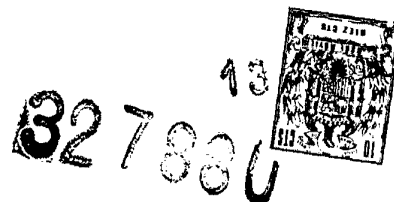


PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Case SU 438/142.



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de piperidinas ópticamente activas".

=====

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es la obtención de las formas dextrogiro y levogiro de las 1-(β -hidroxi- ó halógeno-etil)-difenilmetil-piperidinas y de sus sales.

5. Ya es conocido (Patente USA Nº 3'048'594)

13 JUN 1951



que las formas racémicas de los compuestos halógeno-
-etílicos de arriba tienen un efecto parasimpaticolít-
tico y contrarrestan la acetilcolina, el cloruro de
bario, la histamina y la adrenalina, mientras que las
5. 1-(β -hidroxi-etil)-2-difenilmetil-piperidinas tienen
un efecto estimulante sobre el sistema nervioso cen-
tral y aumentan la motilidad.

Los compuestos de la presente invención pueden
estar sustituidos, especialmente en los radicales fe-
nólicos, por uno o varios radicales de alquilo infe-
rior o alcoxi inferior, por ej. radicales de metilo,
10. etilo, metoxi o etoxi, ó átomos de halógeno, por ej.
cloro o bromo. El átomo de halógeno en la posición β
del radical N-etílico es especialmente un átomo de
15. cloro.

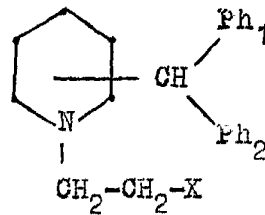
Se ha descubierto ahora que los compuestos dex-
trogiro de la invención producen una considerable dis-
minución de la secreción de los jugos gástricos, es-
pecialmente de la secreción del ácido gástrico, pu-
diendo desatenderse el efecto estimulante sobre el
20. sistema nervioso central. Los compuestos reprimen ade-
más el temblor producido por la tremorina. Los compues-
tos levogiro de la presente invención muestran un pro-
nunciado efecto estimulante sobre el sistema nervioso
25. central. Por lo tanto, los compuestos de la presente
invención se pueden emplear para la secreción de los
jugos gástricos, por ej. en caso de irritación de la
mucosidad estomacal por exceso de ácido o gastritis
ulcerosa, como medio antitremorínico en la enfermedad
30. de Parkinson o bién como estimulantes, por ej. para



13

el tratamiento de estados depresivos o adiposis.

Especialmente valiosas son las formas d y l de los compuestos de fórmula



5. en la cual cada uno de los radicales Ph_1 y Ph_2 significan fenilo, alquilo inferior-fenilo- alcoxi inferior-fenilo ó halógeno-fenilo y X hidrógeno o halógeno, especialmente cloro, y sus sales de adición de ácido de aplicación terapéutica.

10. Especialmente valiosos son los compuestos siguientes: la d-1-(β -hidroxi-etil)-3-difenilmetil-piperidina, la d-1-(β -hidroxi-etil)-3-(fenil-p-cloro-fenilmetil)-piperidina, la d-1-(β -cloro-etil)-3-difenilmetil-piperidina, la d-1-(β -cloro-etil)-3-(fenil-p-cloro-fenilmetil)-piperidina, la d-1-(β -cloro-etil)-2-difenilmetil-piperidina y la d-1-(β -cloro-etil)-4-difenilmetil-piperidina, los correspondientes compuestos levogiro y sus sales de adición de ácido de aplicación terapéutica, especialmente sus tartratos e hidroccloruros.

20. Los compuestos de la presente invención se obtienen según métodos conocidos, por ej.
a) separando una mezcla de formas diastereoisómeras



de sales de una 1-(β -hidroxi- ó halógeno-etil)-difenilmetil-piperidina racémica con un antípoda de un ácido ópticamente activo, y aislando una o ambas sales diastereoisómeras, ó

5. b) transformando en una 1-(β -R-etil)-difenilmetil-piperidina, en la cual R significa un resto transformable en un radical hidroxi o en un átomo de halógeno, este resto en el radical hidroxi o en un átomo de halógeno, ó
10. c) adosando a una 1-vinil-difenilmetil-piperidina ópticamente activa agua o un haluro de hidrógeno, ó
d) reaccionando una difenilmetil-piperidina N-insustituída, ópticamente activa con un óxido etilénico o un éster capaz de reacción del glicol etilénico, ó
15. e) reduciendo en una 1-(β -hidroxi- ó halógeno-etil)-difenilmetil-piperidina, que en el anillo y/o en la cadena etílica muestra por lo menos un radical carbamilo o un doble enlace, este radical al radical metilenoimino o a un enlace simple, ó
20. f) reduciendo en una 1-carboximetil-difenilmetil-piperidina ópticamente activa, o una éster de la misma, el radical carboxi al radical hidroximetílico, y, si se desea, una 1-(β -hidroxi-etil)-difenilmetil-piperidina ópticamente activa, obtenida, se transforma en el correspondiente compuesto β -halógeno-etílico, y/o una sal ópticamente activa, obtenida, se transforma en la base correspondiente o en otra sal, o una base ópticamente activa en su sal.

Antípodas especialmente valiosos de ácidos formadores de sal ópticamente activos son en la reacción a)



el ácido d-tartárico, el ácido l-málico, el ácido l-amigdalico, el ácido d-camfor-sulfónico, el ácido d- α -bromocamfor-II-sulfónico, el ácido l-químico, el ácido d-6,6'-dinitro-difenico ó los enantiomeros correspondientes.

5.

Las sales diastereoisómeras se separan de acuerdo con sus diferencias físico-químicas, por ej. mediante cristalización fraccionada. Una variante adecuada del método de arriba consiste en tratar la l-(β -hidroxi- ó halógeno-etil)-difenilmetil-piperidina racémica con la mitad del ácido necesario para la neutralización, empleado para la separación. Simultáneamente se toma también medio equivalente de un ácido mineral, por ej. de un hidrógeno halogenado, tal como ácido clorhídrico. Se presenta entre los dos pares de sales un equilibrio, siendo las sales de un ácido ópticamente activo considerablemente menos solubles que las sales inorgánicas. De esta manera tiende a la cristalización la sal menos soluble de las dos sales orgánicas diastereoisómeras, mientras que la solución contiene principalmente la sal inorgánica de la base enantiomera.

10.

15.

20.

Una sal ópticamente activa obtenida se puede transformar en el compuesto libre, por ej. mediante reacción con un medio alcalino, por ej. amoníaco, hidróxido, carbonado o alcoholato de metal alcalino, tal como hidróxido, carbonato o alcanolato inferior, por ej. metanolato o etanolato de sodio o potasio. Las sales se pueden transformar en las bases también mediante tratamiento con un intercambiador de iones adecuado.

25.

30.

El sustituyente R, transformable en un radical



- hidroxi. o un átomo de halógeno, es por ej. un radical aciloxi, tal como el radical sulfoniloxi o carboniloxi en el cual el resto acílico es uno de los ácidos arriba mencionados, pero también el resto acílico de un ácido
5. polibásico ópticamente inactivo, tal como de un ácido dicarboxílico aromático, por ej. el ácido ftálico, o un radical amino libre o acilado, o un radical diazoico o un radical metal-carboxilato, siendo el metal plata, mercurio o potasio. En un material de partida, en el
10. cual R significa un radical aciloxi, por ej. un radical sulfoniloxi alifático o aromático, por ej. un radical de etano, benceno o p-toluenosulfoniloxi, se puede transformar este radical mediante reacción con una base acuosa, por ej. con hidróxidos de metal, tales como hidróxido sódico o potásico, en el radical hidroxi. El radical
15. mencionado en último lugar puede formarse también del radical amino mediante tratamiento con ácido nitroso, formándose como productos intermedios los compuestos diazoicos. Estos últimos se pueden reaccionar con ácidos
20. acuosos, preferentemente en presencia de catalizadores, por ej. sales cúpricas (I), tales como cloruro cúprico (I). Un radical amino o acilamino, por ej. el radical benzoilamino R se puede transformar también en un átomo de halógeno mediante reacción con un haluro nitrosílico, por ej. cloruro o bromuro nitrosílico, o bien
25. con un pentahaluro de fósforo, por ej. pentacloruro de fósforo o pentabromuro de fósforo. Las sales, especialmente las sales de plata de los compuestos β -carboxi-
-etílicos se pueden tratar con un halógeno, por ej, cloro
30. o bromo, obteniéndose bajo disociación de dióxido de



carbono el compuesto β -halógeno-etílico deseado.

- El adosamiento de agua según la reacción c) se efectúa preferentemente en presencia de un ácido fuerte, por ej. de ácido sulfúrico o de un ácido Lewis, por ej. trifluoruro de boro, bromuro de cinc, cloruro de aluminio, tricloruro de bismuto o antimonio. Los últimos se emplean especialmente en el adosamiento de hidrácidos halogenados. Para esta finalidad se pueden emplear también los peróxidos, por ej. el peróxido benzofílico. Los epóxidos obtenidos se pueden disociar mediante hidrogenólisis, por ej. bajo empleo de hidrógeno catalíticamente activado o nascente.
- 5.
- 10.

- El óxido etilénico se puede reaccionar con los compuestos N-insaturados preferentemente en presencia de reducidas cantidades de agua y/o ácido, por ej. ácido clorhídrico. Esteres capaces de reacción del glicol etilénico son por ej. el ácido clorhídrico o el monoéster del ácido sulfónico, por ej. aquellos de cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido benceno- o p-tolueno-sulfónico. En caso de emplear los diésteres, entonces se deberán derivar estos de distintos ácidos. Así tiene por ej. en los etileno-dihaluros el átomo de halógeno, que está por el radical hidroxil esterificado en forma capaz de reacción, el mayor peso molecular. Estos compuestos se reaccionan preferentemente con los compuestos N-insustituídos en presencia de medios de condensación, por ej. de una base inorgánica u orgánica, por ej. carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico o potásico, o una base de nitrógeno terciaria, por ej. trimetilamina o piridina.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

13 JUN 1966

- El radical carbamílico en los materiales de partida de la variante e) del procedimiento se puede reducir por ej. con un hidruro de metal ligero complejo, por ej. con hidruro de litio-aluminio. Los materiales de partida con un doble enlace, preferentemente aquellos en los cuales el doble enlace parte del átomo de carbono que lleva el radical difenilmetílico, se pueden reducir con hidrógeno catalíticamente activado o nascente, por ej. hidrógeno en presencia de paladio o níquel Raney.
- 5.
- 10.

- Los materiales de partida de la variante f) del procedimiento se pueden reducir a los correspondientes productos del procedimiento por ej. con hidruros de metal ligero tal/complejos, por ej. con hidruro de litio-aluminio o borohidruro sódico.
- 15.

- Un compuesto β -hidroxi-etílico obtenido se puede transformar en el correspondiente compuesto β -halógeno-etílico mediante reacción con un medio de halogenación, preferentemente un medio de cloración, por ej. ácido clorhídrico, un haluro de sulfuro, tal como cloruro sulfúrico, un haluro tionílico, tal como cloruro tionílico, un haluro fosfórico, tal como tricloruro fosfórico, o pentacloruro fosfórico, un cloruro del ácido fosfórico, tal como oxiclорuro fosfórico, dicloruro trifenoxi-fosfórico o bromuro trifenoxi-bencil-fosfórico.
- 20.
- 25.

- Una sal obtenida se puede transformar en otra sal menos soluble en el disolvente empleado, por ej. mediante reacción con un ácido o sus sales, o mediante tratamiento con un intercambiador de iones adecuado.
- 30.



Un compuesto libre obtenido se puede transformar en sus sales, especialmente en sus sales de aplicación terapéutica, mediante tratamiento con un ácido, por ej. con uno de los ácidos mencionados más abajo, o con un intercambiador de iones.

5.

Las reacciones arriba mencionadas se efectúan según métodos conocidos, en presencia o bajo ausencia de diluyentes, preferentemente de aquellos que sean inertes con relación a los reactivos y disuelvan a estos, catalizadores medios de condensación y/o en una atmósfera inerte, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o a temperaturas más elevadas, a presión normal o más elevada.

10.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o en las cuales los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción, o en las cuales los componentes de la reacción, en caso dado, se emplean en forma de sus sales.

15.

20.

En el procedimiento según la presente invención se emplean preferentemente aquellos materiales de partida que conducen a los compuestos descritos al principio como especialmente valiosos.

25.

Según las condiciones del procedimiento y los materiales de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma, asimismo incluida en la invención, de sus sales de adición de ácido.

30.



13 JUN 1960

Debido a la estrecha relación existente entre el nuevo compuesto en su forma libre y en forma de sus sales de adición de ácido se han de entender en lo anterior y a continuación, bajo el compuesto libre, según sentido y finalidad, en caso dado también las correspondientes sales de adición de ácido.

5. Para la obtención de sales de adición de ácido se emplean especialmente los ácidos de aplicación terapéutica, por ej. los hidrácidos halogenados, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico o los ácidos fosfóricos; los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico o pirogálico; el ácido fenilacético, benzoico, p-amino-benzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico ó p-amino-salicílico, el ácido emboico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilenosulfónico; el ácido halógenobenzenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o el ácido sulfanílico.

10. Los materiales de partida para las variantes del procedimiento descritas bajo a) hasta f) son conocidos o se pueden obtener según métodos en si conocidos. Así se puede obtener por ej. un material de partida de la variante b) del procedimiento en el cual R significa un radical aciloxi, separando una mezcla de las formas diastereoisómeras de ésteres de una 1-(β -hidroxi-etil)-difenilmetil-piperidina racémica con un antípoda de un ácido ópticamente activo o sales del mismo, y aislando

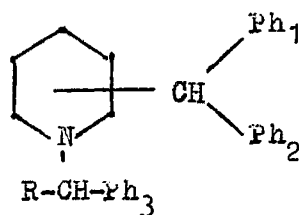


13 JUN 1966

uno o ambos de los ésteres diastereoisómeros, en caso dado en forma de una sal.

5. Otra variante para la obtención de estos materiales de partida consiste en esterificar la forma d, l del compuesto 1-(β -hidroxi-etil)-difenilmetil-piperidínico con un ácido polibásico ópticamente inactivo, por ej. con un ácido dicarboxílico aromático, tal como ácido ftálico, y separar el éster ácido obtenido en forma en si conocida, por ej. a través de una sal con un antípoda de una base ópticamente activa, en las formas ópticamente activas.
- 10.

15. Las d- o l-difenilmetil-piperidinas N-insustituidas empleadas en la variante d) del procedimiento se pueden obtener, partiendo de correspondientes compuestos racémicos, mediante reacción con un éster capaz de reacción de un compuesto de fórmula $R-\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{Ph}_3$, en la cual R significa en primer lugar hidrógeno, pero también un alquilo inferior, y Ph_3 tiene el mismo significado como Ph_1 y Ph_2 , por ej. con un haluro bencílico, separación de los compuestos l-sustituídos obtenidos según la variante a) del procedimiento, liberación de la base ópticamente activa, por ej. mediante tratamiento con un medio alcalino, y disociación del sustituyente en la posición 1 con hidrógeno catalíticamente activado. Las formas d- y l-obtenidas en la preparación de estos materiales de partida, de los materiales intermedios de fórmula
- 20.
- 25.



en la cual Ph₁, Ph₂, Ph₃ y R tienen el significado arriba indicado, forman también un objeto de la presente solicitud.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ej. en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos junto con materiales vehículo o de carga sólidos o líquidos, orgánicos o inorgánicos, farmacéuticos, que sean adecuados para aplicación enteral, por ej. oral o parenteral. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como por ej. agua, gelatina, lactosa, fécula, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de magnesio, estearato de calcio, alcohol estearílico, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ej. como tabletas, grageas, cápsulas o supositorios o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización o emulsión, colorantes o
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.



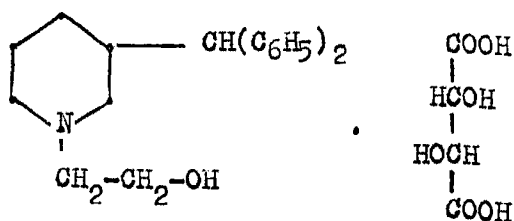
sazonantes, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos.

5. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes.

Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

Ejemplo 1

10. A una solución de 44,9 g de α , β -1-(β -hidroxi-
etil)-3-difenilmetil-piperidina en 80 ml de etanol ca-
liente se agrega lentamente, agitando, una solución ca-
liente de 24,4 g de ácido d-tartárico en 135 ml de
15. etanol. Se deja enfriar la solución a temperatura am-
biente y la agitación se continúa durante 3 días, con
lo que lentamente se presenta cristalización. La mez-
cla de reacción se filtra y el residuo se recrystaliza
en etanol acuoso al 75 %. Se obtiene el α -tratado de la
 α -1-(β -hidroxi-etil)-3-difenilmetil-piperidina de fór-
mula



20. que funde a 204-206°. $[\alpha]_D^{25} = +9,71^\circ$ (en agua, c=11,225).

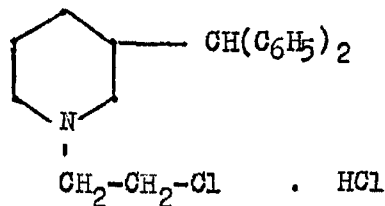
La lejía madre obtenida se evapora en vacío, el



residuo se disuelve en agua, la solución se pone alcalina con amoniaco y se extrae con cloruro metilénico. El extracto se seca y se evapora bajo presión reducida. Se disuelven 32,19 g del aceite obtenido en 57 ml de etanol caliente y la solución se mezcla con una solución caliente de 17,4 g de ácido β -tartárico en 97 ml de etanol. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 3 días. La precipitación así obtenida se filtra, se lava con éter y se recristaliza en etanol acuoso al 75 %. Se obtiene el β -tratrado de la β -1-(β -hidroxi-etil)-3-difenilmetil-piperidina que funde a 205-206°. $[\alpha]_D^{25} = -9,15^\circ$ (en agua, c=7,322).

Ejemplo 2

Una solución de 10,0 g de d-1-(β -hidroxi-etil)-3-difenilmetil-piperidina (obtenida de una cantidad equivalente del correspondiente d-tartrato mediante alcalización de su solución acuosa con amoniaco acuoso, extracción de la base con cloruro metilénico y evaporación del extracto en vacío bajo 40°) en 25 ml de benceno se agrega 4,45 g de cloruro tionílico en 50 ml de benceno. La mezcla de reacción se hierve durante 3 horas bajo reflujo, se agita durante la noche y se evapora en vacío. El residuo sólido se recristaliza en benceno. Se obtiene el hidrocioruro de la d-1-(β -cloro-etil)-3-difenil-metil-piperidina de fórmula





que funde a 199-200°. $[\alpha]_D^{25} = +9,08^\circ$ (en agua, c = 8,26).

5. Una solución de 2,81 g de la l-1-(β-hidroxi-
-etil)-3-difenilmetil-piperidina, obtenida en forma aná-
loga, en 15 ml de benceno se agrega a 1,25 g de cloruro
tionílico en 15 ml de benceno. La mezcla de reacción se
hierva durante 3 horas bajo reflujo, se agita durante
la noche, se evapora en vacío, y el residuo se reocris-
taliza en acetonitrilo-éter. Se obtiene la l-1-(β-clo-
ro-etil)-3-difenilmetil-piperidina que funde a 198-199°.
10. $[\alpha]_D^{25} = -8,64^\circ$ (en agua, c = 11,345).

Ejemplo 3

Obtención de 160'000 tabletas con un contenido
de cada una 0,025 g de sustancia activa:

Componentes:

Hidrocloruro de la d-1-(β-cloro- etil)-3-difenilmetil-piperidina	4'000,0 g
Lactosa	28'289,0 g
Fécula de maíz	3'410,0 g
Azúcar en polvo	2'800,0 g
Silicato coloidal	1'000,0 g
Acido estearínico (polvo)	400,0 g
Estearato de calcio	100,0 g
Colorante FD & C, Amarillo nº 5	1,0 g
Agua purificada	q.s.

15. Procedimiento:

El hidrocloruro, la lactosa, 2'500,0 g de fécu-
la de maíz, el azúcar en polvo y el silicato coloidal
se pasan a través de un tamiz Nº 16 a un aparato mez-
clador y se mezcla durante 20 minutos a velocidad redu



13 JUN 1966

5. cida. El resto de la fécula de maiz se suspende en una solución fría del colorante en 1'000 ml de agua purificada y agregando escalonadamente 4'000 ml de agua caliente, purificada, se transforma en una pasta. La mezcla en polvo de arriba se granula con esta pasta, agregándose, si es necesario, más cantidad de agua.

10. La mezcla húmeda se pasa a través de un tamiz nº 4A y se seca en placas a 38° hasta que el grado de humedad de la masa es del 2-3 %. El granulado se pasa en un molino a través de un tamiz nº 16 y se trata con el ácido estearínico y estearato de calcio, que se tamizaron a través de un tamiz nº 20. El granulado se sigue mezclando durante 20 minutos y a continuación se prensa a tabletas de 0,25 g.

15. Ejemplo 4

Obtención de 20'000 tabletas con un contenido cada una de 0,05 g de substancia activa:

Componentes:

Hidrócloruro de la β -1-(β -cloro- -etil)-3-difenilmetil-piperidina	1'600,0 g
Lactosa	3'087,375 g
Fécula de maiz	375,0 g
Azúcar en polvo	350,0 g
Silicato coloidal	125,0 g
Acido estearínico (en polvo)	50,0 g
Estearato de calcio	12,5 g
Colorante FD & C, amarillo Nº 5	0,125 g
Agua purificada	q.s.

Procedimiento: Como en el ejemplo 3.



13

Ejemplo 5

Obtención de 500 cápsulas con un contenido cada una de 0,01 g de sustancia activa:

Componentes:

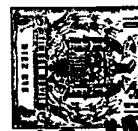
d-tartrato de d-1-(β -hidroxi- -etil)-3-difenilmetil-piperidina	5,0 g
Lactosa	85,0 g

5. Procedimiento

Los componentes se mezclan en un aparato mezclador adecuado, se pasan a través de un tamiz n^o 40 y se vuelven a mezclar. De la mezcla obtenida se llenan porciones de 0,18 g en cápsulas de gelatina n^o 4.

10. Ejemplo 6

- 35,2 g de dihidrocloruro de la d-1-(β -amino-
-etil)-3-difenilmetil-piperidina se disuelven en 500 ml de agua y la solución se calienta a 50-55°. A esta solución se agrega gota a gota, agitando, en el plazo de 1,5 horas, una solución de 7,2 g de nitrito sódico en 150 ml de agua y la mezcla de reacción se mantiene durante otras 5 horas a 55°. La mezcla se pone básica con amoníaco acuoso, se extrae con cloruro metilénico, el extracto se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se disuelve en 50 ml de etanol caliente y a esta solución se agrega lentamente bajo agitación una solución caliente de 15,7 g de ácido d-tartárico en 75 ml de etanol. Después de enfriar se separan por filtración los cristales formados y se obtiene el d-tartrato de la d-1-(β -hidroxi-etil)-3-difenilmetil-piperidina que es idéntico al producto obtenido según el ejemplo 1.



1966

El material de partida empleado se obtiene de la manera siguiente:

5. 39,0 g de d, l-1-(β -amino-etil)-3-difenilmetil-piperidina se disuelven en 30 ml de etanol anhidro, ca-
liente, y se mezcla con una solución de 19,9 g de ácido d-tartárico en 70 ml de etanol anhidro. El residuo sólido obtenido, de consistencia gomosa, cristaliza al enfriar. El líquido que se encuentra encima se decanta, el residuo se frota con etanol absoluto y se filtra. Se
10. obtiene el correspondiente d-tartrato que funde a 174-177°. $[\alpha]_D^{25} = +19,48^\circ$. El material obtenido se recrystaliza dos veces en etanol acuoso al 80 % y una vez en etanol acuoso al 60 %, después de lo cual funde a 195,5-196° y muestra un $[\alpha]_D^{25} = +15,45^\circ$. Después de
15. volver a recrystalizar una vez en etanol acuoso al 40 % y recrystalizar cuatro veces en etanol acuoso al 25 % se obtiene el d-tartrato de la d-1-(β -amino-etil)-3-difenilmetil-piperidina que muestra $[\alpha]_D^{26} = +12,56^\circ$. La substancia se disuelve en agua, la solución se pone
20. básica con amoníaco acuoso y se extrae con cloruro metilénico. El extracto se seca y se evapora. Se obtiene la d-1-(β -amino-etil)-3-difenilmetil-piperidina, que tiene $[\alpha]_D^{25} = +1,12^\circ$. El producto se disuelve en 30 ml de etanol absoluto y la solución se acidifica con ácido
25. clorhídrico etanólico. El dihidrocloruro obtenido se filtra y se seca.

Ejemplo 7

30. A una mezcla de 12,5 g de 2-bromo-etanol, 100 ml de benceno, 18,0 g de carbonato sódico y 3 gotas de agua se agrega una solución de 25,1 g de d-3-difenilme-



13 JUN 1977

- til-piperidina en 25 ml de benceno y la mezcla de reacción se hierve bajo reflujo agitando durante 20 horas. Después de enfriar se filtra la mezcla de reacción, el filtrado se evapora en vacío, el residuo se recoge en
5. etanol acuoso al 75 %, la solución se acidifica ligeramente con una solución etanólica de ácido d-tartárico y se aisla el d-tartrato de la d-1-(β -hidroxi-etil)-3-difenilmetil-piperidina obtenido. El producto es idéntico al obtenido según el ejemplo 1.
10. El material de partida se obtiene como sigue:
La mezcla de 35,7 g de d, ℓ -3-difenilmetil-piperidina, 26,8 g de bromuro bencílico, 50,0 g de carbonato sódico, 400 ml de n-butanol y 4 gotas de agua se hierve al reflujo durante 48 horas bajo agitación. La
15. mezcla de reacción caliente se filtra y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se recristaliza en etanol y se obtiene la d, ℓ -1-bencil-3-difenilmetil-piperidina que funde a 94-96°.
20. 40,0 g de la sustancia obtenida se disuelven en 400 ml de acetona caliente y se agrega a la solución de 8,8 g de ácido d-tartárico en 400 ml de acetona caliente. La mezcla se calienta durante algunos minutos hasta hervir, después de lo cual se forma una precipitación. La mezcla se deja reposar durante la noche
25. a temperatura ambiente. Después de filtrar se obtiene el d-tartrato de la d-1-bencil-3-difenilmetil-piperidina que, después de recristalizar en acetona, funde a 137-139°. $[\alpha]_D^{25} = +7,18^\circ$ (en agua). (La lejía madre (A) contiene el enantiomero correspondiente y se elabora como se describe más abajo).
- 30.

13 JUN 1966



24,3 g de d-tartrato de d-1-bencil-3-difenilmetil-piperidina se disuelven en una cantidad de agua mínima suficiente para la disolución, la solución se pone básica con una solución acuosa al 40 % de hidróxido sódico y se extrae tres veces con 75 ml de cloruro metilénico. Los extractos reunidos se secan y se evapora en vacío. Se obtiene la d-1-bencil-3-difenilmetil-piperidina que, después de recrystalizar en etanol, funde a 84-86°. $[\alpha]_D^{25} = -6,33^\circ$ (en etanol, c = 17,5).

10. 10,0 g de d-1-bencil-3-difenilmetil-piperidina se hidrogenan en 225 ml de etanol anhidro sobre 5,0 g de carbón de paladio al 10 % a 40-50° y aprox. 3,2 atmósferas, durante 8 horas. Se deja enfriar la mezcla durante la noche, se filtra, y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se destila y se recoge la fracción obtenida a 135-140°/0,02 mm Hg. Se obtiene la d-3-difenil-metil-piperidina, que funde a 69-72°. $[\alpha]_D^{25} = +9,01^\circ$ (en etanol, c = 11). El hidrocloreuro del producto funde, después de recrystalizar en acetonitrilo, a 218-219°.

15. La lejía madre (A) se evapora en vacío, el concentrado se pone básico con hidróxido sódico acuoso al 40 % y la mezcla se extrae tres veces con 75 ml de cloruro metilénico. Los extractos reunidos se secan y se evaporan en vacío. Se obtiene el d-tartrato en bruto de la l-1-bencil-3-difenilmetil-piperidina.

20. 20 g de d-tartrato de la l-1-bencil-3-difenilmetil-piperidina se disuelven en 250 ml de acetona caliente y la solución se mezcla con 4,4 g de ácido l-tartárico en 250 ml de acetona caliente. La mezcla se

30.



calienta durante algunos minutos hasta hervir, después de lo cual se forma una precipitación.

5. La mezcla de reacción se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Después de filtrar se obtiene el β -tartrato de la β -1-bencil-3-difenil-metil-piperidina que, después de recrystalizar en acetona, funde a 137-139°. $[\alpha]_D^{25} = -7,79^\circ$ (en etanol, c = 10).

10. 13,9 g de este compuesto se disuelven en una cantidad mínima de agua necesaria para la solución; la solución se pone básica con hidróxido sódico acuoso al 40 %, se extrae tres veces con 75 ml de cloruro metilénico, el extracto se seca y se evapora en vacío. Se obtiene la β -1-bencil-3-difenilmetil-piperidina que, después de recrystalizar en etanol, funde a 84-86°. $[\alpha]_D^{25} = +7,80^\circ$ (en etanol, c = 21,5).

15. 8,0 g de este compuesto se hidrogenan en 200 ml de etanol anhidro sobre 4,0 g de carbón de paladio al 10 % a 40-50° y aprox. una presión de 3,2 atmósferas durante 8 horas. La mezcla se deja enfriar durante la noche, se filtra, y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se destila y se recoge la fracción que se obtiene a 135-140°/0,02 mm Hg. Se obtiene la β -3-difenil-metil-piperidina que funde a 67-70°. $[\alpha]_D^{25} = -6,71^\circ$ (en etanol, c = 11,5). El hidrocloreuro del producto funde, después de recrystalizar en acetonitrilo, a 218-219°.

Ejemplo 8

30. Se conduce durante 20 horas gas clorhídrico a través de una solución de 20 g de β -1-vinil-3-difenil



metil-piperidina y una huella de peróxido benzóico en 100 ml de benceno. La mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida y el residuo se recristaliza en benceno. Se obtiene el hidrocioruro de la d-1-(β -cloro-etil)-3-difenilmetil-piperidina que es idéntico al producto obtenido según el ejemplo 2.

5. La solución del material de partida se obtiene hirviendo bajo reflujo durante 20 horas, agitando, una mezcla de 21,1 g de d-3-difenilmetil-piperidina, 150 ml de benceno, 10,7 g de bromuro vinílico, 18 g de carbonato sódico y una huella de agua, y filtrando la mezcla de reacción,

Ejemplo 9

Una solución de 29,4 g de d-1-(β -amino-etil)-3-difenilmetil-piperidina en 22 g de ácido clorhídrico concentrado se diluye con 75 ml de agua, se enfría a 0° y se mezcla con una solución de 7,0 g de nitrito sódico en 20 ml de agua. La mezcla obtenida, que contiene la sal diazónica correspondiente, se agrega a 50 g de una solución al 10 % de cloruro cúprico (I) en ácido clorhídrico concentrado. Después de enfriar se extrae la mezcla de reacción con benceno y los extractos se concentran bajo presión reducida. Después de recristalizar el residuo en benceno se obtiene el hidrocioruro de la d-1-(β -cloro-etil)-3-difenilmetil-piperidina que es idéntico al producto obtenido según el ejemplo 2.

Ejemplo 10

Obtención de 3'000 tabletas, conteniendo cada una 2,5 mg de substancia activa:

30. Componentes



Hidrocloruro de α -1-(β -cloro-etil)- -3-difenilmetil-piperidina	7,5 g
Celulosa macrocristalina	139,5 g
Estearato de magnesio	3,0 g
Etanol acuoso al 50 %	q.s.

Procedimiento

5. El hidrocloruro se pasa a través de un tamiz nº 16 y se mezcla con la celulosa durante 10 minutos. La mezcla se humecta con etanol, (aprox. 35 ml) y se seca a 40°. El granulado se prensa a través de un tamiz nº 16, se mezcla con estearato de magnesio y se prensa a tabletas de 50 mg.

N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patentes, presentadas en Norteamérica, con fechas 14 de junio de 1965, nº 463.848 y 2 de marzo de 1965, nº 531.094; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PIPERIDINAS OPTICAMENTE ACTIVAS"; caracterizándose por lo siguiente:

25. 1ª.- "Procedimiento para la obtención de piperidinas ópticamente activas", caracterizado porque



13 NOV

- 5. a) una mezcla de formas diastereoisómeras de sales de una 1-(β -hidroxi- ó halógeno-etil)-difenilmetil-piperidina racémica se separa con un antípoda de un ácido ópticamente activo, y se aísla una o ambas sales diastereoisómeras, ó
- 10. b) en una 1-(β -R-etil)-difenilmetil-piperidina ópticamente activas, en la cual R significa un resto transformable en un radical hidroxi o en un átomo de halógeno, éste resto se transforma en el radical hidroxi o en un átomo de halógeno, ó
- 15. c) en una 1-vinil-difenilmetil-piperidina ópticamente activa se adosa agua o un haluro de hidrógeno, ó
- d) una difenilmetil-piperidina N-insustituída, ópticamente activa se hace reaccionar con óxido etilénico o un éster capaz de reacción del glicol etilénico, ó
- 20. e) en una 1-(β -hidroxi- ó halógeno-etil)-difenilmetil-piperidina, ópticamente activa, que en el anillo y/o cadena etílica muestra un radical carbamilo o una doble unión, este radical se reduce al radical metileno imino o bien a un enlace simple, ó
- 25. f) en una 1-carboximetil-difenilmetil-piperidina, ópticamente activa, el radical carboxi se reduce al radical hidroximetílico, y si se desea, una 1-(β -hidroxi-etil)-difenilmetil-piperidina, ópticamente activa, obtenida se transforma en el correspondiente compuesto β -halógeno-etilo, y/o una sal ópticamente activa obtenida se transforma en la base correspondiente o en otra sal, o una base ópticamente activa en su sal.
- 30. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como ácido ópticamente activo se



emplea el ácido d- ó l-tartárico. 13

5. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean aquellos materiales de partida en los cuales R significa un radical aciloxi.

10. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean aquellos materiales de partida en los cuales R significa un radical sulfoniloxi, un radical amino libre o acilado, un radical diazoico o un radical metal-carboxilato.

15. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean aquellos materiales de partida en los cuales el resto acílico de un radical aciloxi R es aquel de la forma d- ó l de un ácido ópticamente activo.

20. 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado, porque se emplean aquellos materiales de partida en los cuales el resto acílico de un radical aciloxi R es aquel de un ácido polibásico ópticamente activo.

25. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean aquellos materiales de partida en los cuales el resto acílico de un radical aciloxi R es aquel de un ácido dicarboxílico aromático.

30. 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque a una l-vinil-difenilmetil-piperidina ópticamente activa se adosa agua en presencia de ácidos fuertes.

9ª.- Procedimiento según la reivindicación 1,



13

caracterizado, porque a una 1-vinil-difenilmetil-piperidina ópticamente activa se adosa un haluro de hidrógeno en presencia de peróxidos.

5. 10a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado, porque la reacción con óxido de etileno se efectúa en presencia de pequeñas cantidades de agua o de ácidos.

10. 11a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa con ésteres capaces de reacción del glicol etilénico en presencia de medios de condensación.

15. 12a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción con ésteres capaces de reacción del etilenglicol se efectúa en presencia de una base inorgánica u orgánica.

13a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el radical carbamilo se reduce con un hidruro de metal ligero complejo.

20. 14a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el radical carbamilo se reduce con hidruro de litio-aluminio.

15a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un doble enlace se reduce con hidrógeno catalíticamente activado o naciente.

25. 16a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque una 1-carboximetil-difenilmetil-piperidina o un éster de la misma se reduce con hidruros de metal ligero complejos.

30. 17a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-16, caracterizado, porque se parte de un compuesto,



que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio, y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal.

5.

18ª.- "Procedimiento para la obtención de piperidinas ópticamente activas"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 27 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid

13 JUN 1966

CIBA SOCIETE ANONYME

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz