



328403

328403

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

a favor de :

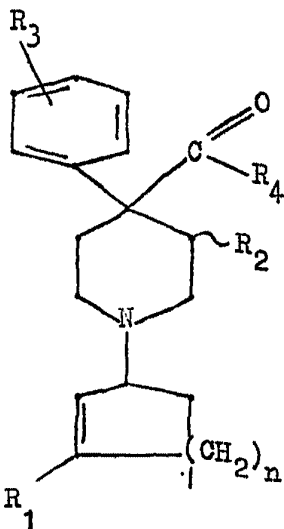
C. H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en In  
gelheim am Rhein (República Federal Alemana) por: "UN PROCEDIMIEN  
TO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS 1-CICLOALQUENILPIPERIDINAS".

-----

Memoria descriptiva

Ha sido descubierto que los derivados de la piperidina de  
la fórmula general

5



10

I

328403

27



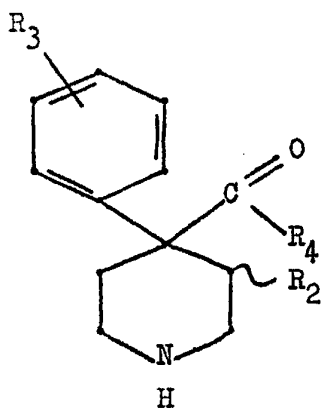
en la que

- R<sub>1</sub> significa hidrógeno, cloro o bromo,
  - 15 R<sub>2</sub> hidrógeno o metilo ( $\alpha\delta\beta$ ),
  - R<sub>3</sub> m- ó p-hidroxi, m- ó mp-metoxi,
  - R<sub>4</sub> metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi o propoxi, y
  - n la cifra 1, 2, 3 ó 4,
- así como sus sales de adición con ácidos, poseen valiosas propiedades farmacéuticas.

20

Conforme al invento se pueden obtener los nuevos compuestos mediante alcoholización de un derivado secundario de la piperidina, de la fórmula general

25

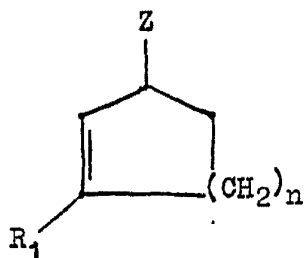


II

30

en la que los radicales R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> poseen el significado antes indicado, con un compuesto de la fórmula general

35



III

328403

27



en la que  $R_1$  y  $n$  tienen el significado antes indicado y  $Z$  re presenta un átomo de halógeno o un radical tosiloxi.

40 La reacción tiene lugar preferentemente en presencia de un disolvente orgánico apropiado y de una base débil, por ejemplo, bicarbonato sódico, convenientemente a temperaturas entre 50 y 150°C. Los participantes en la reacción pueden ser empleados a este particular en una relación molar de 1 : 1, preferi-  
45 blemente, no obstante, se emplea el agente de la alcoholización en exceso. Como disolventes se da la preferencia a alcoholes o a una mezcla de dimetilformamida y tetrahidrofurano.

Un grupo hidroxilo posiblemente existente en un producto final de la fórmula I obtenido de este modo, puede ser eventual-  
50 mente metilado. A la inversa es posible también desmetilar un grupo metoxi existente en el anillo de fenilo.

Si así se desea, se puede transformar un compuesto de la fórmula general I en una sal de adición con ácidos tolerables fisiológicamente, por ejemplo, mediante el tratamiento con un  
55 ácido inorgánico u orgánico, tales como ácidos minerales, ácido acético, ácido metansulfónico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido caprónico o ácido propiónico.

Conforme al invento se puede obtener, por ejemplo, los pro-  
60 ductos finales siguientes, o bien sus sales de adición con ácidos:

328403



27 M

- Hidrocloruro de 1-(2-ciclopentenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-propionilpiperidina;
- 65 hidrocloruro de 1-(2-ciclopentenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-metoxicarbonil-piperidina;
- hidrocloruro de 1-(2-ciclohexenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-butiril-piperidina;
- hidrocloruro de 1-(2-ciclohexenil)-4-(metoxifenil)-4-propionil-piperidina;
- 70 hidrocloruro de 1-(2-ciclohexenil)-4-(4-hidroxifenil)-4-etoxicarbonil-piperidina;
- hidrocloruro de 1-(2-ciclohexenil)-3- $\alpha$ -metil-4-(3-hidroxifenil)-4-etoxicarbonil-piperidina;
- hidrocloruro de 1-(2-cicloheptenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-propionilpiperidina;
- 75 hidrocloruro de 1-(2-cicloheptenil)-4-(3-metoxifenil)-4-acetil-piperidina;
- hidrocloruro de 1-(2-ciclooctenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-metoxicarbonil-piperidina;
- 80 hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclopentenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-propionil-piperidina;
- hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclopentenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-metoxicarbonil-piperidina;
- hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclohexenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-acetil-piperidina;
- 85

328403

27



hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclohexenil)-4-(3-hidro  
xifenil)-4-propionil-piperidina;

hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclohexenil)-4-(3-hidro  
xifenil)-4-metoxicarbonil-piperidina;

90

hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-cicloheptenil)-4-(3-hidro  
xifenil)-4-metoxicarbonil-piperidina;

hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclooctenil)-4-(3-hidro-  
xifenil)-4-propionil-piperidina;

95

hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclooctenil-4-(4-hidro-  
xifenil)-4-propionil-piperidina;

La obtención de los derivados de piperidina secundarios  
que sirven como compuesto de partida, se realiza por métodos  
conocidos, tal como han sido descritos, por ejemplo, en Che-  
mische Berichte tomo 74, página 1433 (1941), en la patente  
alemana N<sup>o</sup> 679.281, en la patente suiza N<sup>o</sup> 236.312 o en la pa-  
tente USA N<sup>o</sup> 3.004.877.

100

Para la obtención de los productos finales conforme al  
invento se pueden emplear, por ejemplo, los compuestos de par-  
tida siguientes:

105

- |                                                              |                    |
|--------------------------------------------------------------|--------------------|
| I 4-(3-hidroxifenil)-4-acetil-piperidina                     | 205 <sup>o</sup> C |
| II 4-(3-hidroxifenil)-4-propionil-piperidina                 | 223 <sup>o</sup> C |
| III 4-(3-hidroxifenil)-4-butilil-piperidina.HCl              | 216 <sup>o</sup> C |
| IV 4-(3-hidroxifenil)-4-metoxicarbonil-piperidi-<br>na . HCl | 244 <sup>o</sup> C |

- 6 -  
328403



110	V 4-(3-hidroxifenil)-4-ctoxicarbonil-piperidina . HCl	192 <sup>o</sup> C
	VI 4-(3-hidroxifenil)-4-propoxicarbonil-piperidina . HCl	158 <sup>o</sup> C
	VII 4-(3-metoxifenil)-4-propionil-piperidina . HCl	202 <sup>o</sup> C
	VIII 4-(3-metoxifenil)-4-etoxicarbonil-piperidina . HCl	163 <sup>o</sup> C
	IX 4-(4-hidroxifenil)-4-propionil-piperidina	166 <sup>o</sup> C
115	X 4-(4-hidroxifenil)-4-etoxicarbonil-piperidina . HCl	199 <sup>o</sup> C
	XI $\alpha$ -3-metil-4-(3-hidroxifenil)-4-propionil-piperidina	209 <sup>o</sup> C
	XII $\alpha$ -3-metil-4-(3-hidroxifenil)-4-metoxicarbonil-piperidina . HCl	218 <sup>o</sup> C
	XIII $\beta$ -3-metil-4-(3-hidroxifenil)-4-metoxicarbonil-piperidina . HCl	212 <sup>o</sup> C
120	XIV $\alpha$ -3-metil-4-(3-hidroxifenil)-4-metoxicarbonil-piperidina	175-178 <sup>o</sup> C
	XV $\beta$ -3-metil-4-(3-hidroxifenil)-4-ctoxicarbonil-piperidina	146-149 <sup>o</sup> C.

125 Los nuevos derivados de la piperidina se caracterizan por su fuerte acción antagonista de la morfina; algunos de los compuestos poseen además una pronunciada acción analgésica. Las nuevas sustancias pueden, por lo tanto, hallar aplicación en la medicina humana en calidad de analgésicos no productores de hábito, o bien como adiciones a analgésicos que si lo producen, por ejemplo, la morfina, la petidina o la cetobemidona. Pueden ser presentados en todas las formas de preparación usuales para fines farmacéuticos. Así, por ejemplo, se pueden confeccionar con ellos píldoras, grageas, comprimidos, supositorios, emulsiones, soluciones y soluciones inyectables.

130

328403

27



135 Los ejemplos siguientes servirán para explicar el invento con más detalle:

Ejemplo 1º

Hidrocioruro de 1-(3-cloro-2-ciclohexenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-metoxicarbonil-piperidina.

140 2,72 g (0,01 moles) de hidrocioruro de 4-(3-hidroxifenil)-4-metoxicarbonil-piperidina, 2,1 g (0,025 moles) de bicarbonato sódico y 2,1 g (0,011 moles) de 1-cloro-3-bromo-ciclohexeno se hierven durante 6 horas a reflujo en 10 ml de dimetilformamida y 25 ml de tetrahidrofurano. Seguidamente se elimina el disolvente con vacío y el residuo se extrae con cloroformo y agua.

145 Se separa la fase acuosa, se vuelve a agitar con cloroformo y, una vez juntadas las soluciones clorofórmicas, se lava con agua y se seca con sulfato sódico. Después de evaporado el disolvente, queda la base bruta, que cristaliza como tal o que puede ser transformada en una sal. Más conveniente, no obstante, es una purificación previa mediante filtración a través de óxido de aluminio (óxido de aluminio neutro de actividad II). Para ello se disuelve la base bruta en 20 ml de cloroformo y la solución, se filtra a través de una columna de cromatografía con 75 g de  $Al_2O_3$  y se lava con cloroformo. El filtrado contiene la base pura, que cristaliza o que se transforma en una sal. Para la preparación del hidrocioruro se procede por ejemplo, de la manera siguiente:

155

El residuo de la evaporación del producto clorofórmico de

328403

27



160 la filtración se disuelve con 20 ml de etanol, la solución se  
acidula con 4 ml de ácido clorhídrico etanólico 2,5N, y se mez  
cla con éter hasta producirse enturbiamiento. Cristaliza enton  
ces el hidrocioruro que, una vez enfriado, se filtra y se lava  
con éter. El rendimiento asciende a 2,1 g = 54% del teorico.  
165 El punto de fusión es de 231° C. Después de recrystalizar en  
etanol/éter, se obtiene la sustancia analíticamente pura, con  
un punto de fusión de 233° C.

El metansulfonato obtenido de la manera usual, posee un  
punto de fusión de 201 - 202° C.

Ejemplo 2°

170 Hidrocioruro de 1-(3-cloro-2-cicloheptenil)-4-(3-hidroxifenil)-  
4-propionil-piperidina.

2,33 g (0,01 moles) de 4-(3-hidroxifenil)-4-propionil-pipe  
ridina, 1,56 g (0,015 moles) de carbonato sódico y 2,3 g (0,011  
moles) de 1-cloro-3-bromo-ciclohepteno se hierven durante 6 horas  
175 a reflujo en 35 ml de etanol. El tratamiento ulterior se realiza  
de manera análoga a la del ejemplo 1°. Rendimiento: 2,0 g = 50%  
del teorico, con un punto de fusión de 219°C. De manera análoga  
a los procedimientos descritos, se preparan los compuestos si-  
guientes:

328403



Ejem- plo	Sustancia	Ejemplo análogo	Compues- to de partida	Rendi- miento	Fp gC
180	3 Hidrocloruro de 1-(2-ciclopente- nil)-4-(3-hidroxifenil)-4-pro- pionil-piperidina	3	II	45%	200
185	4 Hidrocloruro de 1-(2-ciclopentenil) 4-(3-hidroxifenil)-4-metoxicarbonil piperidina	2	IV		
190	5 Hidrocloruro de 1-(2-ciclopentenil) 4-(3-hidroxifenil)-4-metoxicarbonil piperidina	2	V		
195	6 Hidrocloruro de 1-(2-ciclohexenil) 4-(3-hidroxifenil)-4-acetil-piperi- dina	3	I	68%	234
195	7 Hidrocloruro de 1-(2-ciclohexenil) 4-(3-hidroxifenil)-4-propionil-pi- peridina	3	II	58%	202
200	8 Hidrocloruro de 1-(2-ciclohexenil)- 4-(3-hidroxifenil)-4-butiril-pipe- ridina	2	III	70%	150
	9 Hidrocloruro de 1-(2-ciclohexenil)- 4-(3-hidroxifenil)-4-metoxicarbonil piperidina	2	IV	71%	215

328403



27 MAR 1967

Ejem- plo	Sustancia	Ejemplo análogo	Compues to de partida	Rendi miento	Tp °C
205	10 Hidrocloruro de 1-(2-ciclohexenil)- 4-(3-hidroxifenil)-4-etoxicarbonil- piperidina	2	V	78%	209
210	11 Hidrocloruro de 1-(2-ciclohexenil)- 4-(3-hidroxifenil)-4-propoxicarbo- nil-piperidina	2	VI	74%	216
215	12 Hidrocloruro de 1-(2-ciclohexenil)- 4-(3-metoxifenil)-4-propionil-pi- peridina	2	VII	60%	157
	13 Hidrocloruro de 1-(2-ciclohexenil)- 4-(3-hidroxifenil)-4-etoxicarbonil- piperidina	2	X	41%	187
220	14 Hidrocloruro de 1-(2-ciclohexenil)- 3 $\alpha$ - metil-4-(3-hidroxifenil)-4-etoxi- carbonil-piperidina	2	XIV	12%	187
	15 Hidrocloruro de 1-(2-ciclohexenil)- 3 $\beta$ - metil-4-(3-hidroxifenil)-4-etoxi- carbonil-piperidina	2	XV	71%	208
225	16 Hidrocloruro de 1-(2-ciclohexenil)- 3 $\alpha$ -metil-4-(3-hidroxifenil)-4-pro- pionil-piperidina	3	XI	49%	206

328403<sup>1</sup> -

21



Ejem- plo	Sustancia	Ejemplo análogo	Compuesto de parti- da	Rendi- miento	Fp °C
230	17 Hidrocloruro de 1-(2-ciclohexenil)- 4-(4-hidroxifenil)-4-propionil-pi- peridina	3	IX	56 %	232
235	18 Hidrocloruro de 1-(2-cicloheptenil)- 4-(3-hidroxifenil)-4-propionil-pipe- ridina	3	II	53 %	204
	19 Hidrocloruro de 1-(2-cicloheptenil)- 4-(3-hidroxifenil)-4-metoxicarbonil- piperidina	2	IV	41 %	222
240	20 Hidrocloruro de 1-(2-cicloheptenil)- 4-(3-hidroxifenil)-4-etoxicarbonil- piperidina	2	V	40 %	222
245	21 Hidrocloruro de 1-(2-cicloheptenil)- 4-(3-metoxifenil)-4-propionil-pipe- ridina	2	VII	43 %	178
	22 Hidrocloruro de 1-(2-ciclooctenil)- 4-(3-hidroxifenil)-4-propionil-pipe- ridina	3	II	42 %	211
250	23 Hidrocloruro de 1-(2-ciclooctenil)- 4-(3-hidroxifenil)-4-metoxicarbonil- piperidina	2	IV	48 %	237

328403



Ejem- plo	Sustancia	Ejemplo análogo	Compues- to de partida	Endi Ep miento o <sub>o</sub>
255	24 Hidrocloruro de 1-(2-ciclooctenil)- 4-(3-hidroxifenil)-4-etoxicarbonil- piperidina	2	V	41 % 170
260	25 Hidrocloruro de 1-(2-ciclooctenil)- 4(4-hidroxifenil)-4-etoxicarbonil- piperidina	2	X	41 % 229
	26 Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclo- pentenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-pro- pionil-piperidina	3	II	14 % 219
265	27 Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclo- pentenil)-4-hidroxifenil)-4-me- toxicarbonil-piperidina	2	IV	30 % 202
	28 Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclo- pentenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-eto- xicarbonil-piperidina	2	V	18 % 205
270	29 Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclo- pentenil)-4-(4-hidroxifenil)-4-pro- pionil-piperidina	3	IX	22 % 213
275	30 Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclo- hexenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-ace- til-piperidina	3	I	34 % 225
	31 Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclo- hexenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-pro- pionil-piperidina	3	II	49 % 175



280	Ejem- plo	Sustancia	Ejemplo análogo	Compues to de partida	Rendi miento °C
	32	Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclohexenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-butiril-piperidina	2	III	47 % 182
285	33	Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclohexenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-etoxi carbonil-piperidina	2	V	68 % 195
290	34	Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclohexenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-propoxi carbonil-piperidina	2	VI	50 % 188
	35	Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-cicloheptenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-metoxicarbonil-piperidina	2	IV	50 % 202
295	36	Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-cicloheptenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-etoxicarbonil-piperidina	2	V	41 % 228
	37	Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-cicloheptenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-propoxicarbonil-piperidina	2	VI	40 % 214
300	38	Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-cicloheptenil)-4-(3-metoxifenil)-4-propionil-piperidina	2	VII	44 % 179
305	39	Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-cicloheptenil)-4-(4-hidroxifenil)-4-etoxicarbonil-piperidina	2	X	29 % 199



Ejem- plo	Sustancia	Ejemplo análogo	Compues to de partida	Rendi miento %	Fp o <sub>c</sub>
310	40 Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclo- octenil)-4-(3-hidroxifenil-4-ace- til-piperidina	3	I	43 %	266
	41 Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclo- octenil)-4-(3-hidroxifenil-4-pro- pionil-piperidina	3	II	41 %	207
315	42 Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclo- octenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-meto- xicarbonil-piperidina	2	IV	44 %	211
	43 Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclo- octenil)-4-(3-hidroxifenil)-4-etoxi- carbonil-piperidina	2	V	31 %	169
320	44 Hidrocloruro de 1-(3-cloro-2-ciclo- octenil)-4-(4-hidroxifenil)-4-pro- pionil-piperidina	3	IX	32 %	216

325 Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el día 29 de Junio 1.965, bajo el número B 82 611 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

328403

- 15 -

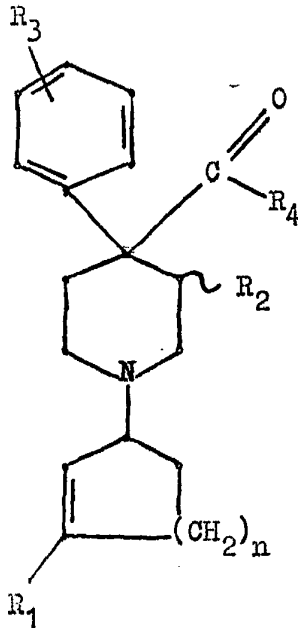


1967

REIVINDICACIONES

1.) Un procedimiento para la obtención de nuevas 1-cicloalque-  
nilpiperidinas de la fórmula general

330



335

I

340

en la que

$R_1$  significa hidrógeno, cloro o bromo,

$R_2$  hidrógeno o metilo ( $\alpha$  ó  $\beta$ ),

$R_3$ , m- o p-hidroxi, m- o p-metoxi,

$R_4$ , metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi o propoxi, y

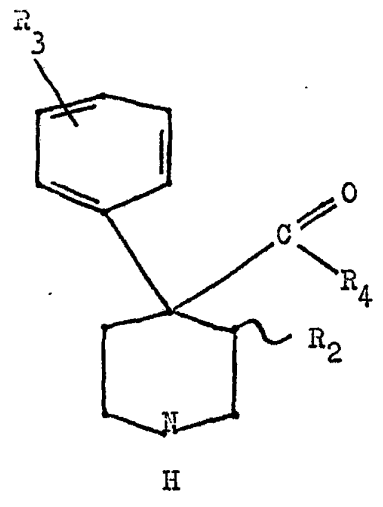
345

$n$  la cifra 1, 2, ó 4,

así como de sus sales de adición de ácidos, caracterizado por-  
que un derivado secundario de la piperidina de la fórmula gene-  
ral



350

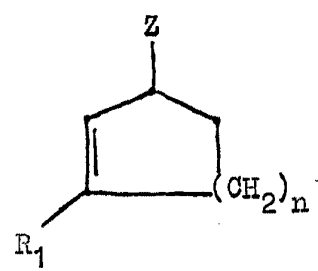


II

355

en la que  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado antes indicado, se alcohola en el átomo de nitrógeno con un compuesto de la fórmula

360



III

365

en la que  $R_1$  y  $n$  tienen el significado antes indicado, mientras que  $Z$  representa un átomo de halógeno o un radical tosiloxi, preferentemente en presencia de un disolvente orgánico y de una base débil, metilándose eventualmente un grupo hidroxilo existente en el anillo de fenilo de un compuesto de la fórmula I, o bien desmetilándose un grupo metoxi, y porque el producto final así

328403



- 370 obtenido es transformado eventualmente en una sal de adición con ácidos tolerables fisiológicamente.
- 2.) Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por emplearse en exceso el agente alcoholizante.
- 3.) Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la alcoholización se lleva a cabo en una mezcla de dimetilformamida y tetrahidrofurano.
- 375 4.) "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS 1-CICLOALQUENILPÍPERIDINAS".

380 Esta Memoria consta de 17 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 25 de Junio de 1966

A handwritten signature in black ink.