



Case 1675+

286563

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE  
PIPERIDINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G.,  
de Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

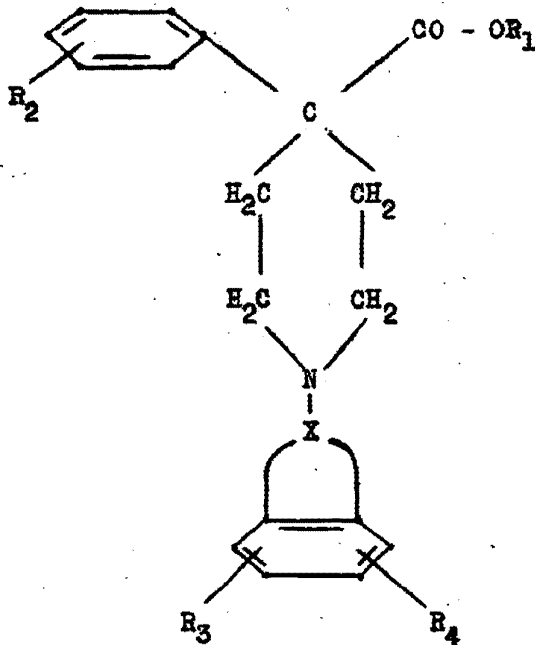
Este invento se refiere a un procedimiento para  
preparar nuevos derivados de piperidina dotados de valiosas  
propiedades farmacológicas, así como a los nuevos compuestos  
obtenibles por este procedimiento.

5. Se ha descubierto sorprendentemente que los deri-  
vados de piperidina de la fórmula general I

286563



5.



10.

15.

donde

R<sub>1</sub> significa un radical de alquilo inferior, en particular un radical etílico,

20.

R<sub>2</sub> significa hidrógeno, un radical de alcoxi o alquilo inferior o un átomo de halógeno,

25.

R<sub>3</sub> significa hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un radical alcancilamino, alcanciloxi, alcoxi o alquilo inferior o un grupo amino,

R<sub>4</sub> significa hidrógeno o un radical de alquilo inferior y

30.

X significa un radical hidrocarburo alifático trivalente, de cadena recta, saturado o insaturado de manera simple, con 3 a 5 átomos



286563

de carbono, cuyas dos valencias más lejanas están unidas al núcleo bencénico y que puede estar substituido por un radical oxo, un grupo hidroxilo, un radical alcoxi o alcenoiloxi inferior o un átomo de cloro y/o a lo sumo dos radicales de alquilo inferior,

5.

así como sus sales con ácidos, poseen valiosas propiedades farmacológicas. En particular manifiestan acción analgésica y antitusiva, así como también espasmolítica, mientras que su actividad amortiguadora del sistema nervioso central es escasa. Se los puede administrar, por ejemplo para eliminar o paliar los estados dolorosos de diversa génesis, así como para el tratamiento de la tos, tales como son o en forma de sus sales, por vía peroral o rectal y, en forma de las soluciones acuosas de sus sales, también por vía parenteral.

10.

15.

20.

25.

30

En las definiciones de la fórmula general I y en todas las demás definiciones, se entienden por radicales "inferiores" los que tienen un total de átomos de carbono de 4 a lo sumo.  $R_1$  puede estar materializado, por ejemplo, por el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo, y  $R_2$ , por ejemplo, por hidrógeno, el radical metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi o isobutoxi o un átomo de halógeno.  $R_3$  y  $R_4$ , independientemente uno de otro, son por ejemplo hidrógeno o radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o butilo terciario.  $R_3$  puede además estar materializado, por ejemplo, por el radical metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, acetoxi, propionoxi o butiroxi, un grupo hidróxilo, un átomo de halógeno o el grupo amino, formilamino, acetilamino, propionilamino o butirilamino. El radical trivalente X es, por

286563



- ejemplo, un radical 1-propenil-3-ilidénico o 1,2,3-propentri-  
fílico, un radical 1-butanil-4-ilidénico o 1,2,4-butantrifílico,  
un radical 1-pentanil-5-ilidénico, 1,2,5-pentantrifílico o 1,3,5-  
pentantrifílico, un radical 1-propen-1-il-3-ilidénico, 2-propen-  
1-il-3-ilidénico o 1-propen-1,2,3-trifílico, un radical 1-bu-  
5. ten-1-il-4-ilidénico, 2-buten-1-il-4-ilidénico, 3-buten-1-il-  
4-ilidénico, 1-buten-1,2,4-trifílico, 1-buten-1,3,4-trifílico  
o 2-buten-1,2,4-trifílico o bien un radical 4-penten-1-il-5-  
ilidénico o 2-penten-1,2,5-trifílico. Estos radicales trivalen-  
10. tes pueden estar substituidos, por ejemplo, por uno o dos ra-  
dicales de alquilo inferior con 7 átomos de carbono a lo su-  
mo en total, con lo que se convierten en radicales hidrocarburos  
alifáticos ramificados con un total de 12 átomos de carbono a  
lo sumo. Como ejemplos de radicales alquílicos inferiores, ca-  
15. be mencionar en particular los radicales metilo, etilo, n-pro-  
pilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y butilo terciario. Asi-  
mismo puede estar presente como substituyente del radical tri-  
valente X un átomo de cloro o, en particular junto a un grupo  
metilénico eventualmente substituido por alquilo, un grupo hi-  
20. dróxico, un radical metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-  
butoxi, acetoxi, propionoxi o butiroxi o, junto a un grupo me-  
tilénico, un radical oxo.

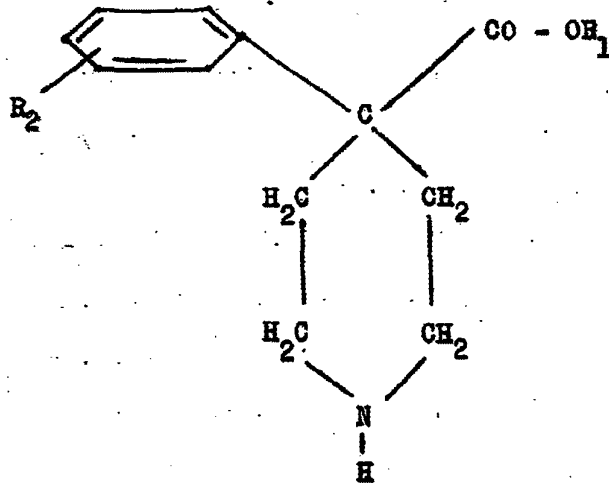
- Los radicales  $R_1$  a  $R_4$  y X antes expuestos consti-  
tuyen simplemente ejemplos para ilustrar el invento; pero éste  
25. no se limita en absoluto a la preparación de los compuestos que  
contienen únicamente los radicales mencionados.

Para preparar los nuevos compuestos de la fórmula  
general I se hace reaccionar un compuesto de la fórmula gene-  
ral II



286563

5.

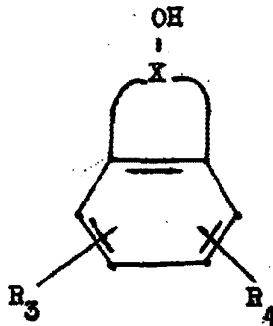


10.

con un éster reactivo de un compuesto de la fórmula general

III

15.



20.

donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $X$  tienen el significado expuesto antes, eventualmente en presencia de un agente condensador de ácido.

25.

Las reacciones se efectúan de preferencia en disolventes orgánicos apropiados, como por ejemplo en etanol, butanol o isopropanol secos, así como en benceno o tolueno en caliente, por ejemplo a la temperatura de ebullición de dichos disolventes,

añadiendo eventualmente como agente condensador de ácido, por

30.

ejemplo, carbonato sódico o potásico o bases orgánicas terciarias.

286563



- rias como la trietilamina, la tri-n-butilamina, la N,N-dimetilanilina o la piridina. Los ésteres reactivos de los compuestos de la fórmula general III pueden ser en particular ésteres de hidrácidos halogenados, o sea bromuros y cloruros, y asimismo
5. ésteres de ácido sulfónico, como los ésteres de ácido p-toluen-sulfónico y de ácido metansulfónico. Los ésteres reactivos pueden también derivarse de enoles, es decir, el átomo de halógeno o respectivamente el grupo sulfonyloxi que entra en reacción puede eventualmente estar radicado junto a un átomo de carbono
10. del que parte un enlace doble. Además de un átomo de bromo o de cloro ocasional, presente como componente reactivo del éster, puede hallarse aún en el radical X un átomo de cloro, que a causa de su posición en la molécula es menos reactivo y se conserva como sustituyente del radical X.
15. Diversos materiales de partida de la fórmula general II y numerosos ésteres reactivos de los compuestos de la fórmula general III son ya conocidos, mientras otros pueden prepararse de manera análoga. Como ejemplos de ésteres reactivos de compuestos de la fórmula general III, cabe mencionar
20. aquí:
- el 1-cloro-indano,
  - el 1-bromo-indano,
  - el 1-hidroxi-2-bromo-indano,
  - 25. - el 1-metoxi-2-bromo-indano,
  - el 1-etoxi-2-bromo-indano,
  - el 1-n-propoxi-2-bromo-indano,
  - la 2-bromo-indanona-(1),
  - la 3-bromo-indanona-(1),
  - 30. - la 1-cloro-tetralina,

286563



- la 2-cloro-tetralina,
- el 1-bromo-indeno,
- la 1-bromo-tetralina,
- la 2-bromo-tetralina,
- 5. - la 1-hidroxi-2-bromo-tetralina,
- la 1-metoxi-2-bromo-tetralina,
- la 1-etoxi-2-bromo-tetralina,
- la 1-n-propoxi-2-bromo-tetralina,
- la 2-bromo-tetralona-(1),
- 10. - el 5-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno,
- el 7-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno y
- el 7-(p-toluen-sulfoniloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno.

15. A continuación del procedimiento que se ha expuesto, está indicada la transformación ulterior de los productos inmediatos de la reacción. Pueden hacerse seguir transformaciones ulteriores que son importantes porque, por ejemplo, en los materiales de partida para dicho procedimiento existen grandes
20. diferencias de asequibilidad, que en muchos casos hacen aparecer conveniente la introducción ulterior de un sustituyente por transformación de otro en lugar de su introducción previa en el material de partida. Según el procedimiento y los materiales de partida que se utilicen, puede ser conveniente, por
25. lo tanto, tanto la esterificación o la acilación de grupos hidróxilos como su liberación de los grupos aciloxi, y asimismo la reducción de radicales oxo a grupos hidróxi, lo mismo que, viceversa, la oxidación de grupos hidróxilos a radicales oxo, la acilación de grupos amino y también la liberación de grupos amino de los grupos acilamino. Asimismo puede efectuarse el
30. desdoblamiento de haluro de hidrógeno, tanto con objeto de



286563

preparar un compuesto insaturado de la fórmula general I como en concepto de simple etapa intermedia en la eliminación de un grupo hidróxilo primitivo, seguido de una hidrogenación.

5. Si se desea, se eterifica un producto de reacción primario, provisto de grupo hidróxilo presente como  $R_3$  y/o situado en X, para convertirlo en un compuesto de la fórmula general I con uno o dos grupos de alcoxi inferior en las posiciones correspondientes. La eterificación se efectúa por ejemplo mediante reacción de los correspondientes productos de reacción primarios con ésteres reactivos de alcoholes inferiores, en particular con haluros de alquilo inferior, sulfatos de dialquilo o ésteres alquílicos de ácido arilsulfónico, en presencia de agentes condensadores de ácido. En concepto de tales agentes pueden servir, por ejemplo, los metales alcalinos y sus derivados, como la amíala sódica o el hidruro sódico, por medio de los cuales se convierten los productos de reacción primarios, provistos de grupos hidróxilos, en sus compuestos alcalinometálicos, de preferencia inmediatamente antes de la ulterior transformación. Además, la eterificación puede efectuarse también, por ejemplo, mediante diazometano y complejo de éter/fluoruro bórico en éter o en éter/cloruro de metileno, o por medio de alcoholes inferiores en presencia de agentes desdobladores de agua, como por ejemplo el ácido sulfúrico o el ácido p-toluensulfónico.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Por lo demás, si se desea, se acila un producto de reacción primario con grupo hidróxilo presente como  $R_3$  y/o situado en X convirtiéndolo en un compuesto de la fórmula general I con uno o dos grupos alcoiloxi inferiores en las posiciones correspondientes. La acilación se efectúa, por ejemplo, mediante reacción de haluros o anhídridos de áci-
- 30.



dos alcanicos inferiores, por ejemplo del ácido acético, del ácido propiónico, del ácido butírico o del ácido isobutírico, con los productos de reacción primarios en piridina, o con compuestos sódicos de los productos de reacción primarios en disolventes orgánicos inertes; y también, por ejemplo, mediante reacción de ácidos alcanicos inferiores con los productos de reacción primarios en presencia de agentes desdobladores de agua.

5.

10.

Viceversa, si se desea, se hidroliza un producto de reacción primario con grupo alcaniloxi presente como  $R_3$  y/o situado como substituyente en X convirtiéndolo en un compuesto de la fórmula general I con uno o dos grupos hidróxilos en las posiciones correspondientes. La hidrólisis sin que se desdoble el radical  $R_1$  es realizable, por ejemplo, por medio de lejías alcalinas alcanólicas, en condiciones suaves de reacción. En ocasiones la lejía alcalina se emplea simplemente en la proporción estequiométrica correspondiente al número de radicales de alcanilo inferior que se han de desdoblar. Por otra parte, está también indicada una hidrólisis ácida, por ejemplo mediante ácido clorhídrico acuoso o acuosoalcanólico, así como, si se eligen apropiadamente las condiciones de la reacción, el desdoblamiento de un grupo alcaniloxi en el curso de la reacción primaria.

15.

20.

25.

30.

Puede ser interesante, por diversos motivos, el empleo de materiales de partida que conduzcan a productos de reacción primarios con uno o dos grupos alcaniloxi en vez del grupo hidróxilo deseado en la materia final. Por ejemplo, en un compuesto hidroxilo-oxo apropiado, puede acilarse primeramente el grupo hidróxilo, reducirse luego el radical oxo y transformarse el compuesto alcaniloxi-hidroxilo de la fórmula

286563



general III obtenido en un éster reactivo.

- Otra posibilidad para introducir un grupo hidróxilo libre en el radical X de un producto de reacción primario de la fórmula general I consiste en reducir o hidrogenar un producto de esta índole que contenga un radical oxo en X, convirtiéndolo en el compuesto de la fórmula general I con un grupo hidróxilo en la posición correspondiente. La reducción puede realizarse, por ejemplo, mediante hidruro bórico de sodio o potasio en un medio orgánico u orgánicoacuoso apropiado, por ejemplo en éter dimetílico de dietilenglicol, en frío o, si es preciso, con calentamiento. La hidrogenación puede realizarse, por ejemplo, en presencia de níquel Raney o catalizadores de metal noble, como paladio sobre carbón o carbonato de bario, en un disolvente orgánico como el dioxano o el etanol. El valor de este procedimiento radica, por ejemplo, en que se dispone de diversas alfa-halogenocetonas como ésteres reactivos fácilmente asequibles de compuestos de la fórmula general III, en los que el radical oxo no se podía reducir o hidrogenar, o sólo de manera muy difícil, antes de la reacción con un compuestos de la fórmula general II.
- Por otra parte, si se desea, los productos de reacción primarios con un grupo hidróxilo situado en X se transforman de manera sencilla en compuestos de la fórmula general I con un radical oxo en la posición correspondiente, tratándolos con un agente oxidante, por ejemplo con trióxido de cromo en ácido acético glacial, a temperatura ambiente, o en piridina en caliente.
- Si bien en lo expuesto hasta ahora se ha tratado de transformaciones del grupo hidroxilo y del radical oxo en que se conservaba el átomo de oxígeno, entran también en consideración
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.
  - 30.

286563



ulteriores transformaciones con eliminación del mismo, que se fundamentan nuevamente en la facilidad de preparación de ciertos productos de reacción primarios con un grupo hidróxilo o un radical oxo como substituyente de X, aquí en comparación, por ejemplo, con materias finales deseadas de radical X substituido por halógeno o insaturado.

5.

Así, si se desea, un compuesto de la fórmula general I provisto de grupo hidróxilo en posición X, que pueda ser él mismo un producto primario de reacción u ob-

10.

tenerse por una de las transformaciones expuestas precedentemente, o un compuesto alcalinometálico del mismo, se convierte, por tratamiento con un cloruro de ácido sulfónico, en particular cloruro metansulfónico, con un cloruro de ácido inorgánico, como el cloruro de tionilo, o con fosgeno o cloruro de oxalilo en un disolvente orgánico inerte apropiado, como por ejemplo el benceno, en el compuesto de la fórmula general I que tiene un átomo de cloro en la posición correspondiente.

15.

Además, si se desea, el compuesto de la fórmula general I con átomo de cloro situado en X que se obtiene por el método precedente, por tratamiento con una base inorgánica u orgánica, por ejemplo con un alcanolato sódico en el alcohol correspondiente o bien con colidina en caliente, o asimismo directamente un compuesto de la fórmula general I con grupo hidróxilo situado en X, por desdoblamiento de agua, se transforma en un compuesto de la fórmula general I con enlace doble situado en X. El desdoblamiento de agua se efectúa, por ejemplo, mediante tratamiento con agentes desdobladores de agua apropiados, como el pentóxido fosfórico o el bisulfato potásico, en caliente, o, sobre todo cuando el grupo hidróxilo está uni-

20.

do a un átomo de carbono terciario, mediante simple acción del

25.

30.

286563



calor, por ejemplo mediante destilación bajo presión reducida.

Los compuestos de la fórmula general I con enlace doble situado en X que se obtienen de la manera antes expuesta o eventualmente también como productos de reacción primarios

5. se convierten, si se desea, en los correspondientes compuestos sin enlace doble en X, hidrogenándolos, por ejemplo en presencia de níquel Raney o de un catalizador de metal noble en un disolvente orgánico apropiado, como el dioxano o el etanol.

10. Partiendo de un producto de reacción primario con un grupo hidróxilo o un radical oxo en X, las reacciones que se han expuesto precedentemente constituyen en conjunto sucesiones reaccionales apropiadas para eliminar un grupo hidróxilo o un radical oxo.

15. Por último, si se desea se preparan compuestos de la fórmula general I con un grupo amino libre  $R_3$  hidrolizando un producto de reacción primario de la fórmula general I con un grupo alcancilamino inferior  $R_3$  por medio, por ejemplo, de ácido clorhídrico de concentración moderada o lejía alcalina alcohólica o acuosoalcohólica. Además, con la apropiada elección de las condiciones de la reacción puede desdoblarse un grupo alcancilamino inferior  $R_3$  también en el curso de la reacción primaria.

20. Viceversa, se puede acilar un producto de reacción primario de la fórmula general I con un grupo amino  $R_3$  para convertirlo en un compuesto correspondiente con un grupo alcancilamino inferior  $R_3$ , por ejemplo mediante tratamiento con un haluro o anhídrido de ácido alcancílico inferior, si es preciso en presencia de un agente condensador de ácido como por ejemplo la piridina o un carbonato alcalino en un disolvente orgánico, o con lejía sódica en un sistema bifásico orgánico-

25.

30.



286563

acuoso. La introducción del radical acetilo se efectúa sencillísimamente, por ejemplo, hirviendo en anhídrido acético en exceso un producto de reacción primario con grupo amino libre.

5. Los compuestos de la fórmula general I, si se desea, se transforman de manera ya de sí conocida en sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos. Ácidos aptos para formar las sales son, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxietsulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético y el ácido mandélico.
- 10.

15. Las sales farmacéuticamente aceptables, o sea las sales con ácidos que en las dosis requeridas son farmacológicamente inofensivas, pueden hallar empleo como materias activas para administración oral o parenteral. Las sales con otros ácidos pueden servir, por ejemplo, para la recristalización con el fin de aislar y purificar los nuevos compuestos.
- 20.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto explicar con más detalle la preparación según este invento de los nuevos compuestos.



286563

E J E M P L O 1

- a) Se hierven en reflujo durante una hora, en 25 cc de butanol anhidro, 14,5 g de carbonato de 4-fenil-4-carboetoxi-piperidina (carbonato del éster etílico de ácido 4-fenil-isonipecotínico, preparado según Thorp y Walton, J. Chem. Soc. 1948, 559). Luego se deja gotear despacio una solución de 11,4 g de 1-hidróxi-2-bromo-tetralina (preparada según Straus y Rohrbacher, Ber. 54, 40, 1921) y se hierve la mezcla en reflujo durante 14 horas más. A continuación se destila el butanol en vacío, se disuelve el residuo oleoso en éter y en ácido clorhídrico 1-n y se le extrae varias veces con 100 cc de ácido clorhídrico 1-n. Las soluciones ácidas combinadas se alcalinizan con solución 1-n de hidróxido sódico y se extraen dos veces con éter. Para separar la 4-fenil-4-carboetoxi-piperidina no reaccionada, se mezcla el extracto etéreo con anhídrido carbónico sólido, lo que hace que se precipite en forma de carbonato el material de partida mencionado y se le pueda separar por filtración. La 1-(2'-hidróxi-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(1')-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina originada por transposición y que se obtiene del filtrado etéreo por destilación del disolvente, no es cristalina y por lo tanto se purifica, por ejemplo pasando por el clorhidrato. Con este fin se disuelven 10 g de la base bruta en 50 cc de éter absoluto y, refrigerando con hielo, se trata la solución con la cantidad calculada de ácido clorhídrico etéreo saturado, frío. El clorhidrato así obtenido funde, después de recrystalizado en metanol/éter a 192-193°.

Punto de fusión del bromhidrato, 112-115°

Punto de fusión del maleato, 137-138°.

30.



286563

5. b) Para preparar la 1- $\sqrt{2}$ '-acetoxi-1',2',3',4'-tetra-  
hidro-naftil-(1') $\sqrt{7}$ -4-fenil-carboetoxi-piperidina se dejan  
en reposo durante 14 horas, a temperatura ambiente, 3,2 g de  
la base hidroxil anterior con 10 cc de piridina absoluta y 10 cc  
de anhídrido acético. El producto bruto que queda después de  
destilar los reactivos en vacío, se disuelve en 500 cc de éter  
y se lava varias veces con solución al 10 % de carbonato sódico  
y con agua. Luego de recristalización de éter/pentano, funde  
a 107-108°. Punto de fusión del clorhidrato, 193-194°.
10. c) Para preparar la 1- $\sqrt{2}$ '-propionoxi-1',2',3',4'-te-  
trahidro-naftil-(1') $\sqrt{7}$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina se di-  
suelven 2,9 g de la base hidroxil anterior en 10 cc de piridi-  
na absoluta, se mezcla la solución, refrigerando, con 1,5 cc  
de cloruro de propionilo y se deja la mezcla reaccional en re-  
poso a temperatura ambiente durante 14 horas. Luego se la di-  
suelve en 500 cc de éter y se la lava varias veces con solu-  
ción al 5 % de bicarbonato sódico y con agua. Se destila el  
éter, se disuelve el residuo en una mezcla de benceno y hexa-  
no (5:2) y se le filtra en una cantidad 25 veces mayor de óxi-  
do de aluminio de actividad II según Brockmann. El producto  
que queda después de la destilación del disolvente se recrista-  
liza en éter/pentano, y funde entonces a 104-105°.
20. Punto de fusión del maleato, 76-86°.

25.

E J E M P L O 2

30. Procediendo de manera análoga a la del ejemplo 1,  
a), a partir de 14,5 g de carbonato de 4-fenil-4-carboetoxi-  
piperidina y 12,5 g de 1-metoxi-2-bromo-tetralina (preparada  
según Strans y Rohrbacher, Ber. 54, 40, 1921) se obtiene la

286563



1- $\sqrt{1}$ '-metoxi-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(2') $\sqrt{7}$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 63-65°.

Punto de fusión del bromhidrato, 191-192°.

5. EJEMPLO 3

Procediendo de manera análoga a la del ejemplo 1,

a), a partir de 14,5g de carbonato de 4-fenil-4-carboetoxi-piperidina y 12,8 g de 1-etoxi-2-bromo-tetralina (de prepa-

10. ración análoga a la del compuesto metoxi, véase ejemplo 2) se obtiene la 1- $\sqrt{1}$ '-etoxi-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(2') $\sqrt{7}$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 82-83°.

Punto de fusión del clorhidrato, 199-200°.

15. EJEMPLO 4

Procediendo de manera análoga a la del ejemplo 1,

a), a partir de 14,5 g de carbonato de 4-fenil-4-carboetoxi-piperidina y 13,5 g de 1-n-propoxi-2-bromo-tetralina (de pre-

20. paración análoga a la del compuesto metoxi, véase el ejemplo 2) se obtiene la 1- $\sqrt{1}$ '-n-propoxi-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(2') $\sqrt{7}$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 59-60°.

Punto de fusión del clorhidrato, 181-183°.

25.

EJEMPLO 5

a) Procediendo de manera análoga a la del ejemplo 1,

a), a partir de 14,5 g de carbonato de 4-fenil-carboetoxi-piperidina y 10,7 g de 1-hidroxí-2-bromo-indano (preparado según

30.



286563

Treibs y Schroth, Ann. 639, 204, 1961) se obtiene la 1- $\sqrt{2}$ '-hidroxi-indanil-(1') $\sqrt{7}$ -4-fenil-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 114-115°.

Punto de fusión del clorhidrato, 186-187°.

5.

b) Procediendo de manera análoga a la del ejemplo 1, b), a partir de 5 g de la base hidroxil anterior y de una mezcla de 10 cc de piridina absoluta y 10 cc de anhídrido acético se obtiene la 1- $\sqrt{2}$ '-acetoxi-indanil-(1') $\sqrt{7}$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 100-102°.

10.

Punto de fusión del clorhidrato, 139-141°.

c) Procediendo de manera análoga a la del ejemplo 1, c), a partir de 9,1 g de la base hidroxil anterior y 2,5 cc de cloruro de propionilo se obtiene la 1- $\sqrt{2}$ '-propionoxi-indanil-(1') $\sqrt{7}$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 67-68°.

15.

Punto de fusión del clorhidrato, 122-125°.

EJEMPLO 6

20.

Procediendo de manera análoga al ejemplo 1, a), a partir de 18,5 g de carbonato de 4-fenil-4-carboetoxi-piperidina y 16 g de 1-metoxi-2-bromo-indano (de preparación análoga a la de la 1-metoxi-2-bromo-tetralina, véase el ejemplo 2), se obtiene la 1- $\sqrt{1}$ '-metoxi-indanil-(2') $\sqrt{7}$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 73-74°.

25.

Punto de fusión del bromhidrato 206-207°.



286563

EJEMPLO 7

5. Procediendo de manera análoga a la del ejemplo 1, a), a partir de 10,5 g de carbonato de 4-fenil-4-carboetoxi-piperidina y 16,8 g de 1-etoxi-2-bromo-indano (de preparación análoga a la de la 1-metoxi-2-bromo-tetralina, véase el ejemplo 2) se obtiene la 1-[1'-etoxi-indanil-(2')]7-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 98-99°. Punto de fusión del clorhidrato, 215-216°.

10.

EJEMPLO 8

15. Procediendo de manera análoga a la del ejemplo 1, a), a partir de 35,3 g de carbonato de 4-fenil-4-carboetoxi-piperidina y 17,1 g de 1-n-propoxi-2-bromo-indano (de preparación análoga a la del compuesto metoxi, véase el ejemplo 2) se obtiene la 1-[1'-n-propoxi-indanil-(2')]7-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de ebullición 188-189°/0,006 mm. Punto de fusión del bromhidrato, 225-226°.

20.

EJEMPLO 9

25. Se prepara 1-[1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(2')]7-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina de manera análoga a la del ejemplo 1, a). Se parte de 30 g de carbonato de 4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, pero antes de añadir 12,5 g de 2-cloro-tetralina (preparada según Richtzenhain, Chem. Ber. 81, 96, 1948) se destila todo el disolvente en vacío y luego se calienta la mezcla a 100° durante 24 horas. Punto de fusión de la base, 97-98°. Punto de fusión del clorhidrato, 199-200°. Punto de fusión del metansulfonato, 194-

30.



286563

196°.

EJEMPLO 10

5. Se obtiene 1-(1'-oxo-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(2')-4-fenil-4-carboetoxi-piperidino de manera análoga a la del ejemplo 1, a), partiendo de 22,5 g de carbonato de 4-fenil-4-carboetoxi-piperidina y 9,5 g de 2-bromo-tetralona-(1) (preparada según Straus y colaboradores, Ann. 444, 178, 1925) y empleando como disolvente 200 cc de benceno.
10. Punto de fusión del clorhidrato, 206-211°.

EJEMPLO 11

15. Procediendo de manera análoga a la del ejemplo 1, a), a partir de 21,1 g de carbonato de 4-fenil-4-carboetoxi-piperidina y 6,1 g de 1-cloro-indano (preparado según Weissgerber, Ber. 44, 1442, 1912) y empleando como disolvente 200 cc de benceno, se obtiene la 1-(1'-indanil)-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 94-95°.
20. Punto de fusión del bromhidrato, 167-169°.

EJEMPLO 12

25. a) Procediendo de manera análoga a la del ejemplo 1, a), a partir de 15,8 g de carbonato de 4-fenil-4-carboetoxi-piperidina y 13,4 g de 7-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptano (cuya preparación se expone más abajo), con adición de 24 g de carbonato sódico anhidro y empleando como disolvente 200 cc de éter monoetílico de etilenglicol, se obtiene
30. la 1-(6',7',8',9'-tetrahidro-5'H-benzociclohepten-7'-il)-



286563

4-fenil-4-carboestoxi-piperidina, de punto de fusión 87-88°.

Punto de fusión del metansulfonato, 205-206°.

5. Además de la 1-(6',7',8',9'-tetrahidro-5'H-benzociclohepten-7'-il)-4-fenil-4-carboestoxi-piperidina se origina en pequeña cantidad la 1'-(6',7',8',9'-tetrahidro-5'H-benzociclohepten-6'-il)-4-fenil-4-carboestoxi-piperidina, de punto de fusión 84-87°.

Punto de fusión del sulfato, 243-244°.

10. Para separar ambos isómeros, se disuelve en hexano la mezcla precipitada y se la filtra en una cantidad 25 veces mayor de óxido de aluminio de actividad II según Brockmann. El isómero con anillo piperidínico situado en posición 6' se eluye en las primeras fracciones hexánicas, mientras que el  
15. isómero con el anillo piperidínico en posición 7' sigue en las fracciones ulteriores.

Preparación del 7-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno: Por ebullición con 2 g de hidruro de litio y aluminio durante 4 horas en 300 cc de éter absoluto, se reducen 16 g de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ona  
20. (preparada según Allinger y colaboradores, J. Org. Chem. 27, 722, (1962); respecto a la nomenclatura, véase Ring Index 1960, página 239) a 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol, de punto de fusión 96-97°, y 13 g de este alcohol se convierten,  
25. por tratamiento con 8,8 g de tribromuro fosfórico, primeramente a -5°, luego durante 2 horas a 20° y luego 1 hora a 100°, en el 7-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno, de punto de ebullición<sub>15</sub> = 153-156°.

286563



- b) Se obtiene también 1-(6',7',8',9'-tetrahidro-5'H-benzociclohepten-7'-il)-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 87-88°, si se calientan a 100°, durante 14 horas, 5,28 g de carbonato de 4-fenil-4-carboetoxi-piperidina y 3,90 g de 7-(p-toluensulfonilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno, de punto de fusión 124-125° (preparado a partir del 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol por acción de cloruro de p-toluensulfonilo en presencia de piridina).  
Punto de fusión del metansulfonato, 205-206°.

10.

EJEMPLO 13

- Se disuelven 607 mg de 1- $\sqrt{1}$ '-oxo-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(2') $\sqrt{7}$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina (véase el ejemplo 10) en 10 cc de éter dimetílico de dietilenglicol y se mezclan despacio con una solución de 400 mg de hidruro bórico de sodio en 10 cc de éter dimetílico de dietilglicol. Se agita la mezcla reaccional durante 3 horas a 35° y durante 14 horas a temperatura ambiente y luego se la acaba de elaborar como en el ejemplo 20. Se obtiene la 1- $\sqrt{1}$ '-hidroxi-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(2') $\sqrt{7}$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, que después de cristalizada de cloruro de metileno/pentano funde a 153-154°.  
Punto de fusión del metansulfonato, 151-152°.

25.

EJEMPLO 14

- Se disuelven 760 mg de 1- $\sqrt{2}$ '-hidroxi-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(1') $\sqrt{7}$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina (véase el ejemplo 1) en una mezcla de 80 cc de éter y 30 cc de clo-

30.

286563



5. ruro de metileno, se mezclan a 0° con 282 mg de un complejo de esterato y trifluoruro bórico y con una solución de 1 g de diametano en 45 cc de éter y se deja reposar todo ello durante media hora. Luego se diluye la mezcla reaccional con 200 cc de éter y se la lava con solución de carbonato sódico al 10% y con agua. Después de secar y evaporar la solución etérea, se obtiene un residuo oleoso, que es disuelto en hexano y filtrado en una cantidad 10 veces mayor de óxido de aluminio de actividad II según Brockmann. Después de destilar el disolvente, queda la
10. 1- $\sqrt{2}$ '-metoxi-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(1')-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 54-55° después de dos cristalizaciones en pentano.

E J E M P L O 15

15. Se disuelven 200 mg de 1- $\sqrt{6}$ '-amino-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(1')-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina en 5 cc de anhídrido acético y se calienta esta solución a 100° durante una hora. Luego se evapora la mezcla en vacío hasta sequedad, se disuelve el residuo en éter y se lava la solución con solución diluida de hidróxido sódico y con agua. Después de secar y evaporar, se obtiene la 1- $\sqrt{6}$ '-acetilamino-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(1')-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 123-124° después de dos cristalizaciones en
20. éter/pentano.
- 25.

E J E M P L O 16

30. Se disuelven 200 mg de 1- $\sqrt{6}$ '-acetilamino-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(1')-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina (véase



286563

5. el ejemplo 15) en 20 cc de ácido clorhídrico 6-n y se calienta esta solución a 100° durante dos horas. Luego se alcaliniza la mezcla a 0° con solución diluida de hidróxido sódico y se la extrae a fondo con éter. Después de secar y evaporar la solución etérea, se obtiene la 1- $\sqrt{3}$ '-amino-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(1') $\sqrt{7}$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 128-129° después de cristalización en éter.  
Punto de fusión del diclorhidrato, 196-203°.

10. E J E M P L O 17

15. Se disuelven en 50 cc de benceno absoluto 500 mg de una suspensión de 50 % de hidruro sódico en aceite de parafina y se mezcla esta solución con una solución de 38 g de 1- $\sqrt{3}$ '-hidroxi-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(2') $\sqrt{7}$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina en 50 cc de benceno absoluto. Luego se instilan 1,15 g de cloruro de metansulfonilo, disueltos en 50 cc de benceno absoluto, y se agita la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación se destila en vacío el disolvente, se mezcla el residuo con 100 cc de éter y se separa por filtración el precipitado insoluble.  
20. Del filtrado etéreo se obtiene por destilación del disolvente la 1- $\sqrt{3}$ '-cloro-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(2') $\sqrt{7}$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 125-126° después de  
25. dos cristalizaciones en cloroformo/éter.

E J E M P L O 18

30. Se disuelven en 100 cc de metanol 1,15 g de 1- $\sqrt{3}$ '-cloro-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(2') $\sqrt{7}$ -4-fenil-4-carboetoxi-



286563

- piperidina, se instilan 15 cc de una solución metanólica de metilato sódico (a base de 900 mg de sodio y 100 cc de metanol) y se hierve en reflujo la mezcla reaccional durante 1 hora. Luego se mezcla la solución con 200 cc de agua helada y se la extrae varias veces con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua hasta neutralidad y se secan. Por destilación del disolvente se obtiene la 1- $\Delta$ '<sup>1</sup>,2'-dihidro-naftil-(2') $\Delta$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 123-124° después de cristalización en hexano.
- 5.
10. Punto de fusión del metansulfonato, 162-163°.

E J E M P L O 19

- Se disuelven en 200 cc de etanol 361 mg de 1- $\Delta$ '<sup>1</sup>,2'-dihidro-naftil-(2') $\Delta$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina y se sacude la solución a temperatura ambiente y en atmósfera de hidrógeno en presencia de 50 mg de catalizador de platino (según Adams). Después de absorbido 1 milimol de hidrógeno gaseoso, cesa la reacción. Se separa entonces el catalizador por filtración, y del filtrado se obtiene, por destilación del disolvente, la 1- $\Delta$ '<sup>1</sup>,2',3',4'-tetrahidro-naftil-(2') $\Delta$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 97-98° después de cristalización en hexano.
- 15.
20. Punto de fusión del clorhidrato, 199-200°. Punto de fusión del metansulfonato, 194-196°. Véase el ejemplo 9.

E J E M P L O 20

- a) Se disuelven 379 mg de 1- $\Delta$ '<sup>2</sup>-hidroxi-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(1') $\Delta$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina en
- 30.

286563



- 40 cc de ácido acético glacial, se mezcla esta solución con una solución de 1 g de trióxido crómico en 20 cc de ácido acético glacial y se deja la mezcla reaccional en reposo durante 14 horas a temperatura ambiente. Después de reducir el trióxido crómico excedente con 5 cc de metanol, se destila el ácido acético en vacío y el residuo se mezcla con 20 cc de agua, se alcaliniza con solución concentrada de hidróxido sódico y se extrae a fondo con éter. El extracto etéreo se lava con agua hasta neutralidad, se seca y se evapora, lo que da, en forma de
5. aceite, la 1- $\sqrt{2}$ '-oxo-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(1')]-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina.
- 10.
- b) Se disuelven en 5 cc de piridina seca 379 mg de 1- $\sqrt{2}$ '-hidroxi-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(1')]-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, se mezcla esta solución con complejo de trióxido crómico y piridina (a base de 300 mg de trióxido crómico y 3 cc de piridina) y se deja la mezcla reaccional en reposo durante 14 horas a temperatura ambiente. Luego se la vierte en agua, se la extrae a fondo con éter y se lava el
15. extracto etéreo con agua hasta neutralidad. También de esta
20. manera se obtiene, en forma de aceite, la 1- $\sqrt{2}$ '-oxo-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(1')]-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina.

E J E M P L O 21

25. Se calientan a 100° durante 14 horas 2,64 g de carbonato de 4-fenil-4-carboetoxi-piperidina y 1,34 g de 1-acetoxi-2-bromo-tetralina (preparada según Braun y Kirschbaum, Ber. 54, 597, 1921). Luego se disuelve la mezcla reaccional en éter y
30. en ácido clorhídrico 1-n y se la extrae varias veces con 20 cc



286563

- de ácido clorhídrico 1-n. Las soluciones ácidas combinadas se alcalinizan con solución 1-n de hidróxido sódico enfriada con hielo y se extrae con éter. Del extracto etéreo se precipita en forma de carbonato la 4-fenil-4-carboetoxi-piperidina que
5. no ha reaccionado y se la separa por filtración. Del filtrado etéreo, por destilación del disolvente, se obtiene en forma de aceite la 1- $\sqrt{2}$ '-hidroxi-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(1')/7-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, originada por transposición y desdoblamiento del radical acetilo.
10. Punto de fusión del bromhidrato, 112-115° (véase el ejemplo 1).

= . =



286563

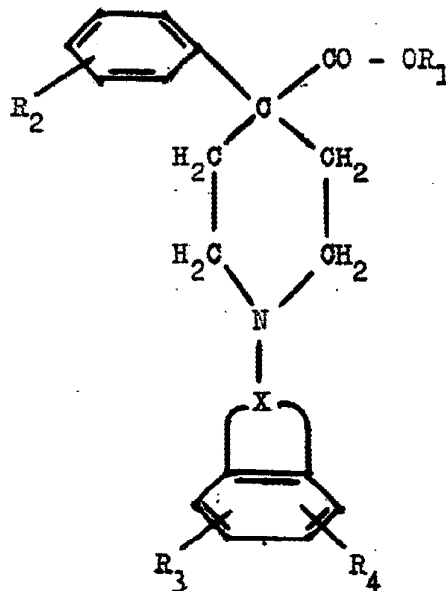
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza N° 3862/62 del 30 de marzo de 1.962.

5.

1. Procedimiento para preparar nuevos derivados de piperidina, de la fórmula general I

10.



(I)

15.

20.

25.

en la que

R<sub>1</sub> significa un radical de alquilo inferior,



286563

- 5.  $R_2$  significa hidrógeno, un radical de alcoxi o alquilo inferior o un átomo de halógeno,
- $R_3$  significa hidrógeno, un grupo hidróxilo, un átomo de halógeno, un radical alcancilamino, alcanciloxi, alcoxi o alquilo inferior o un grupo amino,
- 10.  $R_4$  significa hidrógeno o un radical de alquilo inferior y
- 15. X significa un radical hidrocarburo alifático trivalente, de cadena recta, saturado o insaturado sencillamente, con 3 a 5 átomos de carbono, cuyas dos valencias más lejanas están unidas al núcleo bencénico y que puede estar substituído por un radical oxo, un grupo hidróxilo, un radical alcanciloxi o alcoxi inferior, un átomo de cloro y/o dos, a lo sumo, radicales de alquilo inferior,

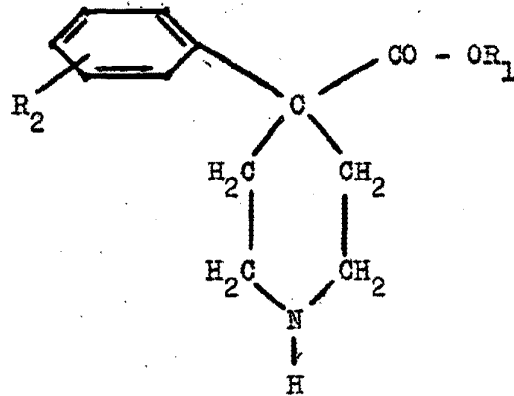
20. entendiéndose por radicales inferiores, en todas las definiciones aquí expuestas, los radicales con 4 átomos de carbono a lo sumo, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general II

25.



286563

5.

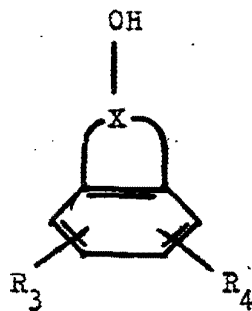


10.

con un éster reactivo de un compuesto de la fórmula general III

15.

20.



25.

eventualmente en presencia de un agente condensador de ácido.

30.

2. Procedimiento para preparar nuevos derivados de piperidina.



286563

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 30 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 29 de marzo de 1963.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

**JAMIE ISEFN MIRALLES**

**R.P.**

