

349326

15



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ALDRICH CHEMICAL COMPANY, INC.

RESIDENCIA: 2371 North 30th Street, Milwaukee,

Wisconsin, EE. UU.

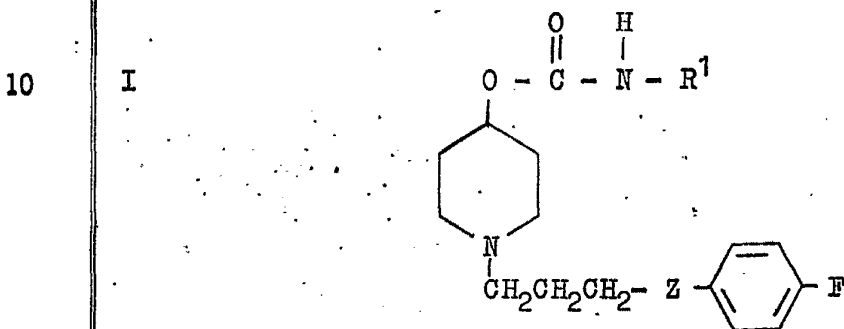
ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE AGENTES TERAPEUTICOS".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 609.339 del 16-1-67.

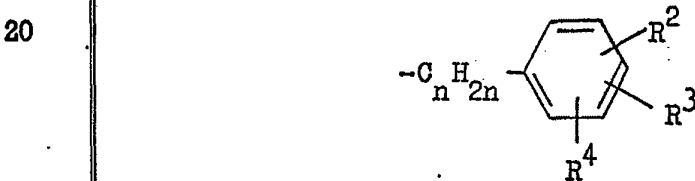


1 Este invento se refiere a nuevos compuestos de valiosa
 utilidad terapéutica como tranquilizantes y agentes hipoten-
 sores, es decir, que son útiles para reducir la presión san-
 guínea y producir tranquilidad en los mamíferos. Más espe-
 5 cíficamente, este invento se refiere a piperidinas sustitui-
 das.

El presente invento proporciona un procedimiento para
 la preparación de compuestos de fórmula



15 donde R¹ está seleccionado entre hidrógeno, alquilo infe-
 rior, alqueno inferior, alquino inferior, ciclopropilo,
 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 2-nor-
 bornilo, 1-adamantilo, naftilo y un radical de fórmula

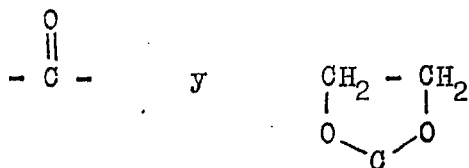


25 donde n es un número entero comprendido entre 0 y 5 y R²,
 R³ y R⁴ representan cada uno de ellos un miembro seleccio-
 nado entre hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, trifluorme-
 tilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, dialquilamino in-
 ferior, nitro, fenilo, fenoxi y bencilo (preferiblemente R³
 y R⁴ son ambos hidrógeno); Z es un radical seleccionado en-
 tre

30



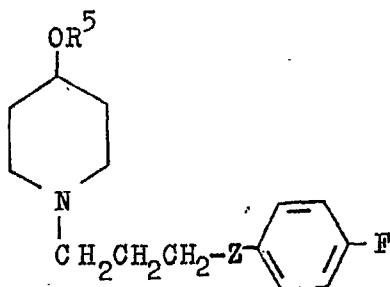
1



5

y las sales de los mismos no tóxicas y farmacéuticamente aceptables; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula

II

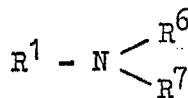


10

donde R⁵ es hidrógeno o un radical de fórmula $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ - \text{C} - \text{Cl} \end{array}$ y Z es el radical antes descrito, con por lo menos un peso aproximadamente equimolecular de un compuesto de fórmula

15

III



20

donde R¹ es el descrito anteriormente y R⁶ y R⁷ son hidrógeno o cuando están unidos con $-\text{N} <$ constituyen un grupo isocianato; con la condición de que cuando R⁵ es $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ - \text{C} - \text{Cl} \end{array}$, R⁶ y R⁷ son hidrógeno y cuando R⁵ es hidrógeno, R⁶ y R⁷ junto con $-\text{N} <$ constituyen un grupo isocianato, en un disolvente orgánico no reactivo y a una temperatura comprendida entre unos 20° y 150°C.

25

Los disolventes orgánicos no reactivos que son adecuados para uso en esta reacción son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los disolventes útiles son los de baja polaridad, tal como un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático (por ejemplo, benceno, tolueno o xileno), un éter dialquílico inferior, un éter cíclico como el dioxano

30



1 o el tetrahidrofurano, etc. La reacción puede llevarse a ca
bo dentro de un intervalo de temperaturas comprendido en-
tre unos 20° y 150°C; no obstante, se prefiere llevar a ca-
bo la reacción dentro del intervalo de temperatura de 80° a
5 150°C aproximadamente.

En la reacción de condensación de la amina con el clo
roformiato se emplea preferiblemente la sal hidrocioruro
del cloroformiato. En la reacción se libera HCl. Por lo tan
to algunas veces puede ser aconsejable agregar a la mezcla
10 de reacción una cantidad equimolecular, como mínimo, de un
aceptor de ácido para separar el HCl. Estos compuestos son
conocidos por los expertos en la técnica y comprenden com-
puestos inorgánicos como Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_2CO_3 o KHCO_3 y com
puestos orgánicos como las aminas terciarias (por ejemplo,
15 trietilamina, piridina o antipirina [1,5-dimetil-2-fenil-3-
pirazolona]). Otra posibilidad es emplear como aceptor de
ácido un exceso de la propia amina.

Las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables
son las sales de adición con ácidos orgánicos e inorgánicos.
20 por ejemplo, las preparadas a partir de ácidos como el clor-
hídrico, sulfúrico, sulfámico, tartárico, fumárico, bromhí-
drico, yodhídrico, glicólico, cítrico, maleico, fosfórico,
succínico, acético, nítrico y similares. Estas sales se pre-
paran por métodos convencionales.

25 El término "alquilo inferior" en el sentido utilizado
aquí significa radicales hidrocarbonados alifáticos, de ca-
dena lineal y ramificada, que contienen de 1 a 8 átomos de
carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, bu-
tilo, isobutilo, terc-butilo, amilo, hexilo, 2-etilhexilo,
30 etc.

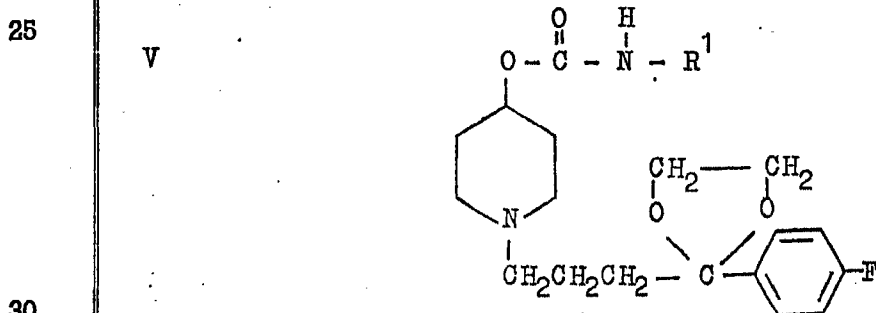
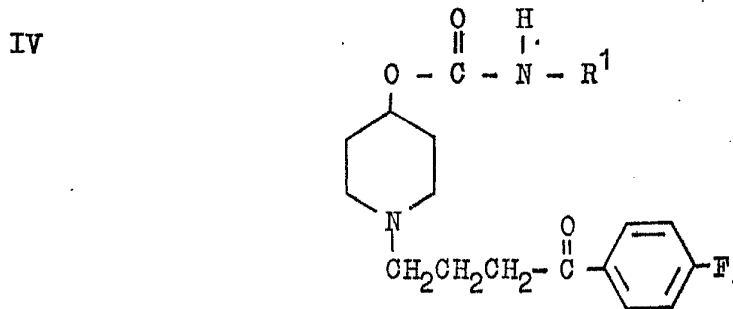


1 El término "alquenilo inferior" en el sentido utiliza-
do aquí significa radicales alquenilo de cadena lineal y ra-
mificada conteniendo de 2 a 8 átomos de carbono, por ejem-
plo etilo, alilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-
5 metil-1-propenilo, 3-pentenilo, 1-hexenilo, 7-octenilo, etc.

El término "alquinilo inferior" en el sentido utiliza-
do aquí significa radicales alquinilo de cadena lineal y ra-
mificada conteniendo de 2 a 8 átomos de carbono, por ejem-
plo etinilo, propargilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1,1-dime-
10 tilpropargilo, 1-pentinilo, 1-heptinilo, etc.

Análogamente, cuando se emplea el término "inferior"
como parte de la descripción de otro grupo, por ejemplo
"alcoxilo inferior", se refiere a la porción alquílica de
dicho grupo que por lo tanto es la descrita al referirnos
15 al término "alquilo inferior".

Por lo tanto, los compuestos preparados por el proce-
dimiento de este invento responden a las fórmulas:



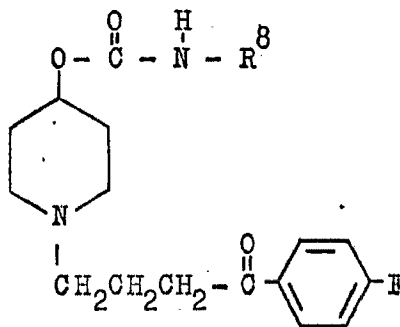
30



1 donde R¹ es el descrito anteriormente.

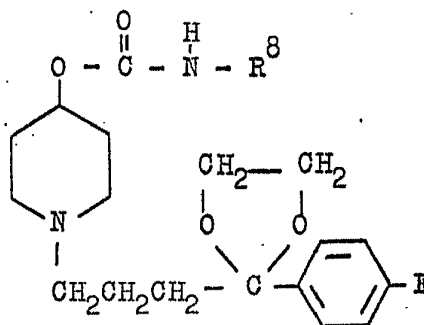
Los compuestos preferidos preparados por los procedimientos de este invento responden a las fórmulas:

5 VI



10

VII



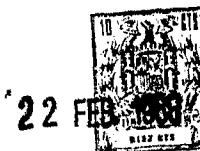
15

20 donde R⁸ es hidrógeno o alquile inferior.

25

Algunos de los compuestos preparados por el procedimiento del presente invento contienen 1 átomo de carbono asimétrico y por lo tanto normalmente aparecen como una mezcla racémica de los 2 isómeros ópticos. Ambos isómeros son activos y tanto los dos isómeros como las mezclas de los mismos están incluidos dentro de los límites del presente invento. Los isómeros individuales se preparan en forma pura a partir de una mezcla racémica por resolución con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido canforsulfónico o ácido tartárico, por el procedimiento utilizado con aminas similares, por ejemplo, α -fenetilamina, anfetamina, etc.

30



1 Los compuestos preparados por el procedimiento de es-
 te invento poseen actividad hipotensora y actividad tranqui-
 lizante que hace de ellos compuestos útiles para el trata-
 miento de la hipertensión y para provocar tranquilidad en -
 5 los mamíferos.

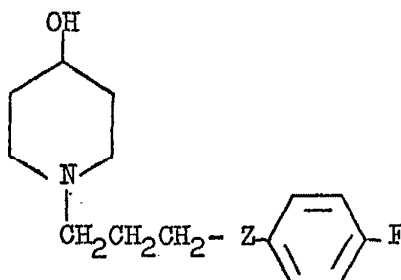
Las pruebas de los compuestos para determinar su acti-
 vidad hipotensora se realizaron sobre ratas. Cuando, por -
 ejemplo, se administra por vía oral N-butilcarbamato de l-
 [3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo a las ratas, a do-
 10 sis de 10 mg/kg, se obtiene una reducción de la presión san-
 guínea arterial superior al 10 %. Esto indica que este com-
 puesto es un agente hipotensor.

La actividad tranquilizante de los compuestos es indi-
 cada por su capacidad para bloquear una respuesta condicio-
 nada en la prueba habitual, cuando se administra a las ra-
 15 tas. En esta prueba las ratas se adiestran para que trepen
 por un mástil cuando se hace sonar un zumbador con objeto
 de evitar una descarga eléctrica subsiguiente en sus patas
 si permanecen sobre el piso de la jaula. Por ejemplo, cuan-
 20 do se administra a las ratas por vía oral carbamato de l-
 [3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo, es eficaz a una do-
 sis tan baja como la de 10 mg/kg.

Los materiales de partida de fórmula II, donde R⁵ es
 hidrógeno que responden a la fórmula

25

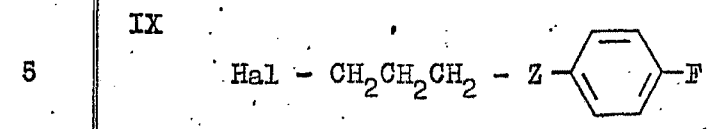
VIII



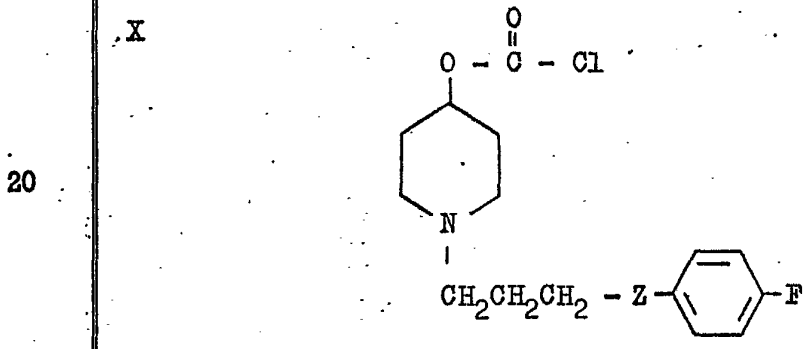
30



1 son preparados como se indica más adelante en los ejemplos,
 haciendo reaccionar 4-hidroxipiperidina con un haluro de
 fórmula



 donde Hal es cloro, bromo o yodo y Z es el descrito ante-
 riormente, en un disolvente inerte como benceno, tolueno o
 xileno. Los disolventes apróticos, tal como el dimetilsul-
10 fóxido o la dimetilformamida, deben ser evitados porque su
 uso puede ser la causa de que también sea sustituido el áto-
 mo de flúor por la 4-hidroxipiperidina. Los haluros utili-
 zados en el procedimiento están descritos en la bibliogra-
 fia, por ejemplo, en la patente belga nº 660.763. Por poste-
15 rior reacción de un compuesto de fórmula VIII con fosgeno
 se obtienen los materiales de partida de fórmula



 donde Z es el descrito anteriormente. De preferencia el fos-
25 geno se utiliza en forma de una solución etérea saturada y
 la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente
 no reactivo como benceno, tolueno, xileno y similares y a
 la temperatura ambiente.

 Los compuestos de este invento pueden ser administra-
30 dos como bases libres o en forma de sus sales de adición no



1 tóxicas. Pueden ser mezclados y formulados en preparaciones
farmacéuticas en forma de unidad de dosificación para adminis-
tración por vía oral o parenteral, con materiales sólidos o
líquidos orgánicos o inorgánicos que sean vehículos farmacéu-
5 ticamente aceptables. Las composiciones pueden adoptar la
forma de tabletas, polvos, gránulos, cápsulas, suspensiones,
soluciones y similares.

Estas composiciones están consideradas dentro de los
límites de este invento.

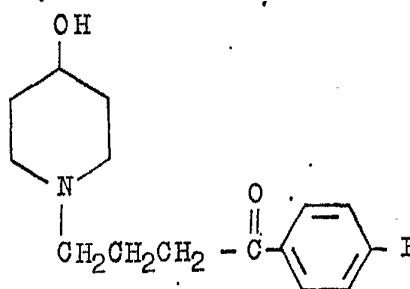
10 Cuando los compuestos de este invento se administran
por vía oral o parenteral en cantidad efectiva, son efica-
ces en el tratamiento de la hipertensión y para inducir la
tranquilidad en los mamíferos.

15 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar el inven-
to aquí descrito sin limitarlo indebidamente.

EJEMPLO 1

Preparación de [1-3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidinol

20



25

Se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla de
25,2 g (0,25 moles) de 4-piperidinol, 62,5 g (aproximadamen-
te 0,25 moles) de 4-cloro-4'-fluorbutirofenona (pureza del
80-85 %), 25 g (0,3 moles) de bicarbonato sódico y 200 ml de
tolueno. Se recogen alrededor de 5,0 ml. de agua. La mezcla
30 se agita y se enfría en hielo. Se decanta la fase líquida,



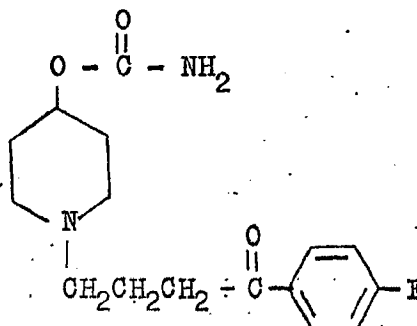
1 se filtra y se evapora a sequedad en vacío y el residuo se
recristaliza en acetona-n-heptano para dar 1-[3-(4-fluor-
benzoil)propil]-4-piperidinol en forma de cristales casi
blancos, 47,9 g, p.f. 83,5-85,0°C.

5

EJEMPLO 2

Preparación de carbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-
piperidilo

10



15

Sobre 200 ml de una solución etérea saturada de fos-
geno, enfriada con hielo y agitada, se añade lentamente una
solución de 6,0 g (20 milimoles) de 1-[3-(4-fluorbenzoil)-
propil]-4-piperidina en 100 ml de tolueno. Después de haber
agitado la mezcla a la temperatura ambiente durante 1 hora,
20 se añade hidróxido amónico concentrado (aproximadamente 70
ml) y se mezcla bien. Se separa la capa orgánica que sobre-
nada. La fase acuosa se extrae con 2 porciones de 50 ml de
diclorometano. Se combinan los extractos y la capa orgánica,
se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se eva-
25 pora a sequedad en vacío, dando 5,2 g de un residuo en forma
de polvo blanco. Por recristalización en cloruro de metile-
no-tetracloruro de carbono se obtiene el producto puro, car-
bamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo, p.f.
152-154°C. $\lambda_{\text{KBr}}^{\text{max}}$ 3,0 (N-H), 5,8 (carbamato C=O), 5,91 μ
30 (C=O aromático).

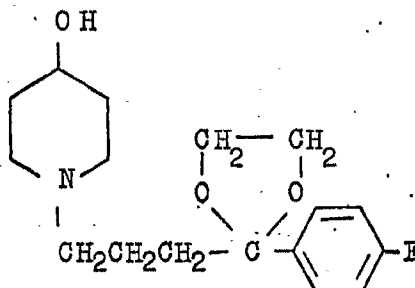


1

EJEMPLO 4

Preparación de 1,1-etilendioxi-1-(4-fluorfenil)-4-(4-hidroxi-piperidino)butano

5



10

Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla de 4,75 g (50 milimoles) de 4-piperidinol, 12,2 g (50 milimoles) de 4-cloro-1,1-etilendioxi-1-(4-fluorfenil)butano, 10,6 g (0,1 moles) de carbonato sódico anhidro y 25 ml de tolueno. Por evaporación del filtrado se obtiene un residuo oleoso y viscoso naranja que se purifica por destilación en un aparato Kugelrohr. El producto, 1,1-etilendioxi-1-(4-fluorfenil)-4-(4-hidroxipiperidino)butano, se recoge a 154°C y 0,05-0,1 mm en forma de líquido claro y transparente, muy viscoso, que cristaliza al dejarlo en reposo en forma de agujas blancas, con un rendimiento de 11,9 g. Una pequeña cantidad del sólido se recrystaliza en benceno-n-heptano, p.f. 79-81°C. $\lambda_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 3 μ (OH); $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3,15 μ (OH).

20

25

Análisis: Calculado para C₁₇H₂₄FNO₃:

C, 66,0; H, 7,82; N, 4,53

Encontrado: C, 65,84; H, 7,69; N, 4,64.

EJEMPLO 5

Preparación de carbamato de 1-[1,1-etilendioxi-1-(p-fluorfenil)-4-butil]-4-piperidilo

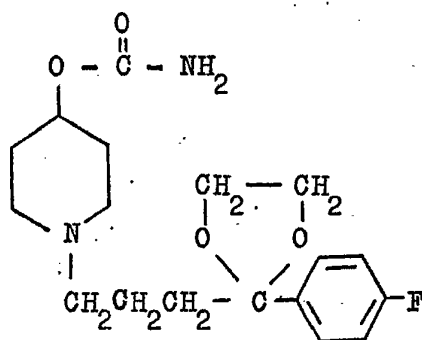
30



1960

1

5



10

15

20

Una solución de 9 g (0,0271 moles) de 1,1-etilendioxi-1-(4-fluorfenil)-4-(4-hidroxipiperidino)butano en 100 ml de benceno seco se agrega lentamente sobre una solución bencénica saturada de fosgeno. La solución amarilla se agita durante 3 horas. Después de concentrar la solución reaccionante a vacío queda un sólido blanco. El hidrocloreuro de cloroformiato crudo, hidrocloreuro de cloroformiato de 1-[1,1-etilendioxi-1-(p-fluorfenil)-4-butyl]-4-piperidilo, se disuelve en 300 ml de benceno anhidro. Después de introducir amoníaco anhidro durante 45 minutos, la mezcla de reacción se agita durante 2 horas, se filtra y se concentra a vacío. El residuo sólido blanco se recrystaliza varias veces en benceno anhidro, dando el producto puro, carbamato de 1-[1,1-etilendioxi-1-(p-fluorfenil)-4-butyl]-4-piperidilo, en forma de sólido cristalino blanco (2,3 g), p.f. 115-117°C; $\lambda_{\text{Nujol max}}$ 3-3,2 (duplete, NH₂), 5,88 μ (ancho, C=O).

25

Análisis: Calculado para C₁₈H₂₅N₂O₄:

C, 61,34; H, 7,14; N, 7,95

Encontrado: C, 61,38; H, 7,15; N, 8,20.

30

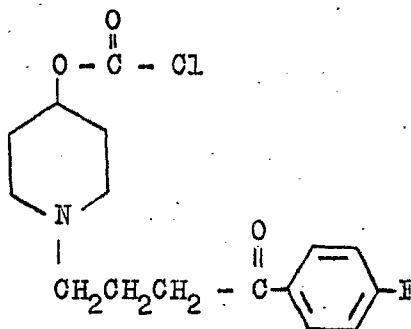


1

EJEMPLO 6

Preparación de hidrocloreuro de cloroformiato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo

5



10

En un matraz de tres bocas provisto de un embudo de decantación, un agitador Hershberg y un tubo de entrada de gases, se introducen 200 ml de tolueno y se enfrían con hielo. Durante 15 minutos se hace pasar fosgeno gaseoso. Sobre la solución fría de fosgeno resultante se añade en porciones, con agitación, una suspensión de 5,3 g (20 milimoles) de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidinoil en 50 ml de tolueno. Una vez terminada la adición, la mezcla se agita durante 18 horas. Se recoge el precipitado blanco, p.f. 127-128°C (desc.). λ_{max} Nujol 4 (+NH), 5,65 (cloroformiato, C=O), 5,95 μ (C=O aromático). Del filtrado se obtiene una segunda masa del compuesto. Rendimiento total: 6,2 g de hidrocloreuro de cloroformiato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo.

20

25

30

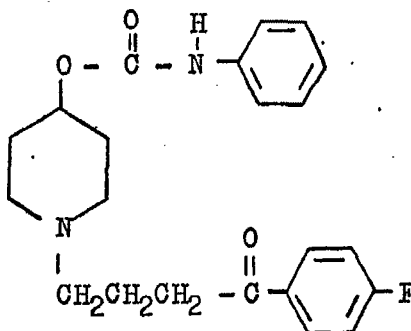


1

EJEMPLO 7

Preparación de carbanilato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo

5



10

15

20

Se calienta a reflujo durante 30 minutos, sobre baño de vapor, una mezcla de 3,0 g (10 milimoles) de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidino, 1,5 g (12,6 milimoles) de isocianato de fenilo y benceno anhidro. El disolvente se separa a vacío y el residuo sólido se disuelve en 50 ml de diclorometano, se lava con 15 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad en vacío. El residuo se recristaliza en diclorometano-n-heptano dando carbanilato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo en forma de polvo casi blanco, p.f. 113,0-113,5°C. λ Nujol 2,99 (N-H), 5,87 (carbamato C=O), 5,96 μ (C=O aromático); λ CH₂Cl₂ 2,92; 5,78, 5,92 μ (4,5 g, rendimiento cuantitativo).

25

Análisis: Calculado para C₂₂H₂₅FN₂O₃:

C, 68,73; H, 6,55; N, 7,29

Encontrado: C, 68,73; H, 6,12; N, 7,43.

30



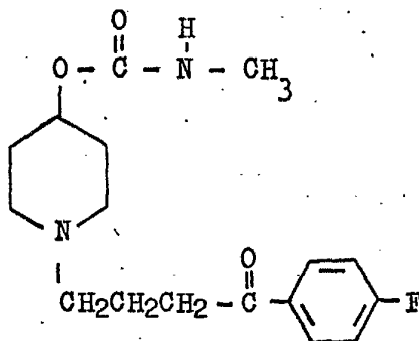
1968

1

EJEMPLO 8

Preparación de N-metilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo

5



10

Se muelen a tamaño fino 5 g (0,0137 moles) de hidrocloreuro de cloroformiato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo y se suspenden en 300 ml de benceno anhidro. Durante 4 minutos se introduce metilamina gaseosa a la temperatura ambiente. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante toda la noche, se lava con 50 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. Por concentración del filtrado se obtiene un aceite que cristaliza al dejarlo en reposo. Por recristalización en acetato de etilo-éter de petróleo se obtienen 4 g del producto, N-metilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo, p.f. 97-98°C.

15

20

λ Nujol max 2,98 μ (NH), 5,93 μ (C=O).

25

Análisis: Calculado para C₁₇H₂₃FN₂O₃:

C, 63,33; H, 7,16; N, 8,69

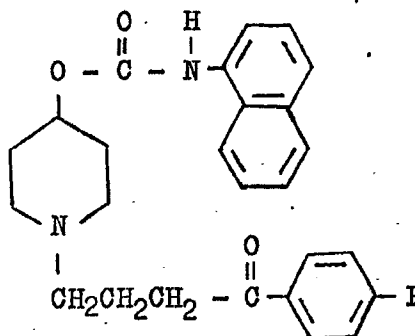
Encontrado: C, 63,46; H, 6,74; N, 8,51.

30



EJEMPLO 9

Preparación de N- α -naftilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo



Se calienta a reflujo durante 2 horas, en baño de vapor, una mezcla de 2,65 g (0,01 moles) de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidinol, 1,69 g (0,01 moles) de isocianato de 1-naftilo y 200 ml de benceno anhidro. El disolvente se elimina a vacío dejando un aceite amarillo que cristaliza al enfriar y rascar. El sólido se recristaliza tres veces en acetato de etilo-éter de petróleo; dando 4,0 g del producto, N- α -naftilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo, en forma de sólido blanco, p.f. 133-134°C.

Análisis: Calculado para $C_{26}H_{27}FN_2O_3$:

C, 71,87; H, 6,72; N, 6,95

Encontrado: C, 71,90; H, 6,39; N, 6,60.

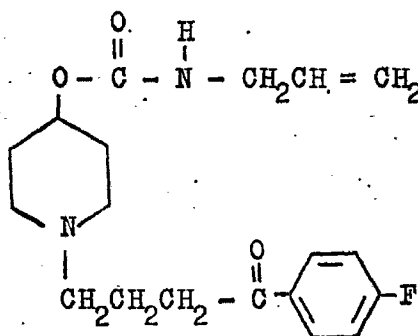


1

EJEMPLO 10

Preparación de N-alilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-4-piperidilo

5



10

15

20

Durante 12 horas se agita a la temperatura ambiente una mezcla de 3,65 g (0,01 moles) de hidrocioruro de cloroformiato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo y 1,71 g (0,03 moles) de alilamina. La mezcla se filtra, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra de nuevo. Por concentración del filtrado se obtiene un aceite que solidifica al dejarlo en reposo. Recristalizando dos veces en cloruro de metileno-éter de petróleo, se obtienen 3,2 g del producto, N-alilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo, p.f. 93,5-94°C.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{25}FN_2O_3$:

C, 65,39; H, 7,23; N, 8,04

Encontrado: C, 65,57; H, 7,22; N, 7,90

25

30



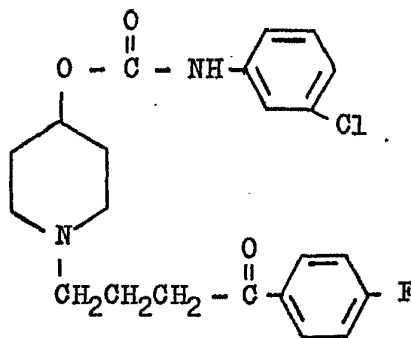
1968

1

EJEMPLO 11

Preparación de N-m-clorofenilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo

5



10

15

Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 2,65 g (0,01 moles) de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidol y 1,53 g (0,01 moles) de isocianato de m-clorofenilo. Se agregan 250 ml de benceno anhidro y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas más. Se separa el disolvente a vacío dejando un aceite que cristaliza al enfriar. Recristalizando dos veces en acetato de etilo se obtienen 3,85 g del producto, N-m-clorofenilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo, p.f. 125-126°C.

20

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3$:

C, 63,07; H, 5,77; N, 6,68

Encontrado: C, 63,12; H, 6,13; N, 6,63:

25

30



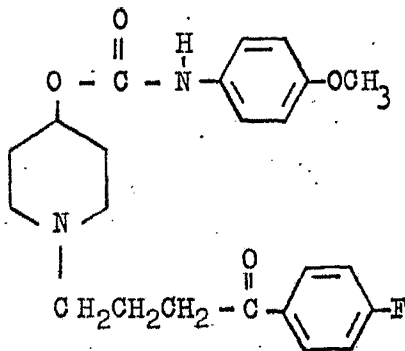
1968

1

EJEMPLO 12

Preparación de N-p-anisilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo

5



10

Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 2,65 g (0,01 moles) de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidinol, 1,49 g (0,01 moles) de isocianato de p-metoxifenilo y 150 ml de benceno anhidro. El disolvente se elimina a vacío dejando un aceite que cristaliza al enfriarse. Por recristalización en acetato de etilo se obtienen 3,8 g del producto, N-p-anisilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo, p.f. 131,5-133°C.

15

20

Análisis: Calculado para $C_{23}H_{27}FN_2O_4$:

C, 66,64; H, 6,56; N, 6,76

Encontrado: C, 66,58; H, 6,52; N, 6,89.

25

30

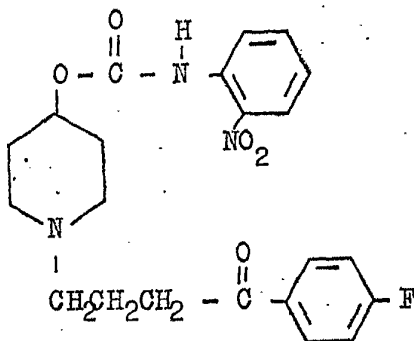


1

EJEMPLO 13

Preparación de o-nitrocarbanilato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-4-piperidilo

5



10

15

Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 2,65 g (0,01 moles) de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidinol, 1,64 g (0,01 moles) de isocianato de o-nitrofenilo y 300 ml de tolueno. El disolvente se separa a vacío dejando un aceite que cristaliza al enfriar. Por recristalización en acetato de etilo-éter de petróleo se obtienen 2,8 g del producto, o-nitrocarbanilato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)-propil]-4-piperidilo, p.f. 71-72,5°C.

20

Análisis: Calculado para C₂₂H₂₄FN₃O₅:

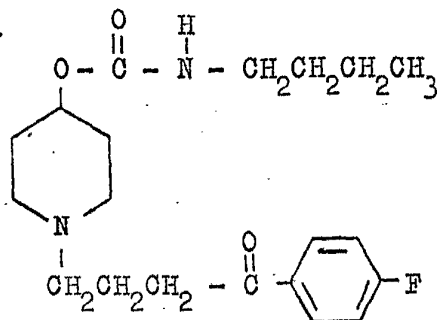
C, 61,52; H, 5,62; N, 9,78

Encontrado: C, 61,93; H, 5,82; N, 9,45

EJEMPLO 14

Preparación de N-butilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo

25



30



1 En un matraz de tres bocas de 250 ml se cargan 106 g
 (0,40 moles) de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidinol
 y 80 g (0,80 moles) de isocianato de n-butilo y se calienta
3 con agitación a 124-133°C, durante 1 hora. A continuación la
 mezcla de reacción se vierte sobre 600 ml de agua y se deja
 en reposo durante la noche. La suspensión se filtra después
 y se lava con agua. La torta se disuelve en 1 litro aproxi-
 madamente de benceno caliente, se lava con dos porciones de
 200 ml de agua y se lleva a sequedad. El residuo se disuelve
10 en 0,6 litros de heptano a ebullición, se filtra y se en-
 fría a la temperatura ambiente. La masa sólida se deshace
 con 0,3 litros de heptano, se filtra y se lava con otros
 0,3 litros de heptano. El producto, que pesa 151,5 g (p.f.
 80,5-82,5°C), se recristaliza en 800 ml de benceno-heptano
15 1:1. Se separa una primera masa cristalina (B), que pesa
 68,0 g (p.f. 86-87°C). Se combinan la segunda y tercera ma-
 sas cristalinas obtenidas y se recristalizan en 600 ml de
 heptano. Se obtiene una masa cristalina 1 (41 g, p.f. 85,5-
 86°C) (C) y una masa cristalina 2 (p.f. 64,5-65,5°C) (D). Se
20 mezolan B y C obteniéndose 108 g del producto, N-butilcarba-
 mato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo, p.f. 87-
 89°C.

 Análisis: Calculado para $C_{20}H_{29}N_2O_3F$:

 C, 65,92; H, 8,02; N, 7,69

 Encontrado: C, 65,92; H, 8,03; N, 7,68.

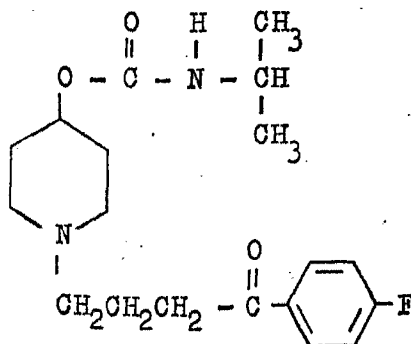
25

30



EJEMPLO 15

N-isopropilcarbamatato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-pi-
peridilo



En un matraz de tres bocas de 250 ml se cargan 106 g (0,40 moles) de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidino y 68 g (0,80 moles) de isocianato de isopropilo y se calienta con agitación a 124-133°C durante 1 hora. A continuación la mezcla de reacción se vierte sobre 600 ml de agua y se deja en reposo durante la noche. A continuación se filtra la suspensión y se lava con agua. La torta se disuelve en 1 litro aproximadamente de benceno caliente, se lava con dos porciones de 200 ml de agua y se lleva a sequedad. El residuo se disuelve en 0,6 litros de heptano a ebullición, se filtra y se enfría a la temperatura ambiente. La masa sólida se deshace con 0,3 litros de heptano, se filtra y se lava con otros 0,3 litros de heptano. Se recristaliza en benceno-heptano 1:1 y después en heptano, obteniéndose el producto, N-isopropilcarbamatato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo, p.f. 105-105,5°C.



E.P.E. 1936

1

EJEMPLO 16

N-isopropilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-
piperidilo

5

Sobre una solución agitada caliente de 200 g de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidinol en 1 litro de tolueno se añade rápidamente una solución de 60 ml de fosgeno en 40 ml de tolueno. La mezcla se agita durante 2 horas mientras se introduce fosgeno gaseoso. El precipitado blanco así obtenido se recoge (130 g) y se disuelve en 2 litros de diclorometano a ebullición. La solución caliente se filtra rápidamente con succión. Por evaporación del filtrado se obtiene el hidrocioruro de cloroformiato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidinol en forma de sólido pálido.

10

15

El hidrocioruro de cloroformiato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidinol obtenido se agita y se calienta con 1 litro de dicloro-metano. Sobre esta solución se agrega rápidamente una solución de 55 g de isopropilamina en 50 ml de diclorometano. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 17 horas, se agregan 400 ml de hidróxido potásico 1 N y la fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca y se evapora, dando el producto N-isopropilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo (73,7 g). Se purifica por recristalización en benceno-n-heptano, en forma de agujas blancas finas, p.f. 105-105,5°C.

20

25

Procedimiento modificado

30

Se somete a destilación azeotrópica para eliminar el agua una solución de 50 g de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidinol en 500 ml de tolueno y se enfría parcialmente. Sobre la solución anterior se añade rápidamente una so-



1 lución de 15 ml de fosgeno en 15 ml de tolueno. Después de
agitar a la temperatura ambiente durante la noche, se reco-
ge el sólido, se lava con benceno anhidro y se calienta a
5 reflujo con 600 ml de dicloroformiato. La solución calien-
te se filtra rápidamente. Sobre el filtrado se añade una
solución de 23 g de isopropilamina en 10 ml de diclorometa-
no y la mezcla se agita durante la noche. Siguiendo el tra-
tamiento anterior se obtiene el producto N-isopropilcarbamato
de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo en forma de sólido
10 do (22 g).

EJEMPLO 17

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 7 se susti-
tuye el isocianato de fenilo por una cantidad equimolecular
de
15 isocianato de 3-metilfenilo,
isocianato de 2-clorofenilo,
isocianato de 4-clorofenilo,
isocianato de 4-etoxifenilo,
isocianato de 3,4,5-trimetoxifenilo,
20 isocianato de 4-nitrofenilo,
se obtiene
N-3-metilfenilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-
piperidilo, p.f. 104-106°C,
N-2-clorofenilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-
25 piperidilo, p.f. 74-76°C,
N-4-clorofenilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-
piperidilo, p.f. 135-137°C,
N-4-etoxifenilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-
30 piperidilo, p.f. 142-143°C,
N-3,4,5-trimetoxifenilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)-



1968

1 propil]-4-piperidilo, p.f. 93-95°C,
N-4-nitrofenilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-
piperidilo, p.f. 154-155°C, respectivamente.

EJEMPLO 18

5 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 8 se susti-
tuye la metilamina por 0,0137 moles de
etilamina,

terc-butilamina,

ciclohexilamina,

10 propargilamina,

norbornilamina,

bencilamina,

fenetilamina,

β,β -dimetilfenetilamina,

15 1-adamantilamina,

3,4,5-trimetoxifenetilamina,

se obtiene

N-etilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-piperi-
dilo, p.f. 97-98°C,

20 N-terc-butilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-
piperidilo, p.f. 111-113°C,

N-ciclohexilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-
piperidilo, p.f. 121-123°C,

25 N-propargilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-
piperidilo, p.f. 119-120°C,

N-norbornilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-
piperidilo, p.f. 131-133°C,

Hidrocloruro de N-bencilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)-
propil]-4-piperidilo, p.f. 159-160°C,

30 N-fenetilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-pipe-



E. 1938

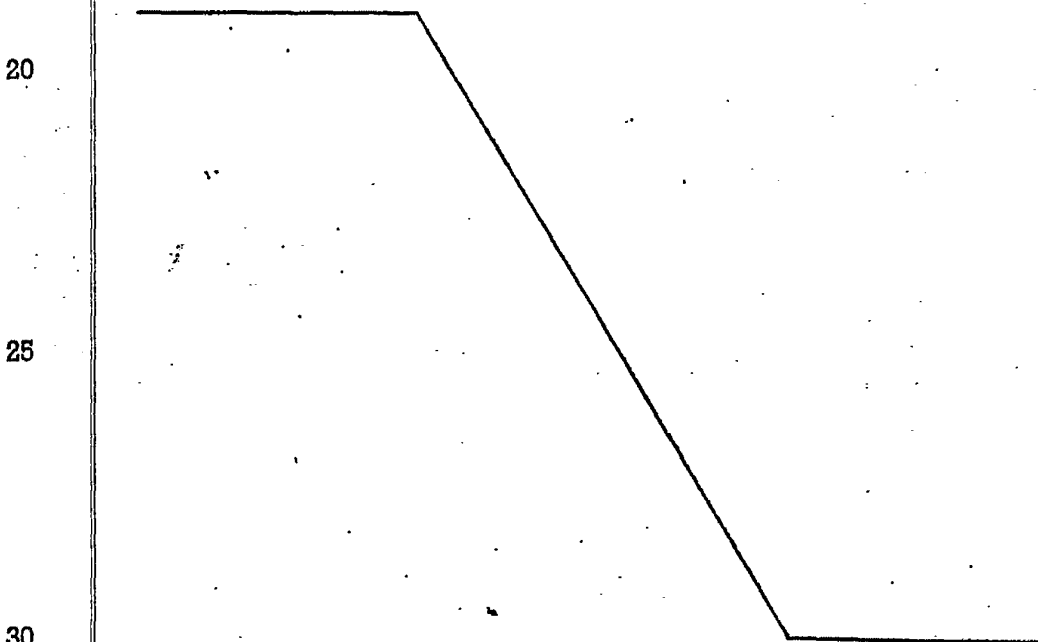
1 ridilo, p.f. 105-106°C,
Hidrocloruro de N-β,β-dimetilfenetilcarbamato de 1-[3-(4-
 fluorbenzoil)propil]-4-piperidilo, p.f. 197-198°C,
N-1-adamantilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)propil]-4-
5 piperidilo, p.f. 119-121°C,
N-3,4,5-trimetoxifenilcarbamato de 1-[3-(4-fluorbenzoil)-
 propil]-4-piperidilo, p.f. 78-79°C.

EJEMPLO 19

10 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 5 se susti-
tuye el amoniaco por 0,0271 moles de fenilamina, se obtie-
ne N-fenilcarbamato de 1-[1,1-etilendioxi-1-(4-fluorfenil)-
4-butil]-4-piperidilo, p.f. 96-97°C.

15 Aunque este invento se ha descrito teniendo en cuen-
ta su realización preferida, los expertos en la técnica
observarán que pueden introducirse modificaciones sin apar-
tarse del espíritu y alcance del presente invento.

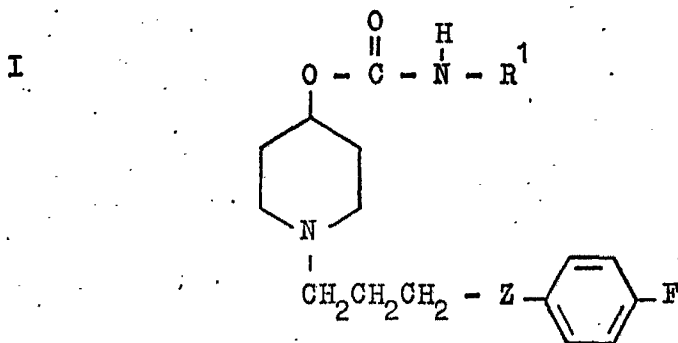
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
recaerá sobre las siguientes:



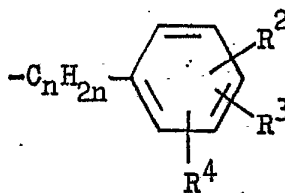


REIVINDICACIONES

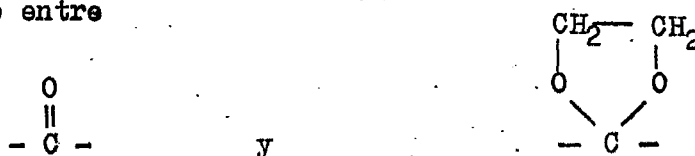
1. Un procedimiento para la preparación de agentes terapéuticos de fórmula



donde R¹ está seleccionado entre hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, 2-norbornilo, 1-adamantilo, naftilo y un radical de fórmula



donde n es un número entero de 0 a 5 y R², R³ y R⁴ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, dialquilamino inferior, nitro, fenilo, fenoxi y bencilo y Z es un radical seleccionado entre

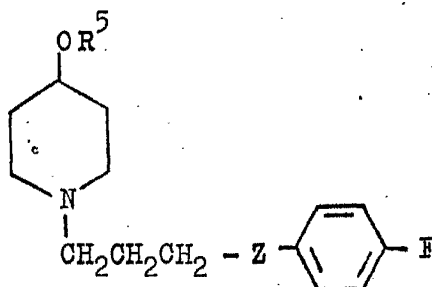


y las sales de los mismos no tóxicas y farmacéuticamente aceptables; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



1

II

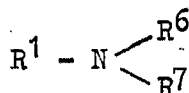


5

10

donde R⁵ es hidrógeno o un radical de fórmula $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{Cl}$ y Z es el descrito anteriormente, por lo menos con un peso equimolecular de un compuesto de fórmula

III



15

donde R¹ es el descrito anteriormente y R⁶ y R⁷ son hidrógeno o, cuando se toman junto con $-\text{N} <$, constituyen un grupo isocianato; con la condición de que cuando R⁵ es $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{Cl}$, R⁶ y R⁷ son hidrógeno y cuando R⁵ es hidrógeno, R⁶ y R⁷ junto con $-\text{N} <$ constituyen un grupo isocianato; en un disolvente orgánico no reactivo, a una temperatura comprendida entre 20° y 150°C aproximadamente.

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre unos 80°C y 150°C.

25

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que R⁵ es hidrógeno y R⁶ y R⁷ junto con $-\text{N} <$ constituyen un grupo isocianato.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que R⁵ es $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{Cl}$ y R⁶ y R⁷ son hidrógeno.

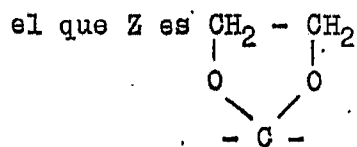
5. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que Z es $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$.

30

6. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en



1



5

7. Un procedimiento según la Reivindicación 4, en el que Z es

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ - \text{C} - \end{array}$$

8. Un procedimiento según la Reivindicación 4, en el que Z es

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad / \\ - \text{C} - \end{array}$$

10

9. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en el que R¹ es alquilo inferior.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 7, en el que R¹ es alquilo inferior.

15

11. Un procedimiento según la Reivindicación 6, en el que R¹ es alquilo inferior.

12. Un procedimiento según la Reivindicación 8, en el que R¹ es alquilo inferior.

20

13. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita :
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AGENTES TERAPEUTICOS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de treinta páginas mecanografiadas.

25

Madrid, 15 de Enero de 1.968

BERNARDO UNGRIA

P.P.

30