

AÑO

Expediente núm.



243380

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC,

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** invención por 20 años, en España

a favor de

SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC, de nacionalidad

francesa domiciliado en París.

calle de Jean-Goujon núm. 21

por:

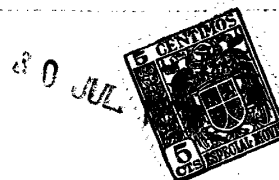
"Procedimiento de obtención de éteres de piperidil-2 arilmeta-
noles".

Nº 9234

Agente Sr. Gómez-Acebo y Modet.

PATENTE DE INVENCION
=====

SC.1560 - ETHERS DE PIPERIDYL-2
ARYLMETHANOLS - (type 8791 R.P.)



Memoria Descriptiva 243380

sobre:

"Procedimiento de obtención de éteres de piperidil-2
arilmetanoles".

Solicitante: SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC,
entidad francesa, residente en 21, Rue Jean-Goujon,
PARIS, Francia.

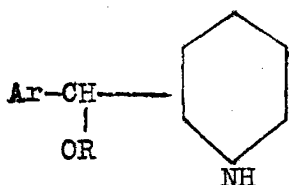
Este invento tiene por objeto nuevos éteres
de piperidil-2 aril metanol, sus sales y sus procedi-
mientos de preparación.

Estos éteres se ajustan a la fórmula general:

30

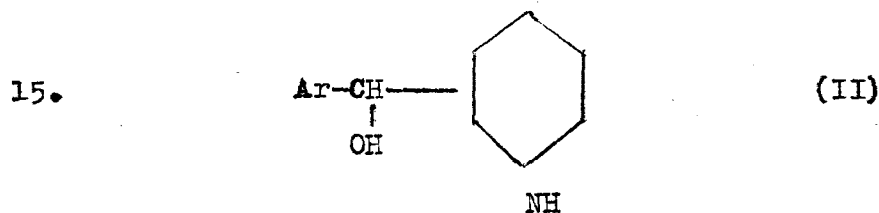


243380
(I)



5. en la que R representa un radical alcoholo o alcoholenilo inferior, y Ar un radical fenilo que lleva, a voluntad, uno o varios susbtituyentes, tales como, por ejemplo, átomos de halógenos o radicales alcoholos inferiores, alcoxilos inferiores, metilenodioxi. Por radical alcoholo o alcoxilo inferior, debe entenderse un radical que contenga de 1 a 4 átomos de carbono.
- 10.

Los piperidil-2 aril metanoles de fórmula general



20. poseen dos átomos de carbono asimétricos y pueden por tanto existir en dos formas estereoisómeras, forma A y forma B. La forma A se obtiene generalmente en cantidad preponderante, por reducción catalítica de las benzoil-2 piridinas convenientemente substituidas en el núcleo bencénico. Al tratar una u otra de las dos formas, o su mezcla, por cloruro de tionilo en frío e hidrolizar el derivado clorado así formado, por ejemplo por medio de una solución acuosa de un ácido mineral o de nitrato de plata, se obtiene una sola forma, que por convención se denomina forma B.
- 25.

30. Estas dos formas A y B del piperidil-2 fenil metanol, se distinguen igualmente por diferencias sis-



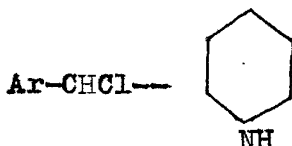
temáticas en sus espectros infra-rojos.

Este invento se refiere únicamente a los éteres de la forma B en estado de productos racémicos o de sus isómeros ópticamente activos.

5. De acuerdo con este invento, los nuevos éteres racémicos u ópticamente activos, de la forma B, pueden obtenerse por uno de los métodos siguientes, aplicados partiendo de materias primas racémicas u ópticamente activas:

10. 1ª) Eterificación, de acuerdo con los métodos clásicos, de los piperidil-2 aril metanoles forma B, que se ajustan a la fórmula general (II) en la que, eventualmente, el átomo de nitrógeno puede estar protegido por un substituyente capaz de eliminarse fácilmente al fin de la reacción, tal como un radical bencilo o acilo.

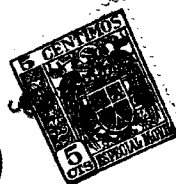
15. 2ª) Condensación de un derivado clorado de fórmula general:



en un alcohol R-OH o un derivado alcalino de este alcohol, pudiendo eventualmente estar sustituido el radical NH, provisionalmente, por un radical bencilo o acilo, fácil de eliminar.

25. Los éteres racémicos obtenidos, pueden eventualmente desdoblarse en sus isómeros ópticamente activos, por resolución directa.

30. Los éteres de fórmula (I) poseen propiedades estimulantes centrales muy interesantes que se manifiestan especialmente en el animal (rata) por una hiperactividad



motriz y por un aumento de la aptitud psíquica para realizar ciertos "pruebas".

5. A causa de estas propiedades, los éteres de la forma B son por tanto utilizables en terapéutica, para el tratamiento de los estados de fatiga y de depresión.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran de qué modo pueden aplicarse prácticamente estos distintos procedimientos:

10. EJEMPLO 1.

Se calienta con reflujo y agitación, durante 2 horas, una mezcla de 19,5 g. de fenil (bencil-1 pipiridil-2) metanol de forma B, y de 2,9 g. de amiduro de sodio, en 450 cc. de tolueno anhidro. Se deja enfriar, se introducen 20 g. de ioduro de metilo y se prosigue el calentamiento durante 2 horas. Después de enfriamiento, se extraen las bases con 50 cc. de ácido clorhídrico 0,5 N, cinco veces. Las soluciones acuosas se lavan con éter y luego se alcalinizan con sosa. Se extrae con agua el aceite amarillento formado. Los extractos étereos lavados con agua y luego secados y evaporados, dejan 12,5 g. de un aceite anaranjado que se disuelven en 200 cc. de ácido acético. Se desbencila por hidrogenación en presencia de 1,3 g. de paladio₂ al 5 % sobre negro a 80° bajo una presión de 20 kg./cm. Se filtra el catalizador, se evapora el ácido acético en vacío, se trata de nuevo por agua y se alcaliniza. Las bases desbenciladas liberadas, se extraen con cloroformo. Las soluciones clorofórmicas lavadas con agua, secadas, luego evaporadas en vacío, dejan un aceite que se tritura con 20 cc. de éter de petró



leo. Se forma un precipitado que se escurre y seca. Está constituido por 2,32 g. de fenil (piperidil-2) metanol de la forma B, o sea, por producto no-eterificado.

5. El filtrado se trata nuevamente por 30 cc. de una solución de ácido clorhídrico en éter, a 150 g/litro. El sólido precipitado se recrystaliza en una mezcla de acetato de etilo (215 cc.) y de etanol (10 cc.). Se obtienen así 2,8 g. de clorhidrato de fenil metoxi (piperidil-2) metano de forma B, que funde a 219°. Por concentración de los líquidos-madres, se recogen, además, 1,7 g. de producto que funde a 217°.

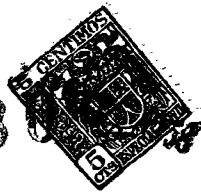
10. El fenil (bencil-1 piperidil-2) metanol de forma B utilizado como materia prima, puede obtenerse por bencilación del fenil (piperidil-2) metanol, mediante cloruro de bencilo. Funde a 91°, después de recrystalización en hexano.

EJEMPLO 2

20. Procediendo como en el ejemplo anterior, pero substituyendo el ioduro de metilo por ioduro de etilo, se obtiene el clorhidrato de fenil etoxi (piperidil-2) metano de forma B, que funde a 234°.

EJEMPLO 3

25. Se calienta con reflujo, durante 4 horas, una mezcla de 193 g. de fenil (bencil-1 piperidil-2) metanol, de forma B, que funde a 91°, y de 29,5 g. de amiduro de sodio, en 3,75 litros de benceno anhidro. Se añade poco a poco, en 30 minutos, una solución de 180 g. de paratolueno-sulfonato de etilo en 150 cc. de benceno anhidro, y se continúa la ebullición durante 3 horas. La mezcla de reacción, enfriada, se lava con agua y se extrae con áci-
- 30.



- do clorhídrico diluido a 50° (ácido 0,5N, 500 cc. en 5 veces). El clorhidrato hidratado del fenil etoxi (benzil-1 piperidil-2) metano de forma B, precipita en las soluciones de ácido diluido que sirven para la extracción. Después de filtración y secado, funde a unos 110°.
5. Se obtienen 179 g. Se libera la base mediante sosa y se la extrae con éter. Se obtienen 140 g. de un aceite incoloro que se disuelven en 1,1 litros de ácido acético puro. Se desbencila hidrogenado en un autoclave a 70° a una presión de 20 kg/cm², en presencia de 15 g. de paladio al 3,2 % de paladio sobre negro, durante 3 horas. Se filtra el catalizador, se lava 2 veces con 50 cc. de ácido acético y se evapora en vacío a una temperatura inferior a 50°. El residuo de evaporización se trata de nuevo con 500 cc. de agua destilada, alcalinizada con 250 cc. de lejía de sosa (densidad = 1,33) y se extrae mediante 1,5 litros de éter en 3 veces. Después de lavar con agua y secar, las soluciones etéreas se evaporan, y dejan un aceite que se trata de nuevo con 120 cc. de éter que contengan alrededor de 15 % de ácido clorhídrico. El precipitado obtenido, se recrystaliza en 1,7 litros de acetato de etilo que contengan 20 % de etanol. Se obtienen 74 g. de clorhidrato de fenil etoxi (piperidil-2) metano de forma B que funde a 234-235°. Concentrando los líquidos de recrystalización, se obtiene una segunda cantidad de 16 g. que funde a 231°.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 4

- Procediendo como en el ejemplo 3 pero sustituyendo el paratolueno-sulfonato de etilo por sulfato neutro de propilo normal, se obtiene clorhidrato hidratado
- 30.



del fenil (n) propoxi (bencil-1 piperidil-2) metano de forma B con un rendimiento del 84,5 %.

5. Este clorhidrato (22,4 g.) se ha desbencila do directamente a 20° en el seno del ácido acético (250 cc.) bajo una ligera sobrepresión de hidrógeno (alrededor de 10 cm. de agua) en presencia de paladio (al 3,2 %) sobre negro (8 g.). Después de filtración, evaporación del ácido acético y lavado con éter, se obtienen 15,8 g. de clorhidrato de fenil (n) propoxi (piperidil-2) metano de
10. forma B que funde a 205° y después de recristalización en la butanona, proporciona 13,2 g. de producto, que funde a 210°.

EJEMPLO 5

15. Procediendo como en el ejemplo 4, pero sustituyendo el sulfato de propilo por sulfato neutro de butilo normal, se obtiene el clorhidrato hidratado de fenil (n) butoxi (bencil-1 piperidil-2) metano con un rendimiento de 74 %. Se libera la base correspondiente (16,5g.) mediante sosa, se la extrae con éter, se seca, se evapora
20. y se desbencila el residuo de evaporación a 20° en ácido acético en presencia de paladio (al 3,2 %) sobre negro, bajo una ligera presión de hidrógeno. Se evapora el ácido acético, se trata de nuevo con agua, se alcaliniza con sosa y se extrae con éter. Después del secado, se evapora
25. el éter y se trata de nuevo al aceite amarillo residual (11,5 g.) con 200 cc. de acetato de etilo. La adición de 18 cc. de una solución al 15 % de ácido clorhídrico en éter, da lugar a la precipitación de 9,5 g. de clorhidrato de fenil (n) butoxi (piperidil-2) metano de forma B,
30. que funde a 189°.



EJEMPLO 6

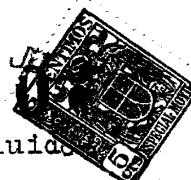
243380

- Se calienta con reflujo, durante una hora, una mezcla de 9,5 g. de fenil piperidil-2 metanol, de forma B, y de 2,4 g. de amiduro de sodio en 200 cc. de benceno anhidro. Se introduce gota a gota una solución de 12,3 g. de paratolueno-sulfonato de etilo en 30 cc. de benceno anhidro. La ebullición se continúa durante 2 horas. Se lava la mezcla de reacción enfriada, con 100 cc. de ácido clorhídrico 2N en 3 veces. Se lavan los ex
5. tractos ácidos con éter, se alcalinizan con 30 cc. de lejía de sosa (densidad = 1,33) y se extraen las bases liberadas, mediante cloroformo. Después del lavado, se
10. cado sobre carbonato de potasio y evaporación, se obtiene un residuo semicristalino que se tritura con 100 cc. de
15. éter de petróleo. Los cristales insolubles son del fenil piperidil-2 metanol de partida (4,5 g.; punto de fusión = 172°). El aceite obtenido por evaporación del filtrado (4,5 g.) se ha disuelto en 30 cc. de butanona y se ha
20. tratado de nuevo con 6 cc. de una solución al 15 % de ácido clorhídrico en éter. Se obtienen 2 g. de clorhidrato de feniletóxi (piperidil-2) metano de forma B idéntica al descrito en el ejemplo 2.

EJEMPLO 7

- Se hace hervir durante 3 horas una mezcla de
25. 11 g. de fenil (formil-1 piperidil-2) metanol de forma B (punto de fusión = 133°) y de 2,15 g. de amiduro de sodio, en 300 cc. de benceno anhidro. Se enfría y se introducen 9,4 g. de ioduro de etilo en solución de 40 cc. de benceno anhidro. Se hace hervir de nuevo durante 4 horas
30. Después de enfriamiento, se lava la mezcla de reacción,

243380



sucesivamente, con agua destilada, ácido diluido (solución de clorhídrico 0,5N), bicarbonato de sodio y finalmente otra vez con agua. Se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se obtienen 6,7 g. de fenil etoxi (formil-1 piperidil-2) metano de forma B.

5.

Se somete a reflujo durante 24 horas una solución de 1,35 g. de este fenil etoxi (formil-1 piperidil-2) metano en 50 cc. de una solución, aproximadamente al 6 %, de ácido clorhídrico en etanol absoluto, y luego se evapora éste. Se trata de nuevo el residuo de evaporación por agua, se le lava con benceno, y luego se alcaliniza con lejía de sosa (densidad = 1,33). Se extrae con éter, se seca y se evapora. El residuo obtenido (1,2 g.) se tritura con éter de petróleo. La fracción insoluble

10.

funde a unos 150° (0,14 g.). El residuo de evaporación del éter de petróleo (0,8 g.), filtrado proporciona, después de añadir una solución de ácido clorhídrico en éter, clorhidrato de fenil etoxi (piperidil-2) metano de forma B (0,9 g.) idéntico al descrito en los ejemplos 3 y 6.

15.

20.

EJEMPLO 8

Se hace hervir, durante 2 horas una mezcla de 29,6 g. de fenil (formil-1 piperidil-2) metanol de forma B (punto de fusión 133°) y de 5,9 g. de amiduro de sodio, en 500 cc. de benceno anhidro. Se añaden 19,5 g. de bromuro de alilo disueltos en 50 cc. de benceno y se continua la ebullición durante 3 horas. Se forma un precipitado blanco. Después de una noche en reposo a la temperatura ambiente, se lava la mezcla de reacción, sucesivamente, con agua, ácido clorhídrico diluido, una solución al 2 % de bicarbonato sódico y agua. Se seca sobre sulfato de

25.

30.

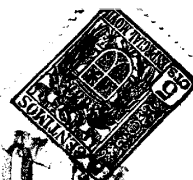


- sodio y se evapora. Se obtienen 29 g. de fenil aliloxi (formil-1 piperidil-2) metano en forma de un aceite anaranjado que se desformila por ebullición durante 24 horas en 700 cc. de una solución de ácido clorhídrico al 7 % aproximadamente (peso/volumen) en metanol anhidro.
5. Se evapora el metanol, el residuo se trata nuevamente con agua, se lava con éter y se alcaliniza la fase acuosa. Las bases liberadas se extraen con 400 cc. de éter (en 4 veces), se seca sobre carbonato de potasio y se evapora.
10. Así se obtienen 16,3 g. de fenil aliloxi (piperidil-2) metano, en forma de aceite. Para preparar el clorhidrato, se disuelve este aceite en 200 cc. de acetato de etilo y se trata con 20 cc. de una solución al 15 % de ácido clorhídrico (peso(volumen) en éter anhidro. Se precipitan 17,3 g. de clorhidrato de fenil aliloxi (piperidil-2) metano de forma B que funde a 180-181° y cuyo picrato funde a 174°.
- 15.

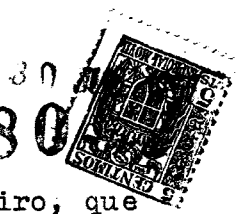
EJEMPLO 9

- Se hace hervir durante 90 minutos una mezcla de 14,5 g. de fenil (benzoil-1 piperidil-2) metanol de forma B levogiro y de 2,03 g. de amido de sodio en 500 cc. de tolueno anhidro. Se añade una solución de 10,4 g. de yoduro de etilo en 30 cc. de tolueno anhidro y se prosigue el calentamiento durante 2 horas. Después de una noche en reposo, se lava la solución toluénica, sucesivamente, con agua (200 cc.), ácido clorhídrico 2N (250 cc.) y agua. Se seca en presencia de carbonato de potasio, y se evapora el tolueno en vacío a una temperatura no superior a 50°. El residuo de evaporación es un aceite que pesa 12 g. Se le disuelve en 20 cc. de benceno y se añaden
- 20.
- 25.
- 30.

243380



- 180 cc. de éter de petróleo. Se precipitan 8,7 g. de fenil etoxi (benzoil-1 piperidil-2) metano de forma B levogiro que funde a 120-122° y tiene un poder rotativo específico $(\alpha)_D^{20} = -99,4^{\circ}$ (c = 1 cloroformo).
5. Una nueva recristalización en 50 cc. de ciclohexano da 7,53 g. de producto que funde a 122°, de poder rotativo $(\alpha)_D^{20} = -106^{\circ}$ (c = 1, cloroformo). Pueden recuperarse de los líquidos madres 1,08 g. de producto que tiene las mismas constantes. El fenil etoxi (benzoil-1 piperidil-
10. 2) metano de forma B levogiro así obtenido (8,6 g.) se ha desbencilado por 4 horas de ebullición en presencia de hidruro de litio y de aluminio (0,67 g.) en tetrahidrofurano recién destilado sobre sodio (260 cc.). Se enfría a 0° y se añade sucesivamente, con agitación, 0,67 cc. de agua destilada, 0,67 cc. de sosa 4N y 2,01 cc. de agua. Se prosigue la agitación durante 20 minutos a 0°C. Se escurre el precipitado mineral, que vuelve a tratarse con 50 cc. de tetrahidrofurano hirviente, durante 15 minutos. Se filtra de nuevo y se evaporan las soluciones tetra-
15. hidrofuránicas reunidas, a una temperatura inferior a 40° (bajo 20 mm. de mercurio). El residuo aceitoso obtenido (9 g.) se trata de nuevo con éter y se extrae con ácido clorhídrico 2N. La fase acuosa se alcaliniza, y las bases liberadas se extraen con éter. Se lava con agua,
20. se seca sobre carbonato de potasio y se evapora. El aceite residual (4,7 g.) se disuelve en acetato de etilo que contenga 10 % de etanol (60 cc.) y se transforma en clorhidrato por adición de 4,8 cc. de una solución al 15 % de ácido clorhídrico en éter anhidro.
25. Se obtienen 2,55 g. de clorhidrato de fenil
- 30.



etoxi (piperidil-2) metano de forma B levogiro, que funde a 260-265° y tiene un poder rotativo específico $(\alpha)_D^{20} = -70^\circ$ (c = 1, cloroformo).

- 5. El fenil (benzoil-1 piperidil-2) metanol de forma B levogiro que sirve de materia prima, se ha preparado por acción sobre el fenil piperidil-2 metanol de la misma configuración de un peso igual de cloruro de benzoilo puro en el seno de una mezcla de potasa semi-normal y de éter. Funde a 170° y tiene un poder rotativo específico $(\alpha)_D^{20} = -108^\circ$ (c = 1, cloroformo).


EJEMPLO 10

- 15. El clorhidrato de fenil etoxi (piperidil-2) metano de forma B dextrogiro que funde a 260-265° y tiene un poder rotativo específico $(\alpha)_D^{20} = +70^\circ$ (c = 1, cloroformo) puede prepararse como su antípoda por desbencilación del fenil etoxi (benzoil-1 piperidil-2) metano de forma B dextrogiro que funde a 122° y tiene un poder rotativo específico $(\alpha)_D^{20} = +102^\circ$ (c = 1, cloroformo) obtenido a su vez partiendo del fenil (benzoil-1 piperidil-2) metanol de la misma configuración, punto de fusión = 170°; $(\alpha)_D^{20} = +108^\circ$ (c = 1, cloroformo).

EJEMPLO 11

- 25. Sé calienta a ebullición, durante 2 horas, una solución de 3 g. de clorhidrato de p-metoxifenil (piperidil-2) clorometano, de forma B y punto de fusión = 206 - 208° en 150 cc. de etanol; a continuación se evapora el etanol, se tritura el residuo con éter y se obtienen 3 g. de clorhidrato de p-metoxifenil etoxi
- 30. (piperidil-2') metano, forma B, que recristalizado en

243380



la metiletilcetona o la acetona, funde a 237°.

En este ejemplo y los siguientes, los derivados clorados que sirven de materia prima, se obtienen por acción del cloruro de tionilo sobre los alcoholes correspondientes.

5.

EJEMPLO 12

Se calienta a ebullición, durante 2 horas, una solución de 8,8 g. de clorhidrato de (metilenodioxi-3', 4' fenil) cloro (piperidil-2) metano, forma B, de punto de fusión = 160,5° - 161,5° en 50 cc. de etanol; se observa la formación de un sólido blanco; por filtración se obtienen 7 g. de clorhidrato de (metilenodioxi-3', 4' fenil) etoxi (piperidil-2) metano de forma B que, recristalizado en el isopropanol, funde a 260°.

10.

15.

EJEMPLO 13

Procediendo del mismo modo que en el ejemplo 12, pero en isopropanol, partiendo de 2 g. de clorhidrato de (metilenodioxi-3', 4' fenil)-piperidil-2)-cloro metano, forma B, de punto de fusión 160,5°-161,5°, se obtienen 1,8 g. de clorhidrato de (metilenodioxi-3', 4' fenil) isopropiloxi (piperidol-2) metano, de forma B que, rescrystalizado en el etanol, funde a 303-305°.

20.

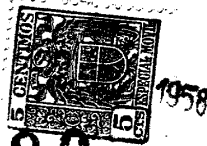
25.

EJEMPLO 14

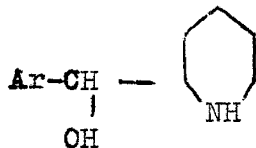
Se calienta a ebullición, durante 2 horas, una solución de 6,5 g. de clorhidrato de p-etoxifenil (piperidil-2) cloro metano, forma B, de punto de fusión = 168 -169° en 50 cc. de etanol. Después de concentración y adición de éter, se obtienen 6 g. de clorhidrato de p-etoxi fenil etoxi (piperidil-2) metano de forma B que, recristalizado en la mezcla isopropanol/éter isopropil

30.

243380



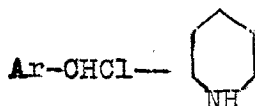
les forma B que se ajustan a la fórmula general:



5. en la que, eventualmente, el átomo de nitrógeno puede estar protegido por un sustituyente capaz de eliminarse fácilmente, tal como un radical bencilo o acilo.

3^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado porque se condensa un derivado clorado de fórmula general:

10.



en un alcohol R-OH o un derivado alcalino de este alcohol, pudiendo eventualmente bloquearse el átomo de nitrógeno, provisionalmente, por un radical bencilo o acilo.

15.

4^a.- Procedimiento de obtención de éteres de piperidil-2 arilmetanoles; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de quince hojas, escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid,

30 JUL 1958

SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC

J. GOMEZ LOPEZ Y MODEI