



327079

PATENTE DE INVENCION

a favor de:

C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein (República Federal Alemana), por:

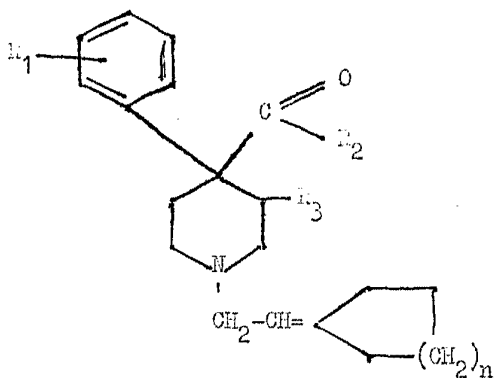
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS 1-CICLOALCOHILMETIL-4-FENIL-PIPERIDINAS".

-----

Memoria descriptiva

El invento se refiere a la obtención de nuevos derivados de la piperidina, de la fórmula general I

5  
  
  
  
10



I



en la que

R<sub>1</sub> significa m- ó p-hidroxi, m- ó p-metoxi,

R<sub>2</sub>, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi o propoxi,

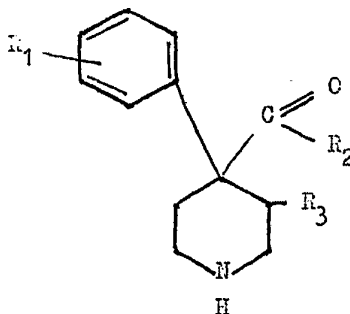
15 R<sub>3</sub>, hidrógeno o metilo, y

n, 1, 2, 3 ó 4,

así como de sus sales de adición de ácidos.

Conforme al invento se pueden obtener los nuevos compuestos por medio  
de la reacción entre las correspondientes piperidinas secundarias de la fór-  
mula

20

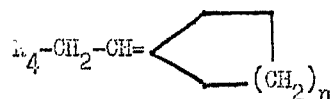


II

25

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados más arriba indicados, con com-  
puestos cicloalcoholidenetílicos de la fórmula

30



III,

en la que R<sub>4</sub> puede significar un átomo de halógeno o un radical O-tosilo,  
siendo n = 1, 2, 3 ó 4.

35

La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente  
orgánico apropiado y de un agente neutralizante, por ejemplo, bicarbonato o  
carbonato sódico, convenientemente a temperaturas entre 20 y 150°C. Los par-  
ticipantes de la reacción pueden ser empleados en una proporción molar de  
1 : 1; preferentemente, no obstante, se utiliza el cicloalcoholidenetilhalo-  
genuro en exceso. Como disolvente se prefieren alcoholes o una mezcla de  
40 dimetilformamida y tetrahidrofurano.





1967

75 Disleb, loc.cit.; patente USA 3.004.977). Tratándose de compuestos con un grupo metoxi en el núcleo fenílico, se puede proceder al desdoblamiento del radical tosilo, a la saponificación del grupo nitrilo y al desdoblamiento del éster fenólico con ácido bromhídrico, todo ello en una misma fase de la reacción.

80 Reacciones Grignard de 4-fenil-4-cian-piperidinas, han sido descritas múltiples veces en la bibliografía (por ejemplo, en la patente alemana 679.231). De manera análoga se hicieron reaccionar 1-tosil-4-fenil-4-cian-piperidinas para la obtención de las sustancias de partida. La cetimina producida, tosilizada en posición 1, puede ser destosilizada conforme a la bibliografía citada, saponificándose para obtener la cetona; pueden emplearse, 85 por ejemplo, los siguientes compuestos de partida:

|                                                                         | <u>Ep</u> | <u>20</u> |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
| I 4-(3-hidroxifenil)-4-acetil-piperidina                                |           | 205       |
| II 4-(3-hidroxifenil)-4-propionil-piperidina                            |           | 223       |
| III 4-(3-hidroxifenil)-4-butiril-piperidina . HCl                       |           | 216       |
| 90 IV 4-(3-hidroxifenil)-4-carbometoxi-piperidina . HCl                 |           | 244       |
| V 4-(3-hidroxifenil)-4-carbetoxi-piperidina . HCl                       |           | 192       |
| VI 4-(3-hidroxifenil)-4-carbopropoxi-piperidina . HCl                   |           | 158       |
| VII 4-(3-metoxifenil)-4-propionil-piperidina . HCl                      |           | 202       |
| VIII 4-(3-metoxifenil)-4-carbetoxi-piperidina . HCl                     |           | 163       |
| 95 IX 4-(4-hidroxifenil)-4-propionil-piperidina                         |           | 166       |
| X 4-(4-hidroxifenil)-4-carbetoxi-piperidina . HCl                       |           | 199       |
| XI $\alpha$ -3-metil-4-(3-hidroxifenil)-4-propionil-piperidina          |           | 209       |
| XII $\alpha$ -3-metil-4-(3-hidroxifenil)-4-carbometoxi-piperidina . HCl |           | 213       |
| XIII $\beta$ -3-metil-4-(3-hidroxifenil)-4-carbometoxi-piperidina . HCl |           | 212       |
| 100 XIV $\alpha$ -3-metil-4-(3-hidroxifenil)-4-carbetoxi-piperidina     |           | 175-178   |
| XV $\beta$ -3-metil-4-(3-hidroxifenil)-4-carbetoxi-piperidina           |           | 146-149   |

Ejemplo 1

Hidrocloreuro de 1-(2-ciclohexilidenetil)-4-(3-hidroxifenil)-4-carbetoxi-piperidina

105 2,86 g (0,01 moles) de hidrocloreuro de 4-(3-hidroxifenil)-4-carbetoxi-piperidina, 2,10 g (0,025 moles) de bicarbonato sódico y 2,1 g (0,011 moles) de ciclohexilidenetilbromuro, se hierven durante 6 horas a reflujo en 10 ml de dimetilformamida y 15 ml de tetrahidrofurano. A continuación se elimina el disol-



110 vente con vacío en un evaporador rotativo, y el residuo se extrae con cloro-  
formo y agua. La capa acuosa se separa, se extrae nuevamente con cloroformo  
y las fases de cloroformo reunidas se lavan con agua y se secan con sulfato  
sódico. Después de evaporado el disolvente, se obtiene la base bruta, que  
puede ser cristalizada como tal, o bien transformarse en una sal.

115 La base bruta puede ser purificada ventajosamente por medio de filtra-  
ción sobre óxido de aluminio (óxido de aluminio neutro de grado de actividad  
II). Para ello se disuelve con 20 ml de cloroformo, y la solución, una vez  
lavada con cloroformo, se filtra a través de una columna de cromatografía con  
75 g de óxido de aluminio. El producto filtrado contiene la base pura.

120 El residuo de la evaporación del producto filtrado de cloroformo se di-  
suelve con 20 ml de etanol, la solución se acidula con 4 ml de ácido clorhi-  
drico en etanol 2,5N, y se añade éter absoluto hasta producirse turbidez.  
125 Cristaliza entonces el hidrocloreuro que, una vez enfriado en un armario fri-  
gorífico, se filtra y lava con éter. El rendimiento es de 2,8 g (71 del  
teórico), el punto de fusión es de 212°C. Después de recrystalizar desde  
etanol/éter, se obtiene la sustancia analíticamente pura, con un punto de fu-  
sión de 215°C.

Ejemplo 2

Hidrocloreuro de 1-(2-ciclohexilidenetil)-4-(3-hidroxifenil)-4-propionil-  
piperidina

130 2,33 g (0,01 moles) de 4-(3-hidroxifenil)-4-propionil-piperidina, 1,26 g  
(0,015 moles) de bicarbonato sódico y 2,1 g (0,11 moles) de ciclohexilidenetil  
bromuro se hierven durante 6 horas a reflujo en 10 ml de dimetilformamida y  
25 ml de tetrahidrofurano. El tratamiento ulterior tiene lugar de la manera in-  
dicada en el ejemplo 1. Rendimiento: 2,65 g = 70, del teórico. El punto de  
fusión es de 203°C.



| Ejemplo | Sustancia                                                                                                | Análoga<br>mente al<br>Ejemplo | Compues<br>to de<br>partida | Rendimien<br>to, del<br>teórico | Fp. 49.          |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------|
| 135     | 3 Hidrocloruro de 1-(2-ciclopentilidenetil)-4-(3-hidroxifenil)-4-propionil-piperidina                    | 2                              | II                          | 60,5                            | 216              |
| 140     | 4 Hidrocloruro de 1-(2-ciclopentilidenetil)-4-(3-hidroxifenil)-4-carbometoxi-piperidina                  | 1                              | IV                          | 72,5                            | 203              |
| 145     | 5 Hidrocloruro de 1-(2-ciclopentilidenetil)-4-(3-hidroxifenil)-4-carbetoxi-piperidina                    | 1                              | V                           | 61,0                            | 221              |
|         | 6 Hidrocloruro de 1-(2-ciclopentilidenetil)-4-(3-hidroxifenil)-4-carbopropoxi-piperidina                 | 1                              | VI                          | 58,0                            | 214              |
| 150     | 7 Hidrocloruro de 1-(2-ciclohexilidenetil)-4-(3-hidroxifenil)-4-acetil-piperidina                        | 2                              | I                           | 62,0                            | 203              |
|         | 8 Hidrocloruro de 1-(2-ciclohexilidenetil)-4-(3-hidroxifenil)-4-butiril-piperidina                       | 1                              | III                         | 69,0                            | 209              |
| 155     | 9 Hidrocloruro de 1-(2-ciclohexilidenetil)-4-(3-hidroxifenil)-4-carbometoxi-piperidina<br>Letansulfonato | 1                              | IV                          | 72,5                            | 194<br>187,5-189 |
| 160     | 10 Hidrocloruro de 1-(2-ciclohexilidenetil)-4-(3-hidroxifenil)-4-carbopropoxi-piperidina                 | 1                              | VI                          | 66,0                            | 207              |
|         | 11 Hidrocloruro de alfa-1-(2-ciclohexilidenetil)-3-metil-4-(3-hidroxifenil)-4-propionil-piperidina       | 2                              | II                          | 60,0                            | 115              |
| 165     | 12 Hidrocloruro de alfa-1-(2-ciclohexilidenetil)-3-metil-4-(3-hidroxifenil)-4-carbometoxi-piperidina     | 1                              | III                         | 42,0                            | 125              |



| Ejemplo | Sustancia                                                                                              | Análoga<br>mente al<br>Ejemplo | Compues<br>to de<br>partida | Rendimien<br>to, del<br>teórico | Ep 20 |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------|
| 170     |                                                                                                        |                                |                             |                                 |       |
| 13      | Hidrocloreuro de $\beta$ -1-(2-ciclohexilidenetil)-3-metil-4-(3-hidroxifenil)-4-carbometoxi-piperidina | 1                              | XIII                        | 78,0                            | 192   |
| 175     |                                                                                                        |                                |                             |                                 |       |
| 14      | Hidrocloreuro de 1-(2-ciclohexilidenetil)-4-(3-metoxifenil)-4-propionil-piperidina                     | 2                              | VII                         | 38,0                            | 112   |
| 180     |                                                                                                        |                                |                             |                                 |       |
| 15      | Hidrocloreuro de 1-(2-ciclohexilidenetil)-4-(4-hidroxifenil)-4-carbetoxi-piperidina                    | 1                              | X                           | 46,0                            | 177   |
|         |                                                                                                        |                                |                             |                                 |       |
| 16      | Hidrocloreuro de 1-(2-ciclohexilidenetil)-4-(3-metoxifenil)-4-carbetoxi-piperidina                     | 1                              | VIII                        | 39,5                            | 155   |
| 185     |                                                                                                        |                                |                             |                                 |       |
| 17      | Hidrocloreuro de 1-(2-cicloheptilidenetil)-4-(3-hidroxifenil)-4-propionil-piperidina                   | 2                              | II                          | 55,0                            | 179   |
| 190     |                                                                                                        |                                |                             |                                 |       |
| 18      | Hidrocloreuro de 1-(2-cicloheptilidenetil)-4-(3-hidroxifenil)-4-carbometoxi-piperidina                 | 1                              | IV                          | 51,0                            | 174   |
|         |                                                                                                        |                                |                             |                                 |       |
| 19      | Hidrocloreuro de 1-(2-cicloheptilidenetil)-4-(3-hidroxifenil)-4-carbetoxi-piperidina                   | 1                              | V                           | 56,0                            | 193   |
| 195     |                                                                                                        |                                |                             |                                 |       |
| 20      | Hidrocloreuro de 1-(2-ciclooctilidenetil)-4-(3-hidroxifenil)-4-propionil-piperidina                    | 2                              | II                          | 50,0                            | 175   |
| 200     |                                                                                                        |                                |                             |                                 |       |
| 21      | Hidrocloreuro de 1-(2-ciclooctilidenetil)-4-(3-hidroxifenil)-4-carbometoxi-piperidina                  | 1                              | IV                          | 63,0                            | 204   |



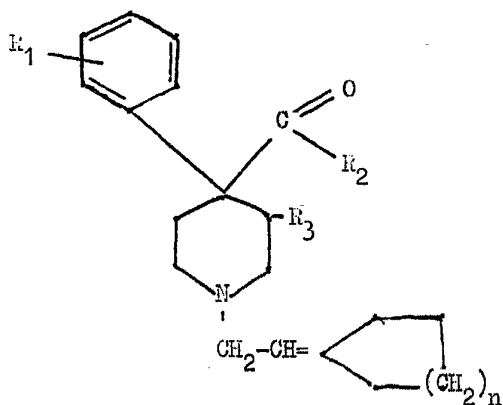
Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 16 de Junio de 1.965, bajo el número B 82 430 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

205

REIVINDICACIONES

1). Un procedimiento para la obtención de nuevas 1-(2-cicloalcoholilidenetil) piperidinas de la fórmula general

210



I

215

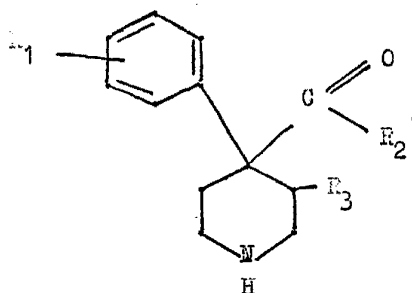
en la que

R<sub>1</sub> significa m- ó p-hidroxi, m- ó p-metoxi,  
R<sub>2</sub>, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi o propoxi,  
R<sub>3</sub>, hidrógeno o metilo, y  
n, 1, 2, 3 ó 4,

220

así como de sus sales de adición de ácidos, caracterizado porque un derivado secundario de la piperidina, de la fórmula

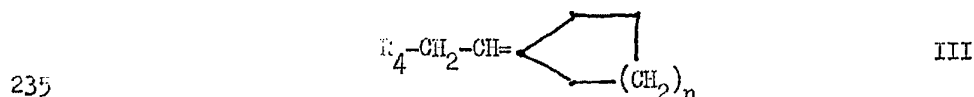
225



II



230 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados más arriba indicados, es al-  
cuhlado en el átomo de nitrógeno con compuestos cicloalcoholidenetílicos  
de la fórmula



en la que  $R_4$  significa un átomo de halógeno o un radical O-tosilo y sien-  
do  $n = 1, 2, 3$  ó  $4$ , preferentemente en presencia de un disolvente orgánico  
y de un agente neutralizante, transformándose los compuestos de la fórmu-  
la I así obtenidos eventualmente en sus sales de adición con ácidos tolera-  
bles fisiológicamente, por los métodos en sí conocidos.

240 2). Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1), caracterizado  
por emplearse un cicloalcoholidenetilbromuro como agente de la alcoholiza-  
ción.

245 3). Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1), caracterizado por-  
que la alcoholización se lleva a cabo en una mezcla de dimetilformamida y  
tetrahidrofurano.

4). "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVAS 1-CICLOALCOHILIDENETIL-  
4-FENIL-PIPERIDINAS".

250 Esta memoria consta de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por un  
sólo lado de sus caras.

Madrid, 13 de Junio de 1966