

F 1675 + A



286564

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. residente en BASILEA (Suiza).

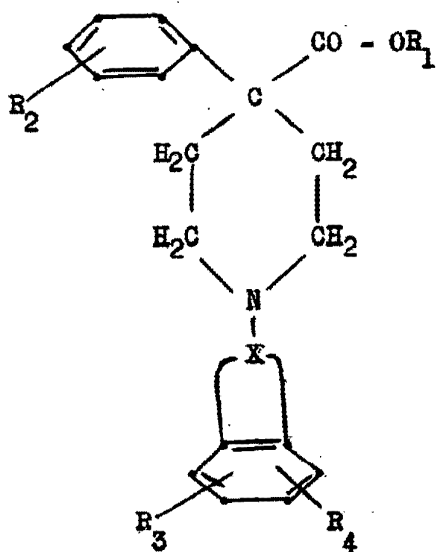
. - .

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 derivados de piperidina de la fórmula general I

286564



(I)

donde

$R_1$  significa un radical de alquilo inferior, en particular un radical etílico,

15.

$R_2$  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 alcanoi-amino, alcanoi-loxi, alcoxi o alquilo inferior o un grupo amino.

20.

$R_4$  significa hidrógeno o un radical de alquilo inferior y

X significa un radical hidrocarburo alifático trivalente, de cadena recta, saturado o in-

286564



5. saturado de manera simple, con 3 a 5 átomos de carbono, cuyas dos valencias más lejanas están unidas al núcleo bencénico y que puede estar substituido por un radical oxo, un grupo hidróxilo, un radical alcoxi o alcanciloxi inferior o un átomo de cloro y/o a lo sumo dos radicales de alquilo inferior,

10. 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.

15. 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,

30.

286564



propionilamino o butirilamino. El radical trivalente X es, por ejemplo, un radical 1-propanil-3-ilidénico o 1,2,3.-propantrifílico, 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-

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-buten-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-pentan-1-il-5-

10. ilidénico o 2-pentan-1,2,5-trifílico. Estos radicales trivalentes pueden estar substituidos, por ejemplo, por uno o dos radicales de alquilo inferior con 7 átomos de carbono a lo

sumo 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 alifáticos inferiores, cabe mencionar en particular los radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y butilo terciario. Asimismo puede estar presente como substituyente del radical trivalente X un átomo de cloro o, en particular junto

20. a un grupo metilénico eventualmente substituido por alquilo, un grupo hidróxilo, acetoxi, propionoxi o butiroxi o, junto a un grupo metilénico, un radical oxo.

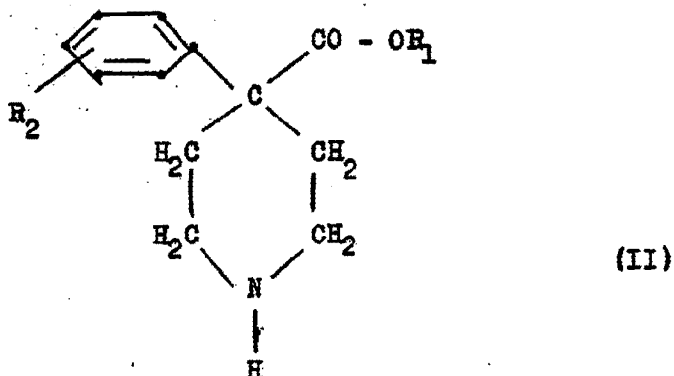
Los radicales  $R_1$  a  $R_4$  y X antes expuestos constituyen simplemente ejemplos para ilustrar el invento, pero éste no se limita en absoluto a la preparación de los compuestos que contienen únicamente los radicales mencionados.

25. Para preparar los nuevos compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

286564

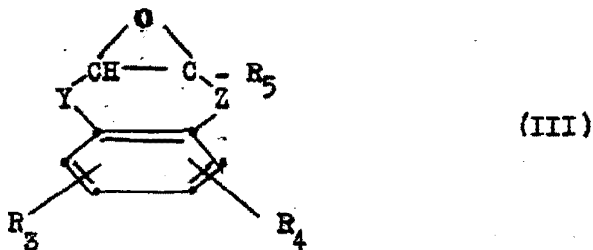


5.



donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado expuesto antes,  
con un compuesto de la fórmula general III

10.



15. donde

$R_5$  significa hidrógeno o un radical alquílico inferior e

Y y Z significan radicales alquilidénicos o alquilénicos que completan el radical 1-hidroxi-1-etanil-2-ilidénico o el radical 1-hidroxi-1-alkil-1-etanil-2-ilidénico, contenidos en la fórmula general IV siguiente, convirtiéndolo en un radical hidroxilo-substituido

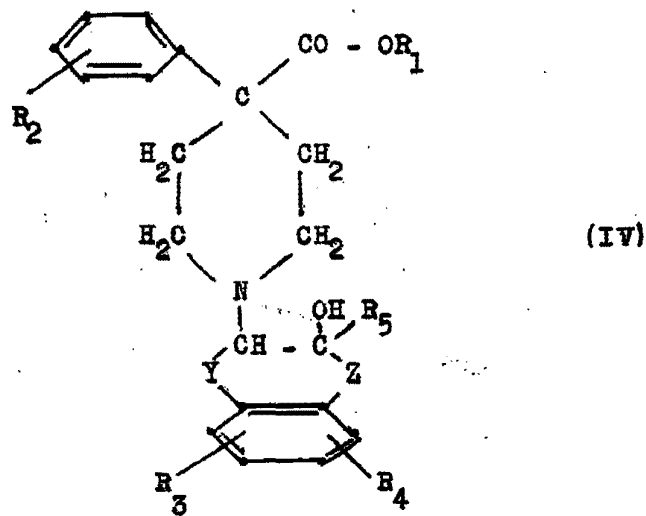
20.

286564



correspondiente a la definición de X, pudiendo también uno de estos dos símbolos significar el enlace directo, y

- 5.  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado expuesto antes, para formar un compuesto de la fórmula general IV



que se engloba en la fórmula general I

Diversos materiales de partida de la fórmula general II son ya conocidas, mientras otros pueden prepararse de manera análoga.

- 20. Las reacciones de los compuestos de la fórmula general II con los de la fórmula III se efectúan de preferencia en caliente, eventualmente en presencia de un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo el benceno, el tolueno o el xileno. A título tan solo de ejemplos de los materiales de partida de la fórmula general III cabe mencionar el 1,2-epoxiindano, la 2,3-epoxi-tetralina, la 2,3-epoxi-5-metil-tetralina,
- 25.

286564



la 2,4-dietil-2,3-epoxi-tetralina y el 5,6-epoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno. En estos compuestos, Y está materializado por el radical metilénico o trimetilénico, y Z por el enlace directo o el radical metilénico.

5. Mediante diversas reacciones para transformar el grupo hidróxilo liberado en el desdoblamiento del grupo epoxi, pueden prepararse otros compuestos de la fórmula general I que se explican más adelante.

10. A continuación del procedimiento, está indicada la transformación ulterior de los productos inmediatos de la reacción. Pueden hacerse seguir transformaciones ulteriores que son importantes, por ejemplo, porque dicho procedimiento, valioso tanto por lo que atañe a la asequibilidad de los materiales de partida como a la capacidad de reacción, sólo proporciona directamente productos reaccionales con un grupo hidróxilo como sustituyente de X. Según los materiales de partida que se utilicen, puede ser conveniente, pues, tanto la esterificación o la acilación de grupos hidróxilos como su liberación de los grupos aciloxi, la oxidación de grupos hidróxilos o radicales oxo, la acilación de grupos amino y también

15. la liberación de grupos amino de los grupos acilamino. Asimismo, el desdoblamiento de haluro de hidrógeno puede efectuarse tanto con objeto de 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.

20.

25.

Si se desea, se esterifica 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 esterificación se efectúa por ejemplo

30.



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

5. agentes condensadores de ácido. En concepto de tales agentes pueden servir, por ejemplo, los metales alcalinos y sus derivados, como la amida 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 esterificación puede efectuarse también, por ejemplo, mediante diazometano y complejo de éter y fluorato bórico en éter o en éter y 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.

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 ácidos alcanoicos 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 alcanoicos inferiores con los productos de reacción primarios en presencia de agentes desdobladores de agua.

20.

25.

30. Viceversa, si se desea, se hidroliza un producto de reacción primario con grupo alcoiloxi 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

5. 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 alcanóilo inferior que se han de desdoblar. Por otra parte, está también indicada una hidrólisis ácida, por
10. ejemplo mediante ácido clorhídrico acuoso o acuosoalcanólico, así como, si se eligen apropiadamente las condiciones de la reacción, el desdoblamiento de un grupo alcanóilo en el curso de la reacción primaria.

- Puede ser interesante, por diversos motivos, el empleo de materiales de partida que conduzcan a productos de reacción primario con un grupo alcanóilo en vez del grupo hidróxilo deseado en el producto final. Por ejemplo, en la preparación de epóxidos de la fórmula general III por oxidación de los correspondientes compuestos insaturados puede ser conveniente proteger por alcanóilación un grupo hidróxi  $R_3$ .
- 15.
- 20.

- En el procedimiento general de preparación que se ha mencionado, se obtienen de manera sencilla productos de reacción primarios con un grupo hidróxilo situado en X. Estos se transforman, si se desea, en compuestos de la fórmula general I con un radical oxo en la posición correspondiente, tratándolos
25. con un agente oxidante, por ejemplo con trióxido de cromo en ácido acético glacial, a temperatura ambiente, o en piridina en caliente.

- Aunque en lo hasta aquí expuesto se ha tratado de transformaciones del grupo hidróxi conservando el átomo de oxígeno, entran también en consideración ulteriores transfor-
- 30.

286564



maciones 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,

5. con productos finales deseados de radical X substituido por halógeno o insaturado.

Así, si se desea, un compuesto de la fórmula general I provisto de grupo hidróxilo en posición X, que es él mismo producto primario de reacción, o un compuesto alcalino-

10. metálico 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
15. de la fórmula general I que tiene un átomo de cloro en la posición correspondiente.

Además, si se desea, el compuesto de la fórmula general I con átomo de cloro situado en X obtenido por el método precedente, o asimismo directamente un compuesto de la fórmula

20. general I con un grupo hidróxilo situado en X, se transforma en un compuesto de la fórmula general I con enlace doble situado en X, en el primer caso por tratamiento con una base inorgánica u orgánica, por ejemplo con un alcanolato sódico en el alcohol correspondiente o bien con colidina en caliente;
25. y en el segundo caso, por desdoblamiento de agua. El desdoblamiento de agua se efectúa, por ejemplo, mediante tratamiento con agentes desdobladores de agua apropiados, como el pentóxido fósforico o el bisulfato potásico, en caliente, o, sobre todo cuando el grupo hidróxilo está unido a un átomo de carbono
30. terciario, mediante simple acción del calor, por ejemplo mediante destilación bajo presión reducida.

286584



- Los compuestos de la fórmula general I con enlace doble situado en X que se obtienen de la manera antes expuesta 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. Partiendo de un producto de reacción primario con grupo hidróxilo en X, las reacciones que se han expuesto precedentemente constituyen en conjunto sucesiones reaccionales apropiadas para eliminar el grupo hidróxilo y ofrecen la posibilidad, por ejemplo, de llegar, en el procedimiento general de preparación mencionado, a compuestos con un radical X insubstituido.
- 5.
- 10.

- Por último, se preparan, si se desea, 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 alcanoilamino inferior  $R_3$  por medio, por ejemplo, de ácido clorhídrico de concentración moderada o lejía alcalina alcanólica o acuosoalcanólica. Además, eligiendo apropiadamente las condiciones de la reacción puede desdoblarse un grupo alcanoilamino inferior  $R_3$  también en el curso de la reacción primaria.
- 15.
- 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 alcanoilamino inferior  $R_3$ , por ejemplo mediante tratamiento con un haluro o anhídrido de ácido alcanico inferior, si es preciso en presencia de un agente condensador de ácido, como la piridina o un carbonato alcalino en un disolvente orgánico, o con lejía sódica en un sistema bifásico orgánicoacuoso. La introducción del radical acetilo se efectúa sencillamente hirviendo, por ejemplo, en anhídrido acético en exceso un pro-
- 25.
- 30.

285564



ducto de reacción primario con grupo amino libre

- Los compuestos de la fórmula general I se transforman, si se desea, 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-hidroxietansulfónico, 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.
- 5.
- 10.

- Las sales farmacéuticamente aceptables, o sea las sales con ácidos que en las dosis requeridas son farmacológicamente inofensivos, 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.
- 15.

- Los ejemplos que siguen tienen por objeto explicar con más detalle la preparación según este invento de los nuevos compuestos.
- 20.



Ejemplo 1

- a) Se disuelven en 100 cc de benceno absoluto 7,9 g de carbonato de 4-fenil-4-carboetoxi-piperidina y se hierven en reflujo hasta que cesa el desprendimiento de anhídrido carbónico. Se destila el disolvente en vacío y la 4-fenil-4-carboetoxi-piperidina que queda se calienta a 100°, durante 5 horas, con 4,4 g de 2,3-epoxi-tetralina preparada según Cook y Hill, J.A.C.S. 62, 1995 (1940). Después del enfriamiento, se combina la mezcla reaccional con 500 cc de éter y se la extrae varias veces con 100 cc de ácido clorhídrico 1-n. Las soluciones ácidas reunidas y la sal precipitada se tratan con lejía sódica 1-n hasta reacción alcalina y se extrae la mezcla por dos veces con éter. La 4-fenil-4-carboetoxi-piperidina que no ha reaccionado se separa en forma de carbonato por adición de anhídrido carbónico sólido a la solución etérea. Después de destilar el disolvente, queda en forma de cristales blancos la 1- $\sqrt{3}$ '-hidroxi-1', 2', 3', 4'-tetrahidro-naftil-(2')-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, que, después de recristalizada de acetona/hexano, funde a 117-118°.
5. Punto de fusión del clorhidrato, 224-225°.
10. 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 1- $\sqrt{3}$ '-acetoxi-1', 2', 3', 4'-tetrahidro-naftil (2')-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 82-83°, dejando reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas, disolviendo en 500 cc de éter el producto bruto que queda después de separar los reactivos por destilación en vacío, lavándolo varias veces con solución de carbonato sódico al 10 % y con agua y recristalizando luego en éter/pentano.
15. Punto de fusión del clorhidrato, 185-186°.
20. Punto de fusión del clorhidrato, 224-225°.
25. Punto de fusión del clorhidrato, 185-186°.
30. Punto de fusión del clorhidrato, 185-186°.



- c) A partir de 2,9 g de la base hidroxil anterior y 1,5cc de cloruro de propionilo, se obtiene 1- $\beta$ '-propionoxi-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil (2')-7-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 98-99°. La base hidroxil se disuelve en 10 cc de piridina absoluta y se añade, refrigerando, el cloruro de propionilo. Se deja la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 14 horas y luego se la disuelve con 500 cc de éter y se la lava varias veces con solución de bicarbonato sódico al 5 % y con agua. Se destila el éter, se disuelve el residuo en una mezcla de benceno y hexano (5:2) y se le filtra en una cantidad 25 veces mayor de óxido de aluminio de actividad II según Brockmann. El producto que queda después de destilar el disolvente, se recristaliza de éter/pentano.
5. Punto de fusión del clorhidrato, 190-195°.
- 10.
- 15.

Ejemplo 2

- a) A partir de 8,2 g de 4-fenil-4-carboetoxi-piperidina y 5 g de 5-metil-2,3-epoxi-tetralina (cuya preparación se expone más abajo) se obtiene, procediendo de manera análoga a la del ejemplo 1, a), la 1- $\beta$ '-hidroxi-8'-metil-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(2')-7-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 150°. Punto de fusión del clorhidrato, 243-245°.
- 20.

La 5-metil-2,3-epoxi-tetralina se obtiene a base de la 1,4-dihidro-5-metil-naftalina (preparada según Hüchel y Vevera, Ber., 95,350, 1962) con ácido perbenzoico en solución de cloroformo; punto de fusión 90°.

25.

- b) A partir de 2 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- $\beta$ '-acetoxi-8'-metil-1',2',3',4'-
- 30.



tetra-hidro-naftil-(2')]-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 120s.

Punto de fusión del clorhidrato, 200-204s.

Ejemplo 3

- 5. A partir de 13,2 g de carbonato de 4-fenil-4 carboetoxi-piperidina y 10,1 g de 1,4-dietil-2,3-epoxi-tetralina (cuya preparación se expone más abajo), se obtiene, procediendo de manera análoga al ejemplo 1, a), la 1-[1',4'-dietil-3'-hidroxi-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(2')]-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de ebullición 168-175s.  
0,04
- 10.

Preparación de la 1,4-dietil-2,3-epoxi-tetralina:

- 15. Procediendo según Hückel y Jemewein, Chem. Ber. 95, 350, 1962, se obtiene, a base del naftalina con sodio y yoduro de etilo, la 1,4-dietil-1,4-dihidro-naftalina, de punto de ebullición 70-75s. La 1,4-dietil-2,3-epoxi-tetralina se origina de ésta por acción del ácido perbenzoico en cloroformo según Cook y Hill, J. Am. Chem. Soc. 62, 1995, 1940; punto de ebullición 147-154s.  
0,1  
11

Ejemplo 4

- 20. Se disuelven en una mezcla de 80 cc de éter y 30 cc de cloruro de metileno 760 mg de 1-[2'-hidroxi-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(1')]-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, se mezclan a 0s con 282 mg de un complejo de eterato y trifluoruro bórico y con una solución de 1 g de diazometano en 45 cc
- 25. 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.
- 30.

286564



Después de destilar el disolvente, queda la 1-[2'-metoxi-1', 2', 3', 4'-tetrahidro-naftil-1')] 7-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 54-55° después de dos cristalizaciones en pentano.

5. Ejemplo 5

Se disuelven en 5 cc de anhídrido acético 200 mg de 1-[6'-amino-1', 2', 3', 4'-tetrahidro-naftil-(1')] 7-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina 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-[6'-acetilamino-1', 2', 3', 4'-tetrahidro-naftil-(1')] 7-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 123-124° después de dos cristalizaciones en éter/pentano.

15.

Ejemplo 6

Se disuelven en 20 cc de ácido clorhídrico 6-n 200 mg de 1-[6'-acetilamino-1', 2', 3', 4'-tetrahidro-naftil-(1')] 7-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina (véase el ejemplo 5) 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-[6'-amino-1', 2', 3', 4'-tetrahidro-naftil-(1')] 7-4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 128 - 129° después de cristalización en éter.

25.

Punto de fusión del diclorhidrato, 196-203°.

Ejemplo 7

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

30.

286564



- 1- $\beta$ -hidroxi-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(2')  $\gamma$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina (véase el ejemplo 1) en 50 cc de benceno absoluto. Luego se instilan 1,15 g de cloruro de metansulfonilo, disueltos en 50 cc de benceno absoluto, y
5. 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. Del filtrado etéreo se obtiene por destilación del disolvente la 1- $\beta$ -cloro-1',2',
10. 3',4'-tetrahidro-naftil-(2')  $\gamma$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 124-126° después de dos cristalizaciones en cloroformo/éter.

#### Ejemplo 8

- Se disuelven en 100 cc de metanol 1,15 g de 1- $\beta$ -
15. cloro-1',2',3',4'-tetrahidro-naftil-(2')  $\gamma$ -4-fenil-4-carboetoxi-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 una hora. Luego se mezcla la solución con 200 cc de agua helada y se la
20. 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- $\beta$ -1',2'-dihidro-naftil-(2')  $\gamma$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 123-124° después de cristalización en hexano.
25. Punto de fusión del metansulfonato, 162-163°.

#### Ejemplo 9

- Se disuelven en 200 cc de etanol 361 mg de 1- $\beta$ -
30. 2'-dihidro-naftil-(2')  $\gamma$ -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).

286564



Después de absorbido 1 milimol de hidrógeno gaseoso, cesa la reacción. Se separa entonces el catalizador por filtración, y del filtrado se obtiene, destilando el disolvente, la 1- $\sqrt{1'}$ ,2',-3',4'-tetrahidro-naftil-(2')  $\int$ -4-fenil-4-carboetoxi-piperidina, de punto de fusión 97-98 $\text{e}$  después de cristalización en hexano. Punto de fusión del clorhidrato, 199-200 $\text{e}$ . Punto de fusión del metansulfonato, 194-196 $\text{e}$ .

Ejemplo 10

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



286564

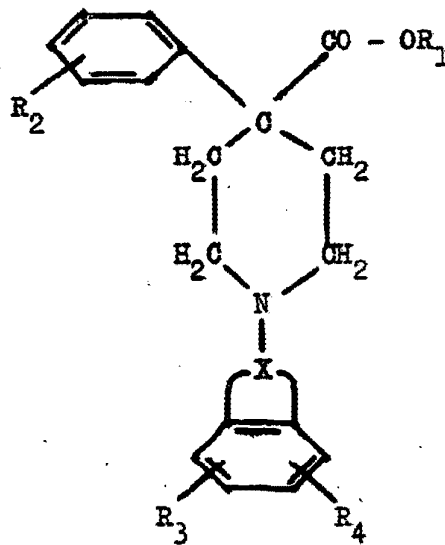
N O T A

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.

en la que

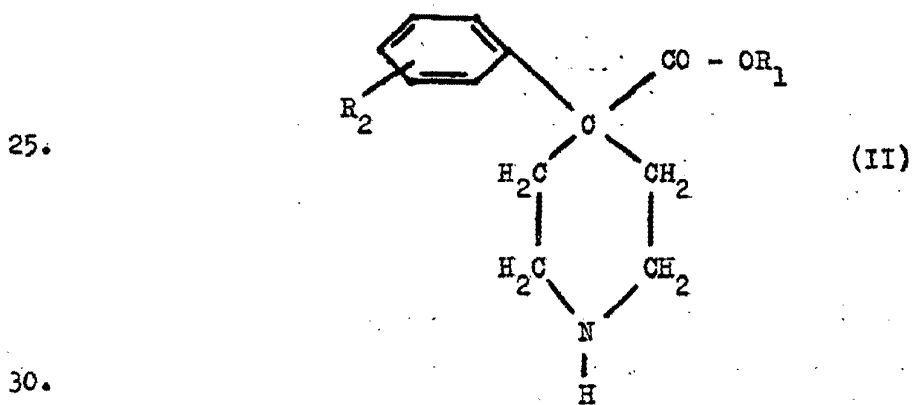
25.

R<sub>1</sub> significa un radical de alquilo inferior,  
R<sub>2</sub> significa hidrógeno, un radical de alcoxi o alquilo inferior o un átomo de halógeno,



286564

5.  $R_3$  significa hidrógeno, un grupo hidróxilo, un átomo de halógeno, un radical alcanoilamino, alcanoiloxi, 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 sustituido por un radical oxo, un grupo hidróxilo, un radical alcanoiloxi 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

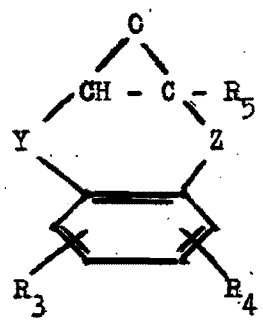




286564

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado expuesto antes, con un compuesto de la fórmula general III

5.



III

10.

en la que

15.  $R_5$  significa hidrógeno o un radical de alquilo inferior,

Y y Z significan radicales alquilidénicos o alquilénicos que completan el radical l-hidroxi-1-etanil-2-ilidénico o el radical l-hidroxi-1-alquil-1-etanil-2-ilidénico contenidos en

20. la fórmula general IV siguiente convirtiéndolos en un radical hidróxilo-substituido correspondiente a la definición de X, pudiendo uno de ambos símbolos ser también el enlace directo, y

25.  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado expuesto antes,

convirtiéndolo en un compuesto de la fórmula general IV

30.

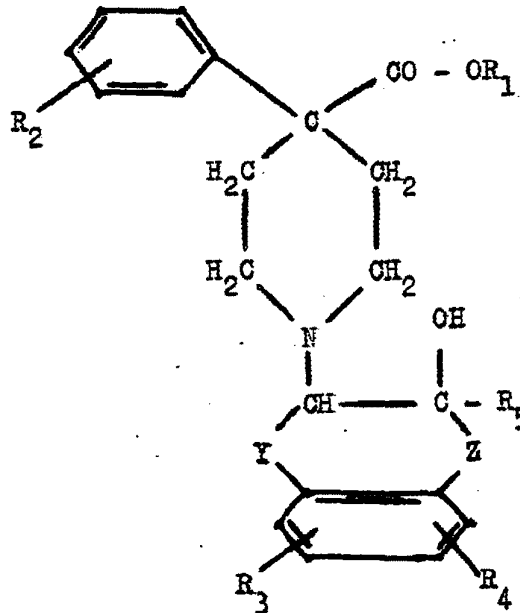
286564



5.

10.

15.



(V)

que se engloba en la fórmula general I.

20.

2. Procedimiento para preparar nuevos derivados de piperidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 22 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 29 de marzo de 1963.

25.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

**JAIEN ISEPN MIRALLER**  
P.P.