:1.
17. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque el disolvente empleado se selecciona del grupo formado por éteres como 1,4-dioxano y tetrahidrofurano, disolventes aromáticos como tolueno y xileno, amidas polares apróticas como dimetilformamida o N-metilpirrolidinona, alcoholes alifáticos como metanol, etanol y tert-butanol, glicoles, polioles y agua, o combinaciones de ellos.
18. Procedimiento según la reivindicación 17 **caracterizado** porque el disolvente empleado es dioxano.
19. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque la 4-piperidona (II), el compuesto aromático (III), la sulfonilhidrazina (IV), la base, el compuesto de paladio y el ligando se mezclan con el disolvente sin ningún orden específico.
20. Procedimiento según la reivindicación 19 **caracterizado** porque la mezcla de reacción resultante se mantiene a una temperatura comprendida entre 20 y 150°C por un periodo de tiempo entre 3 y 24 h.
21. Procedimiento según la reivindicación 20 **caracterizado** porque la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se diluye a un volumen al menos tres veces superior al volumen de reacción, en un disolvente que se selecciona del grupo formado por hidrocarburos como pentano o hexano, éteres como éter dietílico o tertbutil metil éter, disolventes clorados como diclorometano o cloroformo o combinaciones de ellos y se filtra a través de celita.

ES 2 310 152 B2

22. Procedimiento según la reivindicación 20 **caracterizado** porque la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se filtra a través de celita.

23. Procedimiento según la reivindicaciones 21 ó 22 **caracterizado** porque el producto (I) se obtiene por evaporación a presión reducida del disolvente del filtrado.

24. Procedimiento según la reivindicación 23 **caracterizado** porque el producto (I) se purifica por cristalización, destilación, sublimación o cromatografía de columna en gel de sílice.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 310 152

② Nº de solicitud: 200801026

③ Fecha de presentación de la solicitud: **03.04.2008**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **C07D 211/70** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	MORRILL et al., Organic Letters 2007, vol. 9, nº 8, páginas 1505-1508. American Chemical Society. "Synthesis of 4-arylpiperidines from 1-benzyl-4-piperidone: Application of the Saphiro reaction and alkenylsilane cross-coupling", todo el documento.	1-24
A	BARLUENGA et al., Angewandte Chemie Int. Ed. 2007, vol. 46, páginas 5587-5590. Willey InterScience. "N-Tosylhydrazones as reagents for cross-coupling reactions: A route to polysubstituted olefins".	1-24

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

20.06.2008

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/1