

ANO 1.958

Expediente núm.



243989

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

**PATENTE DE INVENCIÓN**

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

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

a favor de

SINSA Société Anonyme, de nacionalidad

Suiza domiciliado en CHAMBELEN (Suiza)

calle de Hochstrasse núm. 209.

por:

"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados

de la piperidina y de sus sales"

Nº 9448

Agente Sr. Fernando Candelas.

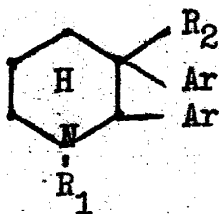


243969

MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención a nombre de:  
CILAG Société Anonyme, de nacionalidad  
suiza, domiciliada en SCHAFFHOUSE, Hoch-  
strasse, 209, (Suiza); por: "PROCEDIMIEN  
TO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS  
DE LA PIPERIDINA Y DE SUS SALES".

...oo000oo...

El presente invento se refiere a un procedimiento  
para la obtención de nuevos derivados de la piperidina de la  
fórmula general



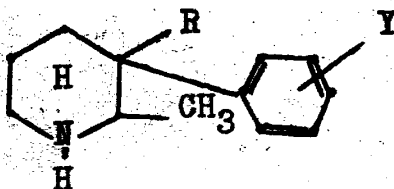


243969

en que Ar representa radicales arílicos, especialmente radicales fenílicos, que pueden también contener radicales hidroxí, átomos de cloro o de bromo o radicales alquilo o alcoxi que presenten en conjunto no más de 4 átomos C y en la que R<sub>1</sub> representa hidrógeno o un radical alifático o aralifático con no más de 8 átomos de C, o un radical acilo, y R<sub>2</sub> representa hidrógeno o un radical alquílico con no más de 4 átomos C.

15 Se ha descubierto que las 2,3-diaril-piperidinas al principio definidas presentan acción neuroplégica, acción sedativa, analgésica y particularmente una fuerte acción histaminantagónica.

20 Se han preparado ya por E.M. Schultz piperidinas de la fórmula



(véase patente americana nº 2,636,881). En esta fórmula R representa hidrógeno, un radical alifático, aromático o aralifático e Y hidrógeno, un alquilo inferior, halógeno o alcoxi. Estas combinaciones no presentan propiedades antihistamínicas.

30 Tampoco las 4,5-difenil-piperidinas y 3,4-difenil-piperidinas descritas por C.F Koelsch en J.Am.Chem.Soc. 65, p.2093-2095 (1943) pueden suprimir la acción de la histamina.





243969

Según el procedimiento puede por ejemplo procesarse de modo que se haga actuar un medio reductor sobre un nitrilo del ácido 4,5-diaril-5-oxi-pentanóico (fórmula III):

60 X = -CN, Y =  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array}$  - Ar). Como medios reductores se prestan por ejemplo los catalizadores de acción suave e hidrógeno, por ejemplo níquel Raney, cobre Raney y particularmente catalizadores Raney de cobalto o catalizadores Raney de óxido de cromo y cobre e hidrógeno. Los nitrilos del ácido 4,5-diaril-

65 5-oxo-pentanóico, empleados como materiales de partida, pueden obtenerse fácilmente de las correspondientes desoxibenzoínas y nitrilo acrílico (el método véase en J.Chem.Soc.1956., p.960 ss.). De este modo pueden transformarse: el nitrilo del ácido 4,5-difenil-5-oxo-pentanóico, nitrilo del ácido 4-(4'-metoxifenil)-5-fenil-5-oxo-pentanóico, el nitrilo del ácido

70 4,5-bis-(3'-metoxifenil)-5-oxo-pentanóico, el nitrilo del ácido 4-(4'-clorofenil)-5-fenil-5-oxo-pentanóico, el nitrilo del ácido 4,5-bis(4'-metilfenil)-5-oxo-pentanóico, el nitrilo del ácido 4,5-difenil-4-metil-5-oxo-pentanóico, el nitrilo del

75 ácido 4,5-difenil-4-etil-5-oxo-pentanóico, el nitrilo del ácido 4,5-difenil-4-propil-5-oxo-pentanóico, etc. en las correspondientes 2,3-difenil-piperidina, 2-fenil-3-(4'-metoxifenil)-piperidina, 2,3-bis-(3'-metoxifenil)-piperidina, 2-fenil-3-(4'-clorofenil)-piperidina, 2,3-bis-(4'-metil-fenil-

80 piperidina, etc.

Otro procedimiento posible de obtener las piperidinas en cuestión consiste en reducir un 4,5-diaril-5-oxo-pentanal (III: X = -CHO, Y =  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array}$  - Ar) con amoniaco o una



243969 5

85 amina alifática o aralifática, originándose con buen rendimiento las 2,3-diaril-piperidinas.

Tambien puede realizarse la reacción de modo que se haga reaccionar un 4,5-diaril-5-oxo-1-pentanal con hidroxilamina y sometiendo la monoxima o dioxima a la reducción catalítica.

90 Tambien es posible hacer reaccionar una desoxibenzoína con un éster reaccionable de un 1-aroxi-3-propanol y saponificar el 1-aroxi-4,5-diaril-5-oxo-pentano, convertir el grupo oxo en el grupo oximino y reducir este último en el grupo amino, halogenar el grupo nitroxi en posición  
95 1 y cerrar de este modo el anillo.

El procedimiento al principio explicado puede tambien variarse formando por métodos conocidos una 2,3-diaril-6-piperidona y reduciendo ésta con reductores usuales para estos casos, por ejemplo catalizadores de óxido de cromo y  
100 cobre, e hidrógeno,  $\text{LiAlH}_4$  o metales alcalinos y alcohol, en la correspondiente piperidina.

Las 2,3-diaril-6-piperidonas utilizables con materiales de partida pueden prepararse fácilmente del siguiente modo: se condensa una desoxibenzoína con un éster del  
105 ácido acrílico en presencia de un alcoholato alcalino y el éster originado del ácido 4,5-diaril-5-oxo-pentanóico-(1) se hace reaccionar con hidroxilamina, se reduce el producto 5-oximino originado y con auxilio de alcoholatos alcalinos o de otros medios de acción alcalina se cierra el anillo  
110 para la piperidona.

243969



También por métodos conocidos se puede obtener un 4,5-diaril-1,5-diamino-pentano y ciclizar éste por ejemplo en disolución ácida.

Si se quiere, se puede, como ya se ha indicado  
115 sustituir todavía una 2,3-diaril-piperidina así obtenida en posición 1. Se llega a sustancias muy activas cuando en la posición 1 se introducen por ejemplo radicales alifáticos, como un metilo, etilo, propilo o alilo. Se obtienen analgésicos eficaces cuando por ejemplo en lugar del radical alquilo, se introduce un radical aralquilo, por ejemplo el radical benzilo, el radical benzidrilo, el fenetilo o el radical 4-amino-fenetilo. Se llega a psicotrópica de acción  
120 muy buena cuando se introduce de modo conocido en un procedimiento de una o varias fases en posición 1 de la 2,3-diaril-piperidinas un radical aminoalquilo. Se hace reaccionar por ejemplo la 2,3-difenil-piperidina con cloruro de dimetilaminoetilo, cloruro de dietilamino etilo, cloruro de pirrolidinoetilo, cloruro de dimetilaminopropilo, cloruro de dietilaminoetilo, cloruro de pirrolidino-propilo,  
125 cloruro de piperidino-propilo, cloruro de 1-metil- o 1-etil-piperacinil-etilo, 1-metil-4-bromo-piperidina, 1-metil-3-bromometil-piperidina, 1-metil-3-bromometil-pirrolidina, llegando así a sustancias cuyas sales se disuelven en agua con reacción prácticamente neutra.

135 La introducción de un radical aminoalquilo puede realizarse, como ya se ha indicado, en un proceso de una o varias fases. Se puede por ejemplo también hacer reaccionar



243969

una 2,3-diaril-piperidina con una amida del ácido halogeno-  
parafinacarboxílico que esté sustituida en el grupo amido  
140 una o dos veces por radicales alquilo y reducir la 1-carba-  
mido-alquil-piperidina de modo conocido, por ejemplo con  
auxilio de  $\text{LiAlH}_4$ .

También se logra hacer reaccionar una 2,3-diaril-  
piperidina, con nitrilo del ácido acrílico, reducir la 1-  
145 cianoetil-2,3-diaril-piperidina originada en una 1-(3' amino-  
propil)-2,3-diaril-piperidina y sustituir el grupo amino una  
o dos veces por ejemplo con auxilio de halógenuros alquílicos  
o de sulfatos alquílicos o tambien aldehidos y medios reduc-  
tores.

La introducción de un radical alquilo o aralquilo  
puede realizarse, como ya se ha dicho, con auxilio de éste-  
res reactivos de alcoholes alifáticos o aralifáticos. Pero  
se consigue tambien con auxilio de aldehidos alifáticos o  
aralifáticos y ácido fórmico o de cualquier otro medio re-  
155 ductor utilizable para el presente caso. Si por ejemplo se  
hace reaccionar una 2,3-diaril-piperidina con bromuro de  
p-nitrobenzilo o tambien con bromuro de p-aminofenetilo o  
bromuro de p-nitrofenetilo y en último caso se reduce en el  
grupo amino el grupo nitro existente en posición 4', enton-  
160 ces se obtienen analgésicos activísimos. Estos pueden obte-  
nerse tambien haciendo reaccionar una 2,3-diaril-piperidina  
con p-nitrobenzaldehido o con p-nitro-fenacetaldehido y áci-  
do fórmico, y convirtiendo mediante reducción las nitrocom-  
binaciones originadas convenientemente sustituidas en las



243969

165 aminocombinaciones perseguidas.

La introducción de un radical alquilo o aralquilo puede también efectuarse por el camino indirecto de combinaciones de alcanilo o aralcanilo. Por ejemplo puede introducirse en posición 1 de una 2,3-diaril-piperidina un radical acílico alifático o aralifático y convertir las 1-acil-combinaciones así obtenidas en las 1-alquil- o 1-aralquil-2,3-diaril-piperidinas con reductores adecuados.

170

Como arriba ya se ha dicho, el radical R puede consistir en un grupo acilo. El grupo acilo contiene preferentemente radicales generadores de sal, por ejemplo grupos amino, Haciendo reaccionar 2,3-diaril-piperidinas con ácido dimetilamino-acético, ácido dietilamino-acético, ácido pirrolidino-acético, ácido dimetilamino-propiónico, ácido dietilamino-propiónico, ácido pirrolidino-propiónico, ácido nicotínico, ácido N-metil-nipecotínico, ácido N-metil-pipecolínico o ácido N-metil-pirrolidincarbóxico o con sus cloruros o anhídridos, se obtienen, aminoacil-2,3-diaril-piperidinas cuyas sales se disuelven muy bien en agua.

175

180

Un radical aminoacilo alifático puede, según el estado de la técnica, introducirse en un proceso de dos fases. Se puede por ejemplo hacer reaccionar una 2,3-diaril-piperidina con un cloruro de un ácido halogeno-parafinacarbóxico, un anhídrido o un éster del mismo y hacer actuar sobre el derivado 1-halogenacílico originado una base primaria o secundaria. En lugar de un derivado de ácido halogeno-parafinacarbóxico puede también emplearse cualquier

185

190



243969

E. S. S.

195 derivado de dicho ácido sustituido de otro modo, por ejemplo un derivado del ácido ceto- o aldehidoparafina-carboxílico, pudiéndose entonces transformar en 1-(aminoacil)-piperidina la 1-(cetoacil)- o 1-(aldéhidacil)-piperidina originada, mediante reacción con aminas primarias o secundarias y medios reductores.

200 Las piperidinas así obtenidas de la fórmula F pueden, si se quiere, convertirse en sus sales ácidas y dando el caso también en sus sales cuaternarias. Para formar sales ácidas se prestan los ácidos inorgánicos, por ejemplo el sulfúrico, el clorhídrico, fosfórico entre otros o también ácidos orgánicos como por ejemplo el glicólico, cítrico, maleínico, fumárico, tartárico, salicílico, metileno-bis-salicílico, el p-amino-salicílico, el metanosulfónico, el etano-bisulfónico, el etiónico, etc.

205 Para la conversión en sales cuaternarias pueden emplearse halogenuros alquílicos o halogenuros alquilénicos, ésteres del ácido alcano-sulfónico o sulfatos alquílicos, etc.

Ejemplo 1

210 36 g de nitrilo del ácido 4,5-difenil-5-oxo-pentanoico-(1) se agitan durante 3 horas a 80° C bajo 80 at de presión del hidrógeno en 360 cc de etanol absoluto en presencia de níquel Raney desactivado. Después de reposar durante la noche, se separa por aspiración el catalizador, se trata con carbón el filtrado, se filtra y luego se concentra al vacío. El residuo se agita con 100 cc de ácido acético 2n

215



243969

220 y éter, se separa la disolución acuosa y la disolución  
etérea se extrae nuevamente con ácido acético 2n. Las di-  
soluciones acuosas ácidas reunidas se alcalinizan después  
de lavar con éter y el aceite separado se recoge en éter  
y éste se evapora después de secado. Destilado el residuo  
a vacío elevado dá un aceite que bajo 0,03 mm hierve a  
120-127° C, el cual después de breve tiempo se solidifica  
en cristales. Estos recristalizados en etanol a 75% funden  
225 a 75-80° C y constituyen la 2,3-difenil-piperidina. La nue-  
va combinación se disuelve fácilmente en benzol, éter, ace-  
tona y éter de petróleo y poco en agua. Con auxilio de ácido  
clorhídrico etéreo puede obtenerse de la base el hidroclo-  
ruro que funde a 218° C. Este se disuelve bien en frío en  
230 etanol y cloroformo, pero poco en éter y éter de petróleo.  
Del mismo modo puede obtenerse el fumarato y el citrato.

El metanosulfonato se obtiene haciendo reaccionar  
2,3-difenil-piperidina con ácido metanosulfónico.

235 De igual modo que se ha descrito, del nitrilo del  
ácido 4-fenil-5-(3'-metilfenil)-5-oxo-pentanóico-(1), redu-  
ciendo con cobalto Raney en etanol bajo 100 at de presión  
del hidrógeno a 80-90° C, se obtiene la 2-(3'-metilfenil)-  
3-fenil-piperidina, que bajo 0,03 mm hierve a 128-131° C.

240 Si en lugar del nitrilo del ácido 4,5-difenil-5-  
oxo-pentanóico, se hidrogena el nitrilo del ácido 4-etil-  
4,5-difenil-5-oxo-pentanóico-(1) con auxilio de níquel Ra-  
ney o cobalto Raney en etanol o metanol bajo 80-100 at de  
presión del hidrógeno, entonces se obtiene la 2,3-difenil-  
3-etil-piperidina. Esta bajo 0,02 mm hierve a 116-120° C.



243969

Ejemplo 2

245 Haciendo reaccionar la 2,3-difenil-piperidina obtenida según el ejemplo 1, con formaldehído y ácido fórmico según el método de Clarke-Eschweiler, se obtiene la 1-metil-2,3-difenil-piperidina. Su hidrocioruro funde imprecisamente a 169-175°C. Se disuelve fácilmente en agua, etanol y cloroformo y poco en benzol y éter.

250 Esta sustancia se obtiene también calentando 15,2 g de 2,3-difenil-piperidina con 7,7 g de diformiato de etileno-glicol durante 8 horas en el baño de aceite a 135-140°C, separando por destilación el medio formilizador en exceso y tratanto con éter el residuo obtenido. La 1-formil-2,3-difenil-piperidina separada cristalina se recristaliza en etanol al 50% y funde a 115-117°C. El rendimiento es de 14,6 g.

255 Si 14,4 g de esta combinación formilica se reducen en 40 cc de dioxano absoluto con auxilio de 4,3 g  $\text{LiAlH}_4$  en 40 cc de dioxano, entonces se obtiene la 1-metil-2,3-difenil piperidina que bajo 0,02 mm pasa a 107-110°C. Si se hace reaccionar 2,3-difenil-3-etil-piperidina con formaldehído y ácido fórmico, entonces se obtiene la 1-metil-2,3-3-etil-piperidina que bajo 0,02 mm hierve a 106-108°C.

265 Por reacción de 2,3-difenil-3-etil-piperidina con cloruro de cloracetilo en acetona en presencia de acetato potásico se obtiene la 1-cloro-acetil-2,3-difenil-3-etil-piperidina. Si ésta se hace reaccionar con dimetilamina, dietilamina, pirrolidina o piperidina, entonces se obtienen las correspondientes 1-dimetilamino-, 1-dietilamino-, 1-pirrolidino, 1-piperidino-acetil-2,3-difenil-3-etil-piperidinas.

270

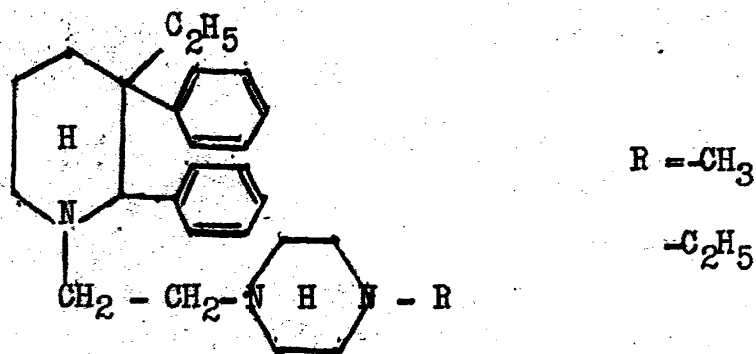
243969



15 SER.

Estas son aceites incoloros solubles en ácidos diluidos que pueden destilarse a vacío elevado. Por reducción de éstas 1-aminoacil-piperidinas con  $\text{LiAlH}_4$  en tetrahydrofurano se obtienen las correspondientes 1-dimetil-aminoetil-, 275 1-dietilaminoetil-, 1-pirrolidinoetil-, 1-piperidinoetil- 2,3-difenil-3-etil-piperidinas. Si se hace reaccionar la 1-cloracetil-2,3-difenil-3-etil-piperidina con 1-metil- o 1-etil-piperacina, entonces se obtienen las correspondientes piperacinilacetil-piperidinas.

280 Estas con auxilio de  $\text{LiAlH}_4$  en éter o mejor en tetrahydrofurano pueden reducirse, con lo que se obtienen las piperidino-combinaciones de la fórmula



285 Estas nuevas 1-(N-alkil-piperacinil-N'-etil)-2,3-difenil-3-etil-piperidinas, además de una buena acción antihistáminica, presentan también una pronunciada acción neuroplégica. Forman trihidrocloruros bien solubles en agua.

Ejemplo 3

290 Si se hacen reaccionar 11 g de 2,3-difenil-piperidina en 50 cc de toluol con 6,2 g de acetanhídrido, entonces



243969

se obtienen 10- 11 g de 1-acetil-2,3-difenil-piperidina. Esta funde a 81-83°C.

295 10 g de la combinación acetilica así obtenida se tratan en una mezcla de 30 cc de dioxano y 10 cc de tetra-  
hidrofurano absoluto con 3,1 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 35 cc de dioxano a 0-5°C. Se descompone con agua y lejía de sosa cáustica la disolución de reacción y se extrae con éter el aceite separado. Después de secado y evaporado el éter, se fracciona el residuo a vacío elevado. Se obtienen 9 g de la 1-etil-2,3-  
300 difenil-piperidina que bajo 0,025 mm hierve a 96-97°C. El hidrocloruro de la base puede obtenerse con ácido clorhídrico etéreo y funde a 193°C.

#### Ejemplo 4

305 60 g de p-metoxi-desoxi-benzoina se calientan con 2,5 g de metilato de sodio en 100 cc de dioxano absoluto turbonando a 55°C. A esta disolución se incorpora a gotas agitando en el espacio de 65 minutos una disolución de 13,7 g de nitrilo del ácido acrílico en 40 cc de dioxano absoluto. Se turboniza durante 24 horas a 20°C y luego se agrega una disolución de 4 cc de ácido acético cristalizabile en 35 cc de  
310 agua. Después se concentra por evaporación y el residuo se disuelve en benzol. Se seca la disolución benzoica, se concentra el conjunto por evaporación y el residuo se disuelve en 120 cc de metanol. Al enfriar precipita en agujas incoloras el nitrilo del ácido 5-(4'-metoxifenil)-4-fenil-5-oxo-pentanoico que funde a 87-89°C. El rendimiento es de 63 g, esto es,  
315



2 43 96 9

65 SEP

87% del teórico.

61 g del nitrilo así obtenido del ácido pentanoí-  
co se agitan en 550 cc de etanol absoluto con níquel Raney  
bajo 100 at de presión del hidrógeno. Durante 5 horas se  
320 mantiene a 80°C, luego se enfría y el catalizador se separa  
por aspiración. La disolución etanólica se concentra al va-  
cío, se trata con ácido acético 2n, y con éter se separan  
las porciones poco insolubles. La disolución acética se al-  
caliniza y el aceite que se separa se destila a vacío ele-  
325 vado. Se obtienen 47-50 g de la 2-(4'-metoxifenil)-3-fe-  
nil-piperidina que bajo 0,03 mm hierve 158-163°C. Después  
de algún tiempo cristaliza la base y puede recristalizarse  
en etanol a 75%. Así purificada funde a 136-137°C.

El hidrocloreuro de la base funde a 233-235°C. Se  
330 disuelve fácilmente en agua y etanol caliente y poco en éter  
y benzol.

En iguales condiciones de reducción se ha obtenido  
una 2-(4'-metoxifenil)-3-fenil-piperidina estereoisómera. Es-  
ta funde a 68-70°C y su hidrocloreuro a 170-173°C.

335 De igual modo, reduciendo en nitrilo del ácido 5-(4'-  
clorofenil)-4-fenil-5-oxo-pentanoico-(1) con cobalto Raney  
en etanol bajo 80 at de hidrógeno a 50-60°C, se obtiene la  
2-(4'-clorofenil)-3-fenil-piperidina que bajo 0,02 mm hierve  
a 140-145°C. [Es conveniente realizar la reducción con auxi-  
340 lio de cobalto Raney, pues reduciendo con níquel Raney se  
presenta una dehalogenación parcial]. Esta con auxilio de  
anhídrido del ácido acético puede convertirse en el derivado



243969

345 1-acetílico; si el último se reduce con auxilio de  $\text{LiAlH}_4$  en tetrahidrofurano entonces se obtiene la 1-etil-2-(4'-clorofenil)-3-fenil-piperidina que bajo 0,01 mm hierve a 132-135°C.

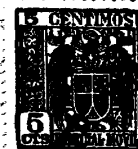
350 Si se hace reaccionar 2-(4'-clorofenil)-3-fenil-piperidina con cloruro del ácido metoxiacético en presencia de acetato sódico en acetona acuosa, entonces se obtiene la 1-(metoxiacetil)-2-(4'-clorofenil)-3-fenil-piperidina, que por reducción con  $\text{LiAlH}_4$  dá 1-metoxietil-2-(4'-clorofenil)-3-fenil-piperidina.

#### Ejemplo 5

355 11,4 g de 2-(4'-metoxifenil)-3-fenil-piperidina se calientan durante 8 horas en el baño de aceite a 130-140°C, con 5,2 g de diformiato de etileno-glicol. Luego se elimina lo más completamente posible el disolvente o el medio formilizador al vacío a 140°C y el residuo se revuelve con éter. Se deja reposar el conjunto durante unos días, se separan por aspiración los cristales formados y se recristalizan en 360 etanol diluido. Así se obtienen 11,1 g de 1-formil-2-(4'-metoxifenil)-3-fenil-piperidina con punto de fusión 115-118°C.

365 11 g de la combinación formílica así obtenida se reducen a las temperaturas del local con 3,2 g de  $\text{LiAlH}_4$  en dioxano. Después de la elaboración como se ha descrito en el ejemplo 3, se obtienen 9,9 g de 1-metil-2-(4'-metoxifenil)-3-fenil-piperidina, que bajo 0,02 mm hierve a 127-133°C.

Con auxilio de ácido clorhídrico etéreo puede



243969

obtenerse de la base el hidrocioruro que funde a 220-223°C con descomposición.

Ejemplo 6

370

De 52 g de m<sup>s</sup>-metil-desoxi-benzoina y 13,4 g de nitrilo del ácido acrílico se obtiene de modo conocido el nitrilo hasta hoy no descrito del ácido 5-fenil-4-metil-4-fenil-5-oxo-pentanóico. Si se hidrogenan 32 g de este nitrilo en 330 cc de etanol absoluto con auxilio de níquel Raney bajo 70 at, entonces, después de la elaboración, se obtienen 23-25 g de la 2-fenil-3-metil-3-fenil-piperidina que bajo 0,02 mm hierve a 108-115°C. El hidrocioruro de la base funde imprecisamente entre 170 y 200°C con descomposición.

375

Si se hidrogenan 10 g del nitrilo del ácido 5-fenil-4-metil-4-fenil-5-oxo-pentanóico en 100 cc de etanol con auxilio de cobalto Raney bajo 80 at de presión del hidrógeno a 82-85°C, entonces después de la elaboración se obtienen 9,2 g de 2-fenil-3-metil-3-fenil-piperidina.

380

Si se hidrogena nitrilo del ácido 5-fenil-4-metoxietil-4-fenil-5-oxo-pentanóico con cobalto Raney en etanol bajo 80 at de presión del hidrógeno a 82-85°C, entonces después de la elaboración se obtiene la 2,3-difenil-3-metoxietil-piperidina que bajo 0,015 mm hierve a 115-120°C.

385

La 2,3-difenil-3-metoxietil-piperidina así obtenida puede con auxilio de yoduro de etilo convertirse en la 1-etil-2,3-difenil-3-metoxietil-piperidina.

390



2 4 3 9 6 9

Ejemplo 7

De 12 g de 2,3-difenil-3-metil-piperidina se obtienen 8,9 g de la formilcombinación que funde a 131-133°C. Si ésta se reduce de modo conocido con  $\text{LiAlH}_4$ , entonces se obtiene la 1-metil-2,3-difenil-3-metil-piperidina que bajo 0,02 mm hierve a 101-105°C. El hidrocloreto de esta piperidina funde a 237-240°C con descomposición. Puede obtenerse en éter con auxilio de ácido clorhídrico etéreo. El tartrato y el citrato pueden obtenerse en etanol y precipitarse con acetona.

Ejemplo 8

15 g de 2,3-difenil-piperidina se turbonizan en 130 cc de benzol absoluto con 8,7 de carbonato potásico anhidro a 80°C. A éste se incorporan a gotas agitando constantemente 8,4 g de bromuro de alilo en 20 cc de benzol absoluto en el espacio de 1 hora. Se sigue luego agitando durante otras 5 horas a 80°C, después de enfriar se trata con 200 cc de agua y se separa la disolución benzólica. Esta se seca sobre carbonato potásico y luego se concentra. El residuo se destila a vacío elevado, con lo que pasa la 1-alil-2,3-difenil-piperidina bajo 0,03 mm a 120-125°C. Se obtienen 14,3 g de la base. El hidrocloreto de la 1-alil-2,3-difenil-piperidina puede obtenerse en éter con auxilio de ácido clorhídrico etéreo. Después de recrystalizar en etanol/éter absoluto funde la sal a 171-173°C.

De igual modo se obtiene la 1-metoxietil-2,3-difenil-piperidina calentando 20 g de 2,3-difenil-piperidina



243969 5 SEP

420 en 150 cc de benzol con 9 g de bromuro de metoxietilo en presencia de 12 g de carbonato potásico anhidro durante 6 horas a ebullición. La nueva piperidina funde bajo 0,02 mm a 115-120°C.

Si se hace reaccionar del modo arriba indicado la 2,3-difenil-piperidina con cloruro metilmercaptoetilico entonces se obtiene la 1-metil-mercaptoetil-2,3-difenil-piperidina.

Ejemplo 9

425 19,3 g de 2-(4'-metoxifenil)-3-fenil-piperidina se calientan a ebullición durante una hora en 75 cc de benzol absoluto con 10 g de anhídrido del ácido acético. El exceso de este anhídrido se elimina por destilación al vacío y el residuo se trata con 35 cc de éter. Se obtienen  
430 21,5 g de 1-acetil-2-(4'-metoxifenil)-3-fenil-piperidina. Esta puede recristalizarse en etanol al 50% y funde a 104-106°C.

435 19,5 g de la combinación acetilica así obtenida se reducen del modo conocido en 60 cc de dioxano absoluto y 20 cc de tetrahidrofurano con 5,3 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 50 cc de dioxano. Después de la elaboración como se ha descrito en los ejemplos anteriores, se obtienen 16,8 g de 1-etil-2-(4'-metoxifenil)-3-fenil-piperidina que bajo 0,04 mm destila a  
440 138-140°C. Después de algún tiempo cristaliza la base y entonces funde a 80-82°C. El hidrocloreuro de la base se prepara del modo usual en éter absoluto y funde a 195-197°C.



243969

Ejemplo 10

Del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 8, de 16,9 g de 2-(4'-metoxifenil)-3-fenil-piperidina y 8,4 g de bromuro de alilo en presencia de 8,7 g de carbonato potásico anhidro se obtiene la 1-alil-2-(4'-metoxifenil)-3-fenil-piperidina que bajo 0,04 mm hierve a 148-151°C. El hidrocloreto de la base puede obtenerse en disolución etérea y recristalizarse en una mezcla de acetona/etanol/eter. Funde a 197-198°C.

Ejemplo 11

40 g de 1-fenil-2-(3',4'-dimetoxifenil)-2-oxo-etano se tratan en 70 cc de dioxano con 1,2 g de metilato sólido. Turbonando se hace llegar a gotas 8,1 g de nitrilo del ácido acrílico en 20 cc de dioxano absoluto. La temperatura sube espontáneamente a 40°C. Después de 24 horas se agregan 2 cc de ácido acético cristalizabile y luego 25 cc de agua, se agita bien y después se evapora al vacío. El residuo se disuelve en benzol y se lava una vez con disolución diluida de carbonato sódico. Después de secar sobre sulfato sódico, se separa el benzol por destilación. El residuo es el nitrilo del ácido 4-fenil-5-(3',4'-dimetoxifenil)-5-oxo-pentanóico.

17 g de este nitrilo se tratan en 150 cc de etanol absoluto con algunas pizcas cogidas en la espátula de cobalto Raney y el conjunto se agita durante cinco y media horas a 85-87°C bajo 80 at de presión del hidrógeno. Después



243969

de enfriar se separa por aspiración el catalizador, la disolución se concentra al vacío y el residuo se agita bien con ácido acético y éter. Se separa la disolución etérea y la disolución ácida acuosa se alcaliniza con disolución  
470 concentrada de carbonato potásico. Se recoge en éter el aceite separado, después de secar se evapora el éter y el residuo se destila a vacío elevado. Así se obtienen 11-12 g de la 2-(3',4'-dimetoxifenil)-3-fenil-piperidina que bajo 0,08 mm hierve a 170-173°C.

475 De igual modo al descrito en el ejemplo 11, del nitrilo del ácido 5-fenil-4-(3'-metoxifenil)-5-oxo-pentanóico se obtiene la 2-fenil-3-(3'-metoxifenil)-piperidina.

Si se hidrogena del modo usual con cobalto Raney el nitrilo del ácido 5-fenil-4-(4'-metoxifenil)-5-oxo-pentanóico, se obtiene la 2-fenil-3-(4'-metoxifenil)-piperidina.  
480

Reduciendo con níquel Raney bajo 100 at de hidrógeno a 80-90°C el nitrilo del ácido 4-fenil-5-(4'-benziloxifenil)-5-oxo-pentanóico, se obtiene, con cierre simultáneo del anillo y benzilación, la 2-(4'-hidroxifenil)-3-fenil-  
485 piperidina. Esta puede destilarse a vacío elevado y así purificada se solidifica en cristales incoloros.

Si con níquel Raney bajo 100 at de presión del hidrógeno se hidrogena el nitrilo del ácido 4-fenil-5-(3'-benzil-oxifenil)-5-oxo pentanóico, entonces se obtiene la  
490 2-(3'-hidroxifenil)-3-fenil-piperidina.

Reduciendo con níquel Raney en metanol o etanol el nitrilo del ácido 4-(4'-benziloxifenil)-5-fenil-5-oxo-pentanóico, se obtiene la 2-fenil-3-(4'-hidroxifenil)-piperidina.



2 43 96 9

495 Como se ha descrito en el ejemplo 11, hidrogenando con níquel o cobalto Raney se obtiene también:

- a) de nitrilo del ácido 5-(4'-metoxifenil)-4-metoxietil-4-fenil-5-oxo-pentanóico: La 2-(4'-metoxifenil)-3-fenil-3-metoxietil-piperidina;
- 500 b) del nitrilo del ácido 5-fenil-4-(4'-metoxifenil)-4-metoxietil-5-oxo-pentanóico: la 2-fenil-3-(4'-metoxifenil)-3-metoxietil-piperidina;
- c) del nitrilo del ácido 5-fenil-4-(3',4'-dimetoxifenil)-4-metoxietil-5-oxo-pentanóico: La 2-fenil-3-(3',4'-dimetoxifenil)-3-metoxietil-piperidina.
- 505 d) del nitrilo del ácido 5-fenil-4-(2'-metilfenil)-4-etil-5-oxo-pentanóico: la 2-fenil-3-(2'-metilfenil)-3-etil-piperidina;
- e) del nitrilo del ácido 5-fenil-4-(3'-etoxifenil)-4-propil-5-oxo-pentanóico: la 2-fenil-3-(3'-etoxifenil)-3-propil-piperidina.
- 510

### Ejemplo 12

515 A una disolución de 15 g de 2-(4'-metoxifenil)-3-fenil-piperidina en 100 cc de benzol absoluto y 7,8 g de carbonato potásico se incorpora a gotas una disolución de bromuro de dimetilaminoetilo en benzol (que se prepara con 13,5 g de hidrobromuro de bromuro de dimetilamino y 50 cc de lejía de sosa cáustica fría). El conjunto se calienta durante 7 horas

243969

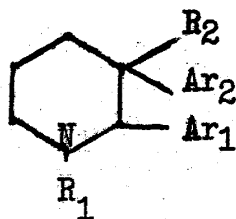


520 con turbonación a ebullición, luego se enfría y se trata con 150 cc de agua y 30 cc de lejía concentrada de sosa caústica. Se separa la disolución benzólica, se seca sobre carbonato potásico y se evapora. El residuo es la 1-dimetiletíl-2-(4'-metoxifenil)-3-fenil-piperidina. El nuevo derivado de la piperidina hierve a 159-160°C bajo 0,07 mm

525 De igual modo, reduciendo bromuro de dimetilaminoetil-2,3-difenil-piperidina se obtiene la 1-dimetil-aminoetil-2,3-difenil-piperidina que bajo 0,06 mm hierve a 155-158°C.






De igual modo pueden obtenerse las siguientes 2,3-diaril-piperidina-1-aminoalquiladas:

530





535

$R_1$	$Ar_1$	$Ar_2$	$R_2$	P.et. °C / mm
$(CH_3)_2 - N - (CH_2)_3 -$	fenilo	fenilo	H	130-135 / 0,03
 $- (CH_2)_2 -$	fenilo	fenilo	H	125-130 / 0,03
 $- (CH_2)_2 -$	fenilo	fenilo	H	135-140 / 0,02
$(CH_3)_2 - N - (CH_2)_2 -$	fenilo	fenilo	$CH_3$	170-175 / 0,8
$(C_2H_5)_2 - N - (CH_2)_2 -$	fenilo	fenilo	H	130-140 / 0,04
 $- (CH_2)_2 -$	fenilo	fenilo	$CH_3$	150-155 / 0,4
$CH_3 - N$  $- (CH_2)_2 -$	fenilo	fenilo	$C_2H_5$	160-170 / 0,1
$H_5C_2 - N$  $- (CH_2)_2 -$	fenilo	fenilo	$C_2H_5$	152-155 / 0,05

535

540

Si se hace reaccionar 2,3-difenil-piperidina con bromuro de p-nitro-fenetilo, entonces se obtiene la 1-(p-nitro-fenetil)-2,3-difenil-piperidina. Esta con hidrógeno y paladio/carbón como catalizador puede reducirse en la 1-(p-amino-fenetil)-2,3-difenil-piperidina.

545



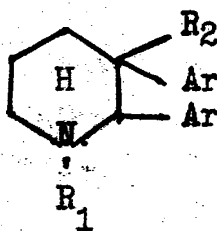
5 SEP 1958

En lugar de bromuro de p-nitrofenetilo, puede tambien hacerse reaccionar bromuro de p-aminofenetilo con 2,3-difenil-piperidina. Se llega a la misma combinaci3n si se hace reaccionar 2,3-difenil-piperidina con cloruro de p-nitrofenacetilo en benzol en presencia de carbonato pot3sico, se reduce la 1-(p-nitrofenacetil)-2,3-difenil-piperidina obtenida, con auxilio del catalizador Pd/C en etanol bajo presi3n normal, en la 1-(p-amino-fenacetil)-2,3-difenil-piperidina y la combinaci3n p-amino-fenacetilica as3 obtenida se trata en tetrahidrofurano con LiAlH<sub>4</sub>.

.....—N O T A—.....

Se reivindica como nuevo y de propia invenci3n.

1.- Procedimiento para la obtenci3n de nuevos derivados de la piperidina y sus sales de la f3rmula general



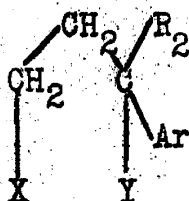
560

en que Ar representa radicales ar3licos, particularmente radicales fen3licos que tambien pueden contener radicales hidroxilo, 3tomos de cloro o de bromo o radicales alqu3licos o alcoxi que en conjunto no presenten m3s de 4 3tomos C, y en la que R<sub>1</sub> representa hidr3geno o un radical alif3tico o

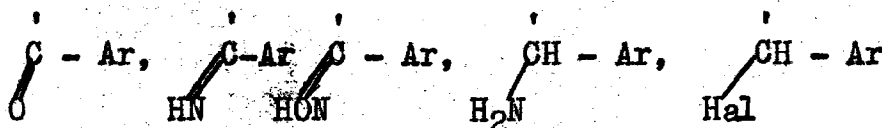
565



570 aralifático o acílico que no presenta más de 8 átomos C, y R<sub>2</sub> representa hidrógeno o un radical alquílico que no lleve más de 4 átomos C, caracterizado porque, dado el caso en condiciones reductoras, se cierra en el anillo de la piperidina una combinación de la fórmula



575 en que X es una de las agrupaciones - C≡N, -CH=NH, -CH=NOH, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CHO, -o -CH<sub>2</sub>Hal, e Y una de las agrupaciones



580 y en una 2,3-diaril-piperidina así obtenida se introduce, si se quiere, el radical R<sub>1</sub>.

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se somete a la hidrogenación catalítica un nitrilo del ácido 4,5-diaril-5-oxo-pentanóico.

585 3.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque un 4,5-diaril-5-oxo-pentanal se convierte en una monoxima o dioxima y ésta se hidrogena catalíticamente.

590 4.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se somete a la hidrogenación catalítica un 4,5-diaril-5-oxo-pentanal juntamente con amoniaco



243969

5 SEP

o una amina alifática o aralifática.

595

5.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque en una 2,3-diaril-piperidina se introduce un radical  $R_1$  alifático o aralifático con auxilio de un éster reactivo de un correspondiente alcohol alifático o aralifático.

600

6.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque en una 2,3-diaril-piperidina se introduce un radical  $R_1$  alifático o aralifático con auxilio de un aldehído alifático o aralifático y de un medio reductor.

605

7.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se introduce un radical acílico con auxilio de un ácido o de uno de sus derivados funcionales reaccionales, pudiéndose efectuar la introducción de uno de estos radicales en un proceso de una o de varias fases caso de que el radical acílico contenga un grupo básico.

610

8.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA PIPERIDINA Y DE SUS SALES.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de veintiseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5 de Septiembre de 1958.

*Carlo Ferrero*