

259022

259622

MEMORIA DESCRIPTIVA

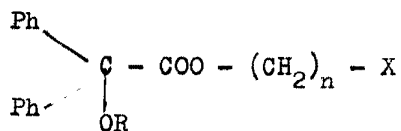
que se acompaña a

la solicitud de

una PATENTE DE INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA
a favor de Beecham Research Laboratories Limited,
residente en Great West Road - Brentford - Middle-
sex (Inglaterra).

p o r

"PROCESO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE LA FOR-
MULA GENERAL:



Inventores: Frank Peter Doyle, Minoo Dossabhoj Mehta y
Robert Ward, de nacionalidad inglés, indio
e inglés respectivamente.

Prioridad: Sol. patente inglesa nº 23.336/59 del 15 de
julio de 1959.

///MC///

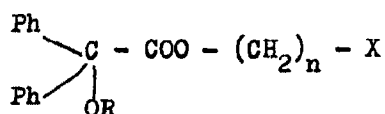


259622

Esta invención se relaciona con ésteres básicos.

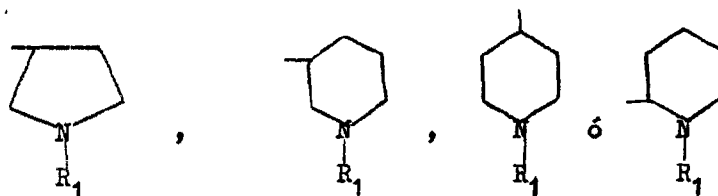
Hemos descubierto ahora una serie de nuevos compuestos que, al tiempo que poseen buenas propiedades antitusivas, no ofrecen la desventaja de causar salivación en los seres humanos.

5. En consecuencia, la presente invención proporciona nuevos compuestos de la fórmula general:



en la que X es el grupo (I)

10



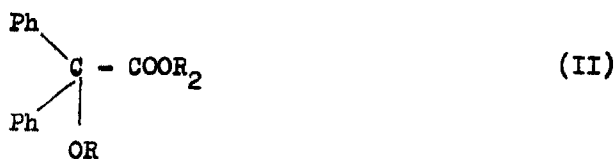
15

R y R₁ son iguales o diferentes y constituyen grupos alquilo provistos de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y n es cero o uno; y sus sales de adición ácida.

La abreviatura "Ph" aquí usada se refiere al grupo fenilo.

20

La presente invención incluye también un proceso para preparar los nuevos compuestos, que comprende la reacción de un éster de la fórmula general:



25

en la que R₂ es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, con un alcohol de la fórmula general:

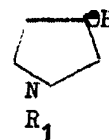


en presencia de una base fuerte como catalizador.

Los alcoholes básicos usados como materiales iniciales son:

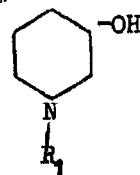
(a) 1-alquil-3-hidroxipirrolidinas

30

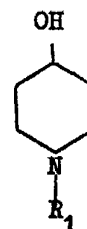




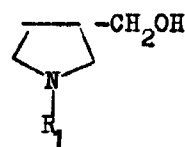
(b) 1-alkil-3-hidroxipiperidinas



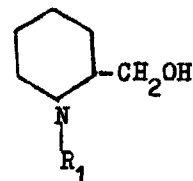
(c) 1-alkil-4-hidroxipiperidinas



(d) 1-alkil-3-hidroximetilpirrolidinas

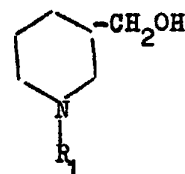


(e) 1-alkil-2-hidroximetilpiperidinas

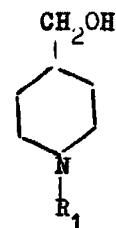


5

(f) 1-alkil-3-hidroximetilpiperidinas



(g) 1-alkil-4-hidroximetilpiperidinas



Preferiblemente se lleva a cabo la reacción bajo condiciones de reflujo, calentándose conjuntamente el éster y el alcohol en un disolvente en el que el alcohol R_2OH producido en la reacción puede ser insoluble o sólo parcialmente soluble. El alcohol R_2OH puede ser separado continuamente del destilado de reflujo o bien puede separarse de modo continuo la mezcla azeotrópica de disolvente y alcohol y extraerse seguidamente del residuo el compuesto requerido de la Formula I

10

El disolvente empleado puede ser, por ejemplo, éter de petróleo (p.e. 80-100°C) ó n-eptano. La base fuerte, que puede ser por

15

259622



ejemplo un alcóxido alcalino, v.gr. metóxido sódico o etóxido sódico se emplea en una cantidad catalítica y se añade preferiblemente a la reacción durante un periodo de tiempo mientras avanza aquélla.

La temperatura de la mezcla en reacción se mantiene preferiblemente de modo que se haga refluir al disolvente, separándose continuamente del destilado de reflujo el alcohol inferior insoluble R_2OH junto con cualquier alcohol inferior añadido como disolvente del alcóxido alcalino.

Los nuevos compuestos se aislarán y usarán normalmente en forma de sus sales de adición ácida. El anión de las sales de adición ácida puede elegirse entre cualquiera de los aniones ordinariamente aceptados, por ejemplo haluro, sulfato, citrato o tartrato, dependiendo la elección en gran medida de la conveniencia farmacéutica y de las propiedades físicas que se desee posea la sal de adición, por ejemplo estabilidad o solubilidad. Naturalmente, deberán evitarse los aniones tóxicos, por ejemplo el ión exalato.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en mezcla con adecuados excipientes farmacéuticos, por ejemplo una pastilla para disolver en la boca, en varias formas de dosificación medicinal. La invención incluye también una composición que comprende un excipiente farmacéutico y un compuesto de la fórmula general (I).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO I

Este ejemplo describe la preparación de hidrocloruro de (1' etil-3'-pirrolidil) 1:1-difenil-1-metoxiacetato.

Durante 20 minutos se añadió a gotas una solución metanólica de metóxido sódico [de sodio (0,1 g) en metanol seco (2 ml)] en una solución hirviente de 1:1-difenil-1-metoxi-acetato de metilo (6,1 g) y 1-etil-3-hidroxipirrolidina (4,1 g) en 125 ml de petróleo ligero hirviente, con p.e. de 80-100°C, retirándose el metanol separado por medio de un aparato de Dean y Starke. Al cabo de cuatro horas y media no se produjo más separación de metanol y tras el lavado de la

259622³



mezcla de la reacción con agua (4 x 50 ml), se extrajo con 4 x 25 ml. de ácido 1N clorhídrico.

Los extractos ácidos (tras su extractado con 50 ml. de éter) fueron alcalinizados usando una solución acuosa de hidróxido 5N sódico, se extrajo en éter (4 x 50 ml) la base liberada y se secaron (SO₄Mg) los otros extractos. El tratamiento de los extractos con cloruro de hidrógeno produjo el hidrocloruro (5,1 g; 57%), que cristalizó a partir de etanol/éter en forma de agujas incoloras, con p.f. de 137-138°C. (Observado: C, 67,0; H, 7,0; Cl, 9,7. El C₂₁H₂₆O₃NCl requiere C, 67,1; H, 7,0; Cl, 9,4%).

EJEMPLO 2

Este ejemplo describe la preparación de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-etil-3'-pirrolidilo).

Durante 20 minutos se añadió a gotas una solución etanólica de etóxido sódico (de 0,1 g de sodio en 2 ml de etanol seco) a una solución hirviente de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de etilo (6,9 g) y 1-etil-3-hidroxipirrolidina (4,1 g) en 150 ml de n-eptano y se separó el azeotropo etanol-eptano (p.e. 80°C) usando una columna Dufton corta provista de una cabeza de reflujo. El reflujo se interrumpió al cabo de unas 4 horas, cuando la temperatura de la parte superior de la columna alcanzó los 98°C. Se añadió más n-eptano aproximadamente al mismo ritmo que se retiraba, tratándose luego la mezcla, en reacción como en el Ejemplo 1 para producir el hidrocloruro (4,5 g, 57%), que cristalizó del etanol/éter en forma de agujas incoloras con p.f. de 131-132°C. (Hallado: C, 67,8; H, 7,4; Cl, 9,1. El C₂₂H₂₈O₃NCl requiere C, 67,7; H, 7,2; Cl, 9,1.).

EJEMPLO 3

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro del 1:1-difenil-1-metoxiacetato de 1'-metil-3'-pirrolidilo.

Se refluieron conjuntamente 6,6 g de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de metilo y 2,6 g de 1-metil-3-hidroxipirrolina en petróleo ligero

250622



(75 ml, p.e. 80-100°C) en presencia de una solución metanólica de metóxido sódico (de 0,1 g de sodio en 2 ml de metanol seco). Se trató la mezcla reactiva como se describe en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó benceno como disolvente para extraer la base libre. El secado extracto de benceno fué saturado con cloruro de hidrógeno para producir el hidrocloruro de 1:1-difenil-4-metoxiacetato de (1'-metil-3'-pirrolidilo), (2,6 g, 28%) en forma de agujas incoloras con p.f. 128-129°C, después de su cristalización a partir de acetato de etilo/éter. (Encontrado: C, 66,7; H, 6,6; Cl, 9,9. El $C_{20}H_{24}O_3NCl$ requiere C, 66,4; H, 6,7; Cl, 9,8%).

EJEMPLO 4

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de 1'-metil-3'-pirrolidilo.

Se refluieron 10 g de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de etilo y 5,4 g de 1-metil-3-hidroxipirrolidina en 150 ml de 6-eptano usando una solución etanólica de etóxido sódico (de 0,1 g de sodio en 2 ml de etanol seco) y se trató la mezcla reactiva como se describe en el Ejemplo 2. Después de la cristalización a partir de butanona/éter se obtuvo el hidrocloruro (5,7 g, 42%) en forma de agujas incoloras con p.f. 143-145°C. (Hallado: C, 67,3; H, 7,1; Cl, 9,7. El $C_{21}H_{26}O_3NCl$ requiere C, 67,1; H, 7,0; Cl, 9,4%).

EJEMPLO 5

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro de 1:1-difenil-1-metoxi acetato de (1'-metil-3'-piperidilo).

Se refluieron 12 g de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de metilo y 8 g de 1-metil-3-hidroxipiperidina conjuntamente en petróleo ligero (150 ml, p.e. 80-100°C) en presencia de una solución metanólica de metóxido sódico conteniendo 0,14 g de sodio disueltos en 3 ml de metanol seco. Se trató la mezcla reactiva como en el Ejemplo 1, produciendo el hidrocloruro (12,8 g, 72%), p.f. 178-180°C, que cristalizó a partir de etanol/éter en forma de agujas incoloras con p.f. de



259622

198-200°C. Después de secar en un horno al vacío a 80°C/2 mm durante 5 horas, se obtuvo el hidrocloruro del 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-metil-3'-piperidilo) en forma de polvo amorfo incoloro, con p.f. de 178-180°C. Hallado: C, 67,2; H, 7,1; Cl, 9,4. El $C_{21}H_{26}O_3NCl$ requiere C, 67,0; H, 7,0; Cl, 9,5).

Al tratarse una porción de la base (7,2 g) con una solución de ácido cítrico monohidrato (4,4 g) en acetona seca (50 ml) produjo 9,7 g (84.) de dihidrogencitrato de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-metil-3'-piperidilo) en forma de prismas incoloros, con p.f. de 130-131°C después de su cristalización a partir de butanona. (Hallado: C, 61,0; H, 6,5. El $C_{27}H_{33}O_{10}N$ requiere C, 61, 0; H, 6,3%).

En otro experimento la base libre fué destilada al vacío, obteniéndose 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-metil-3'-piperidilo) en forma de aceite amarillo pálido, con p.e. de 156-160°C/3 x 10⁻³mm, (temperatura del baño, 175-195°C), n_D^{20} 1,5520. (Hallado: C, 74,0; H, 7,4; el $C_{21}H_{25}O_3N$ requiere C, 74,3; H, 7,4%).

EJEMPLO 6

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-metil-3'-piperidilo).

Se refluieron 13,3 g de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de etilo y 8 g de 1-metil-3-hidroxipiperidina conjuntamente en n-eptano (150 ml) usando una solución sódica etanólica (de 0,14 g de sodio en 3 ml de etanol seco). La mezcla reactiva fué tratada como en el Ejemplo 2 para producir el hidrocloruro (16,7 g, 91.), que se obtuvo, tras cristalización a partir de etanol/éter, en forma de agujas incoloras con p.f. de 206-207°C. (Hallado, C, 67,9; H, 6,9; Cl, 8,8. El $C_{22}H_{28}O_3NCl$ requiere C, 67,7; H, 7,2; Cl, 9,1%).

EJEMPLO 7

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-etil-3'-piperidilo).

Se refluieron conjuntamente 17 g de 1-etil-3-hidroxipiperidina y

252622



25 g de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de metilo en petróleo ligero (150 ml, con p.e. de 80-100°C) mientras se añadía a gotas durante 20 minutos una solución metanólica de metóxido sódico (de 0,25 g de sodio en 5 ml de metanol). Una vez cesada la separación de metanol, se trató la mezcla reactiva como se describe en el Ejemplo 1 produciéndose el extracto etérico secado de la base, que fué evaporado a reducida presión y destilado el líquido residual al vacío para producir 1:1-difenil-1-metoxiacetato de 1'-etil-3'-piperidilo) (23 g, 67%) en forma de aceite amarillo pálido, con p.e. de 162-166°C/0, 15 mm. (Temperatura del baño 260°) n_D^{20} 1,5480.

La base anterior (23 g) produjo, tras su tratamiento con solución etérica de cloruro de hidrógeno, 21 g del hidrocloruro (83%), que después de su cristalización a partir de butanona-metanol/éter, se obtuvo en forma de agujas incoloras, con p.f. de 188-189°C. (Hallado: C, 68,0; H, 8,5; Cl, 9,1. El $C_{22}H_{28}O_3NCl$ requiere C, 67,7; H, 7,2 Cl, 9,1%).

EJEMPLO 8

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-etil-3'-piperidilo).

Se pusieron en reacción 8,9 g de 1-etil-3-hidroxipiperidina y 13,3 g de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de etilo en n-heptano hirviendo (150 ml) en presencia de una solución etanólica de etóxido sódico (de 0,14 g de sodio y 3 ml de etanol seco) como se describe en el Ejemplo 2, para producir el hidrocloruro crudo (16,4 g, 86%), con p.f. de 162-166°C. La cristalización a partir de etanol/éter produjo hidrocloruro de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-etil-3'-piperidilo en forma de agujas incoloras, con p.f. de 171-172°C. (Hallado: C, 68,4; H, 7,4; Cl, 9,0. El $C_{23}H_{30}O_3NCl$ requiere C, 68,4; H, 7,4; Cl, 8,8%).

EJEMPLO 9

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-etil-4'-piperidilo).



25622

Se hicieron reaccionar 12 g de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de me-
tilo y 8 g de 1-metil-4-hidrosipiperidina en 100 ml de petróleo ligero
hirviente a 80-100°C en presencia de una solución metanólica de metó-
xido sódico (de 0,14 g de sodio en 4 ml de metanol seco). Se trazó la
mezcla reactiva como se describe en el Ejemplo 1 para producir 14 g
(80%) de hidrocloruro de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de /1'-metil-4'-
piperidilo) que cristalizó a partir de etanol/éter en forma de agujas
incoloras con p.f. de 233-235°C. (Hallado: C, 67,3; H, 7,0; Cl, 9,5.
El $C_{21}H_{26}O_3NCl$ requiere C, 67,1; H, 7,0; Cl, 9,4%).

EJEMPLO 10

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro de 1:1-
difenil-1-etoxiacetato de (1'-metil-4'-piperidilo.)

Se hicieron reaccionar 13,3 g de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de
etilo y 8 g de 1-metil-4-hidroxipiperidina en n-eptano hirviente (100
ml) en presencia de una solución etanólica de etóxido sódico de (1,0 g
de sodio y 3 ml de etanol seco) como se describe en el ejemplo 2. Se
obtuvieron 16,7 g (92%) de hidrocloruro del 1:1-difenil-1-etoxiacetato
de (1'-metil-4'-piperidilo) en forma de agujas incoloras con p.f. de
192-194°C después de la cristalización a partir de etanol/éter. (Hallado: C, 67,7; H, 7,2; Cl, 9,1. El $C_{22}H_{28}O_3NCl$ requiere C, 67,4; H, 7,4; Cl, 9,3%).

EJEMPLO 11

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro del 1:1-di-
fénil-1-metoxiacetato de (1'-metil-3'-pirrolidilo) metilo.

Durante media hora se añadió a gotas una solución metanólica de
metóxido sódico (de 0,16 g de sodio en 4 ml de metanol seco) en una
solución hirviente de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de metilo (9,5g) y
1-metil-3-hidroximetil pirrolidina (3 g) en petróleo ligero (100 ml,
p.e. 80-100°C). Luego se trató la mezcla reactiva como se describe en
el Ejemplo 1 y tras la evaporación del disolvente del extracto estéril
secado se obtuvo el 1:1-difenil-metoxiacetato de (1'-metil-3'-pirroli-



25 022
dil) metilo crudo (5,8 g, 65%), en forma de aceite amarillo pálido.

5 Luego se trató una solución de la anterior base (5,7 g) en acetona seca (29 ml) con una solución etérica de cloruro de hidrógeno (7,5 ml, 3,45 N) para producir el hidrocloruro (5,8 g, 59%), en forma de aceite amarillo pálido.

10 Luego se trató una solución de la anterior base (5,7 g) en acetona seca (29 ml) con una solución etérica de cloruro de hidrógeno (7,5 ml, 3,45 N) para producir el hidrocloruro (5,8 g, 59%) que se obtuvo en forma de agujas incoloras, p.f. 112-113°C, después de la cristalización a partir de acetato de etilo. (Hallado: C, 66,8; H, 7,2; Cl, 9,3. El $C_{21}H_{26}O_3NCl$ requiere C, 67,2; H, 6,9; Cl, 9,5%).

EJEMPLO 12

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro del 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-etil-3'-pirrolidil) metilo.

15 Se hicieron reaccionar 18,2 g de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de metilo y 8 g de 1-etil-3-hidroximetilpirrolidina en 100 ml de petróleo ligero hirviente (p.e. 80-100°C) en presencia de una solución metanólica de metóxido sódico (de 0,24 g de sodio en 6 ml de metanol seco) como se describe en el Ejemplo 1.

20 El 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-etil-3'pirrolidil) metilo (18,2 g, 85%) fué obtenido tras la evaporación del disolvente del extracto etérico secado. Se trató una solución de éste (11 g) en acetona seca (110 ml) con solución etérica de cloruro de hidrógeno (11 ml, 3,45N) para formar el hidrocloruro (9 g, 73%) que cristalizó a partir de acetona
25 seca en forma de agujas incoloras, con p.f. de 149-150°C. (Hallado C, 68,0; H, 7,5; N, 4,0; Cl, 9,2. El $C_{22}H_{28}O_3NCl$ requiere C, 67,8; H, 7,2; N, 3,6; Cl, 9,1%).

EJEMPLO 13

30 Este ejemplo describe la preparación del 1:1-difenil-etoxiacetato dihidrógeno citrato de (1'-etil-3'-pirrolidil) metilo.

Se refluýeron 15 g de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de etilo y 4,5



259622

5 g de 1-etil-3-hidroximetil pirrolidina en 100 ml de n-eptano en presencia de una solución etanólica de etóxido sódico conteniendo 0,3 g de sodio disuelto en etanol (8 ml). Se trató la mezcla reactiva como se describe en anteriores ejemplos tras evaporación del disolvente de la capa etérica secada, obteniéndose 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-etil-3'-pirrolidil) metilo (11,6 g, 91%) en forma de aceite amarillo pálido.

10 La anterior base (10 g), tras su tratamiento con una solución de ácido cítrico monohidrato (5,7 g) en 35 ml de acetona "Analar" produjo el 1:1 -difenil-1-etoxi-acetato dihidrógeno citrato de (1'-etil-3'-pirrolidil)metilo (9,3 g, 61%), que cristalizó a partir de acetona en forma de prismas microscópicos incoloros, con p.f. de 102-104°C. (Hallado: C, 62,4; H, 6,5. El $C_{29}H_{37}O_{10}N$ requiere C, 62,3; H, 6,6%).

EJEMPLO 14

15 Este ejemplo describe la preparación del 1:1 difenil-1-etoxiacetato dibenzoil-D-tartrato de (1'-metil-3'-pirrolidil) metilo.

20 Se hicieron reaccionar 22,5 g de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de etilo y 10 g de 1-metil-3-hidroximetilperrolidina en n-eptano hirviente (250 ml) en presencia de una solución etanólica de etóxido sódico (de 0,25 g de sodio y 15 ml de etanol seco) tal como se describe en el Ejemplo 2, y tras la evaporación del extracto etérico secado se obtuvo 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-metil-3'-pirrolidil)metilo (23,4 g, 84 %).

25 Se trató una solución de éste (5 g, 1 molécula-gramo) en éter seco (5 ml) con una solución de ácido dibenzoil-D-tartárico (2,54 g 0,5 molécula-gramo) en éter seco (10 ml) para formar el dibenzoil-D-tartrato (5 g, 66%), con p.f. de 134-135°C después de su recristalización con etanol/éter. (Hallado: C, 70,0; H, 6,6. El $C_{62}H_{68}O_{14}N_2$ requiere C, 70,0; H, 6,4%).

30 Se obtuvo el mismo derivado aun reaccionando el éster (1 molécula gramo) con ácido Dibenzoil-D-tartárico (1 molécula-gramo) en acetona.



250622

EJEMPLO 15

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-etil-4'-piperidilo).

5 La reacción de 7,4 g de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de metilo con 3 g de 1-etil-4-hidroxipiperidina en petróleo ligero hirviendo (p.e. 80-100°C) en presencia de una solución metanólica de metóxido sódico (de 0,08 g de sodio en 3 ml de metanol) como se describe en el Ejemplo 1, produjo el hidrocloruro del 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-etil-4'-piperidilo) (4,8 g, 51%) que tras su cristalización de butanona/etanol fué obtenido en forma de agujas incoloras, con p.f. de 217-218°C. (Hallado: C, 68,0; H, 7,3; Cl, 9,2. El $C_{22}H_{28}O_3NCl$ requiere C, 67,8; H, 7,2; Cl, 9,1%).

10 La 1-etil-4-hidroxipiperidina (producción total 69%), p.e. 103-104°C/15 mm, n_D^{21} 1,4808, fué obtenida mediante la reducción de 1-etil-4-piperidona usando hidruro de litio y aluminio en éter y se caracterizó como el picrato, p.f. 109-112°C. La 1-etil-4-piperidona (39%), p.e. 80°C/33 mm, n_D^{20} 1,4628, se obtuvo mediante el procedimiento descrito por McElvain y Rorig (J. Ameri. Chem. Soc., 1948, 70, 1820) y se caracterizó como un hidrocloruro de 2:4-dinitrofenil hidrazona, p.f. 216°C. (descomposición).

EJEMPLO 16

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro del 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-etil-4'-piperidilo).

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, la reacción de 3 g de 1-etil-4-hidroxipiperidina con 8,2 g de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de etilo en 150 ml de n-heptano hirviendo en presencia de una solución etanólica de etóxido sódico (de 0,08 g de sodio en 4 ml de etanol), produjo 6,9 g (71%) del hidrocloruro de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-etil-4'-piperidilo). Este cristalizó de butanona/etanol en forma de agujas incoloras, p.f. 195-196°C. (Hallado: C, 68,6; H, 7,8; Cl, 8,8. El $C_{23}H_{30}O_3NCl$ requiere C, 68, 4; H, 7,4; Cl, 8,8%).



EJEMPLO 17

259622

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro del 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-metil-2'-piperidil) metilo.

5 Mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se pusieron en reacción 6 g de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de metilo y 3 g de 1-metil-2-hidroximetilpiperidina en n-eptano hirviendo (75 ml) en presencia de una solución metanólica de metóxido sódico (de 0,8 g de sodio en 2 ml de metanol). Así, se obtuvieron 5,4 g (59%) del hidrocloruro de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-metil-2'-piperidil metilo. Este cristalizó de etanol/éter en forma de agujas incoloras, p.f. 187-188°C (Hallado: C, 67,7; H, 7,5; Cl, 8,8. El $C_{22}H_{28}O_3NCl$ requiere C, 67,7; H, 7,2; Cl, 9,1%).

10 Se preparó 1-metil-2-hidroximetilpiperidina (69%), p.e. 82-85°C/16 mm, n_D^{20} 1,4825, mediante metilación de 2-hidroximetilpiperidina usando formaldehído y ácido fórmico y se caracterizó como un metioduro, p.f. 308°C (descomp.) y como el metioduro acetato, p.f. 143-145°C. La 2-hidroximetilpiperidina (69%), p.e. 95-96°C/9 mm p.f. 67-70°C, se obtuvo mediante reducción de pipecolato de etilo (preparado mediante hidrogenación de picolinato de etilo) usando hidruro de litio y aluminio en éter y se caracterizó como un picrato, p.f. 132-134°C.

EJEMPLO 18

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro del 1:1-difenil-1-etoxi-acetato de (1'-metil-2'-piperidil) metilo.

25 Se transesterificaron 8,2 g de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de etilo usando 3 g de 1-metil-2-hidroximetilpiperidina en n-eptano hirviendo en presencia de una solución metanólica de metóxido sódico (de 0,08 g de sodio en 4 ml de metanol) tal como se describe en el Ejemplo 2. Así, se obtuvieron 6,6 g (70%) de hidrocloruro del 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-metil-2'-piperidil) metilo, que tras su cristalización a partir de etanol/éter fundió a 199-200°C. (Hallado: C, 68,4; H, 7,8; Cl, 8,6. El $C_{23}H_{30}O_3NCl$ requiere C, 68,4; H, 7,5



250622

Cl, 8,8%).

EJEMPLO 19

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro del 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-etil-2'-piperidil)metilo.

5 La reacción de 5,7 g de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de metilo con 2,5 g de 1-etil-2-hidroximetilpiperidina en 75 ml de petróleo ligero hirviente (80-100°) en presencia de metóxido sódico metanólico (de 0,8 g de sodio en 3 ml de metanol, como se describe en el Ejemplo 1, produjo el hidrocloruro de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-etil-2'-piperidil) metilo. (2,3 g, 33%), que después de su cristalización a 10 partir de butanona se obtuvo en forma de agujas incoloras, con p.f. de 179-181°C. (Hallado: C, 68,5; H, 7,6; Cl, 8,9. El $C_{23}H_{30}O_3NCl$ requiere C, 68,4; H, 7,5; Cl, 8,8%).

15 La 1-etil-2-hidroximetilpiperidina (80%), p.e. 92-93°C/10 mm, n_D^{20} 1,4842, se caracterizó como el hidrocloruro benzoato, p.f. 158-160°C y se obtuvo por reducción de 1-acetil-2-etoxicarbonilpiperidina usando hidruro de litio y aluminio en éter. La 1-acetil-2-etoxicarbo- 20 nil piperidina (69%), p.e. 94-95°C/0,06 mm n_D^{20} 1,4731, se obtuvo tratando pipecolato de etilo (preparado por hidrogenación de picolinado de etilo) con un exceso de anhídrido acético.

EJEMPLO 20

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-etil-2'-piperidil)metilo.

25 Le pusieron en reacción 5,8 g de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de etilo y 1-etil-2-hidroximetilpiperidina en 125 ml de n-heptano hirviente en presencia de una solución etanólica de etóxido sódico en la forma usual que se describe en el Ejemplo 2, para formar el hidrocloruro de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-etil-2'-piperidil)metilo (4,2 g, 57%), que cristalizó a partir de butanona en forma de agujas incoloras, con p.f. 160-161°C. (Hallado: C, 68,9; H, 7,7; Cl, 8,4. El $C_{24}H_{32}O_3NCl$ requiere C, 68,9; H, 7,7; Cl, 8,4%).

EJEMPLO 21

5

10

15

20

25

30



254122

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-metil-3'-piperidil)metilo.

Se llevó a cabo la transesterificación entre 3 g de 1-metil-3-hidroximetilpiperidina y 7 g de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de metilo en 75 ml de n-eptano en presencia de una solución metanólica de metóxido sódico (de 0,08 g de sodio y 2 ml de metanol) para producir el hidrocloruro de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-metil-3'-piperidil)metilo (5,3 g, 50%) que pudo ser recristalizado a partir de isopropanol/éter en forma de agujas incoloras, con p.f. de 162-164°C. (Hallado C, 67,6; H, 7,5; Cl, 9,2. El $C_{22}H_{28}O_3NCl$ requiere C, 67,7; H, 7,2; Cl, 9,15).

Se obtuvo 1-metil-3-hidroximetilpiperidina (79%), p.e. 106°C/9 mm, N_D^{20} 1,4775, mediante metilación de 3-hidroximetilpiperidina usando formaldehído y ácido fórmico y se caracterizó como el metioduro, p.f. 213-214°C, y el metioduro acetato, p.f. 130-131°C. La 3-hidroximetilpiperidina (63%), p.e. 93-96°C/0,6 mm, solidificó produciendo un sólido muy higroscópico de bajo punto de fusión, que se caracterizó como un picrato, p.f. 94-95°C y se obtuvo por reducción de nipeccato de etilo (preparado mediante la hidrogenación del nicotinato de etilo) usando hidruro de litio y aluminio en éter.

EJEMPLO 22

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-metil-3'-piperidil)metilo.

Se pusieron en reacción 3 g de 1-metil-3-hidroximetilpiperidina y 8,2 g de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de etilo en 125 ml de n-eptano hirviendo en presencia de una solución etanólica de etóxido sódico como se describe en el Ejemplo 2, obteniéndose 5,7 g (61%) del hidrocloruro de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-metil-3'-piperidil)metilo. Este fué obtenido, tras su recristalización a partir de isopropanol/éter, en forma de agujas incoloras, p.f. 162-164°C. (Hallado: C, 68,4; H, 7,7; Cl, 8,8. El $C_{23}H_{30}O_3NCl$ requiere C, 68,4; H, 7,5; Cl, 8,85).



25 1822

EJEMPLO 23

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-etil-3'-piperidil)metilo.

5 La reacción entre 3 g de 1-etil-hidroximetilpiperidina y 6,8 g de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de metilo en 120 ml de petróleo ligero hirviendo (p.e. 80-100°C) en presencia de una solución metanólica de metóxido sódico como se describe en el Ejemplo 1, produjo 3,45 g (41%) de hidrocloruro de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-etil-3'-piperidil)metilo, que tras su cristalización a partir de butanona se obtuvo en forma de agujas incoloras, p.f. 158°C. (Hallado: C, 68,5; H, 7,8; Cl, 8,8. El $C_{23}H_{30}O_3NCl$ requiere C, 68,4; H, 7,5; Cl, 8,8).

10 La 1-etil-3-hidroximetilpiperidina (68%), p.e. 120-125°C/11 mm, $n_D^{20,5}$ 1,4808, se caracterizó como el hidrocloruro benzoato, p.f. 182-184°C y se obtuvo por reducción de 1-acetil-3-etoxicarbonilpiperidina usando hidruro de litio y aluminio en éter. La 1-acetil-3-etoxicarbonil piperidina (74%), p.e. 110°C/0,05 mm, n_D^{20} 1,4808, se obtuvo por tratamiento de nipecotato de etilo (preparado mediante hidrogenación de nicotinato de etilo) con anhídrido acético.

EJEMPLO 24

20 Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-etil-3'-piperidil)metilo.

25 Se hizo reaccionar 3 g de 1-etil-3-hidroximetilpiperidina y 7 g de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de etilo en 150 ml de n-eptano hirviendo en presencia de una solución etanólica de etóxido sódico como se describe en el Ejemplo 2, produciendo 4,9 g (55%) de hidrocloruro de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-etil-3'-piperidil) metilo, que tras su cristalización a partir de butanona/eter se obtuvo en forma de placas incoloras, con p.f. de 153-154°C. (Hallado: C, 69,0; H, 7,7; Cl, 8,4. El $C_{24}H_{32}O_3NCl$ requiere C, 68,9; H, 7,7; Cl, 8,5%).

EJEMPLO 25

30 Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro de 1:1-



difenil-1-metoxiacetato de (1'-metil-4'-piperidil)metilo.

La reacci3n entre 1,6 g de 1-metil-4-hidroxi-metilpiperidina y 2,5 g de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de metilo en 75 ml de petr3leo ligero hirviente (p.e. 80-100°C) en presencia de una soluci3n metan3lica de met3xido s3dico como se describe en el Ejemplo 1, produjo 2,8 g (73%) de hidrocloruro de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-metil-4'-piperidil)metilo, que tras su cristalizaci3n a partir de butanona se obtuvo en forma de prismas incoloros, p.f. de 173-174°C. (Hallado: C, 67,9; H, 7,4; Cl, 9,2. El $C_{22}H_{28}O_3NCl$ requiere C, 67,7; H, 7,2; Cl, 9,1%).

La 1-metil-4-hidroxi-metil piperidina (38%), p.e. 114°C/116 mm, n_D^{20} 1,4745 se caracteriz3 como el hidrocloruro, p.f. 142-144°C, y se obtuvo por tratamiento de 4-hidroxi-metilpiperidina con formaldehido y 3cido f3rmico anhidro. La 4-hidroxi-metilpiperidina (52%) se obtuvo por reducci3n de isonipecotato de etilo (obtenido mediante hidrogenaci3n de isonicotinato de etilo) usando hidruro de litio y aluminio en 3ter.

EJEMPLO 26

Este ejemplo describe la preparaci3n del hidrocloruro de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-metil-4'-piperidil)metilo.

Se pusieron en reacci3n 1,4 g de 1-metil-4-hidroxi-metilpiperidina y 2,8 g de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de etilo en 125 ml de n-hexano hirviente en presencia de una soluci3n etan3lica de et3xido s3dico, obteni3ndose 2,4 g (60%) de hidrocloruro de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-metil-4'-piperidil)metilo. Tras la cristalizaci3n de 3ste a partir de butanona, se obtuvo en forma de prismas incoloros con p.f. de 183-184°C. (Hallado: C, 68,2; H, 7,6; Cl, 8,7. El $C_{23}H_{30}O_3NCl$ requiere C, 68,4; H, 7,5; Cl, 8,8%).

EJEMPLO 27

Este ejemplo describe la preparaci3n del hidrocloruro de 1:1-difenil-1-metoxiacetato de (1'-etil-4'-piperidil)metilo.



250044
259622

5 La reacción entre 3 g de 1-etil-4-hidroxiacetilpiperidina y 1:1-difenil-1-etoxiacetato de metilo llevado a cabo en 75 ml de petróleo ligero hirviendo (p.e. 60-80°C) en presencia de una solución metanólica de metóxido sódico, como en el Ejemplo 1, produjo 3,4 g (40%) de hidrocloruro de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-etil-4'-piperidil)metilo. Se obtuvo éste, tras su cristalización a partir de butanona, en forma de agujas incoloras con p.f. de 160-161°C. (Hallado: C, 68,6; H, 7,8; Cl, 8,7. El $C_{23}H_{30}O_3NCl$ requiere C, 68,4; H, 7,5; Cl, 8,8%).

10 La 1-etil-4-hidroxiacetilpiperidina (78%), p.e. 120°C/15 mm, n_D^{20} 1,4790, se obtuvo mediante reducción de 1-acetil-4-etoxycarbonil piperidina con hidruro de litio y aluminio en éter. Su benzoato se caracterizó como un D-tartrato, p.f. 118-120°C. La 1-acetil-4-etoxycarbonil piperidina (89%), p.e. 103-104°C/0,01 mm, n_D^{23} 1,4790 se preparó por tratamiento de isonipeotato de etilo (obtenido mediante hidrogenación del isonicotinato de etilo) con anhídrido acético.

EJEMPLO 28

Este ejemplo describe la preparación del hidrocloruro de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-etil-4'-piperidil)metilo.

20 Se pusieron en reacción 3 g de 1-etil-4-hidroxiacetilpiperidina y 7 g de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de etilo en 125 ml de n-eptano hirviendo en presencia de una solución etanólica de etóxido sódico como se describe en el Ejemplo 2, produciéndose el hidrocloruro de 1:1-difenil-1-etoxiacetato de (1'-etil-4'-piperidil)metilo (6,3 g, 72%), que tras su cristalización a partir de butanona se obtuvo en forma de prismas incoloros, con p.f. de 176°C. (Hallado: C, 69,1; H, 7,9; Cl, 8,5. El $C_{24}H_{32}O_3NCl$ requiere C, 68,9; H, 7,7; Cl, 8,4%).

REIVINDICACIONES

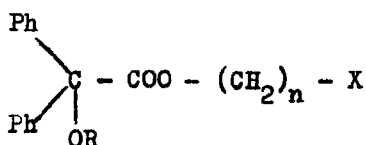
30 En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones siguientes.

1.- Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula



259622

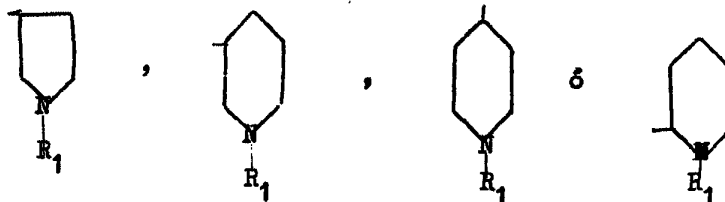
general:



259622

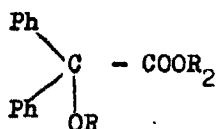
5

en la que X es el grupo

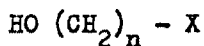


en la que R y R₁ son iguales o diferentes y son grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y n es cero o uno, caracterizado porque un éster de la fórmula general:

10



en la que R₂ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, es puesto en reacción con un alcohol de la fórmula original



15

en presencia de una base fuerte como catalizador.

2.- Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo bajo condiciones de reflujo, siendo calentados conjuntamente el éster y el alcohol en un disolvente en el que el alcohol R₂OH producido en la reacción es insoluble o sólo parcialmente soluble, siendo separado de modo continuo el alcohol R₂OH del destilado de reflujo y extranctándose del residuo el compuesto requerido.

20

3.- Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo bajo condiciones de reflujo, siendo calentados conjuntamente el éster y el alcohol en un disolvente en el que el alcohol R₂OH producido en la reacción es insoluble o sólo parcialmente soluble, separándose de modo continuo una mezcla azeotrópica del disolvente y el alcohol R₂OH y extractándose del residuo el compuesto

25



259622

requerido.

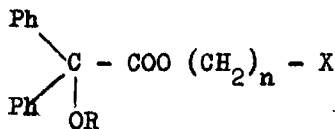
4.- Proceso según las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizado por-
que el disolvente es éter de petróleo (p.e. 80-100°C) o n-eptano.

5
5.- Proceso según cualquiera de las anteriores reivindicaciones,
caracterizado porque la base fuerte es un alcóxido alcalino, por
ejemplo metóxido sódico o etóxido sódico.

6.- Se reivindica por último, como objeto sobre el qué ha de
recaer la Patente de Invención que se solicita:

"PROCESO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE LA FORMULA GENERAL:

10



Todo conforme queda reivindicado y descrito en la presente me-
moria, que consta de veinte páginas escritas a máquina.

15

Madrid, 13 julio 1960

ALFONSO UNGRIA