



354905

354905

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

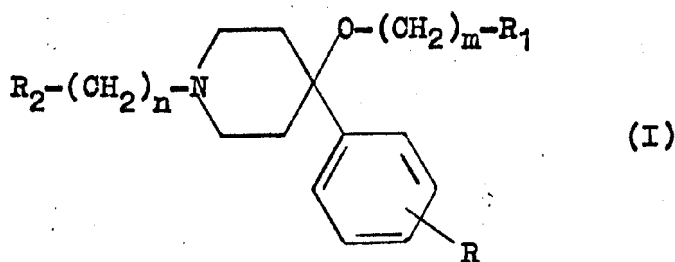
Solicitante: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.  
Domicilio: Turnhoutsebaan 30, BEERSE, BELGICA.-  
Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE NUEVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA".  
Prioridad: de la solicitud de patente estadouni-  
dense nº 649.041 del 26 Junio 1.967.

---

IG.



1 Este invento se refiere a nuevos derivados de  
piperidina y más especialmente a 4-aryl-4-aminoalcoxi-  
piperidinas sustituidas en posición 1, de fórmula:

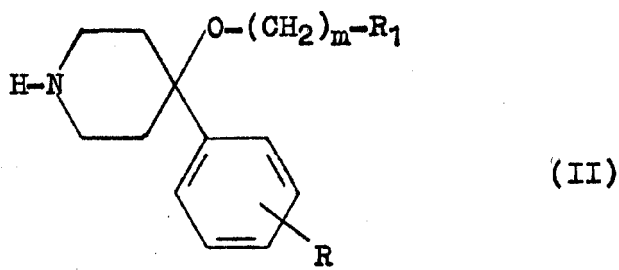


10 donde n es un número entero de 1 a 3; m es un número en-  
tero de 2 a 3; R es un miembro seleccionado entre el gru-  
po formado por hidrógeno, alquilo inferior, preferible-  
mente metilo, halógeno, preferiblemente cloro, y trifluor  
metilo; R<sub>1</sub> es un miembro seleccionado entre el grupo for-  
15 mado por di(alquil inferior)amino,  $-N$  (piperidine ring) and  $-N$  (pyrrolidine ring); y  
R<sub>2</sub> es un miembro seleccionado entre el grupo formado por  
Z, Z-NH- y Z-NH-CO-, donde Z es un miembro seleccionado  
entre el grupo formado por fenilo, fenilo mono-sustituído  
y fenilo di-sustituído, siendo el sustituyente de dicho  
20 fenilo sustituído un miembro seleccionado entre el grupo  
formado por alquilo inferior y halógeno; con la condi-  
ción de que, cuando dicho R<sub>2</sub> es Z-NH-, el número entero  
n es igual a 2 ó 3. Las sales de adición con ácido, tera-  
péuticamente activas, de los compuestos anteriores tam-  
25 bién están incluídas dentro de los límites de este in-  
vento.



11

1 Los compuestos de fórmula (I) se obtienen haciendo  
reaccionar una 4-aril-4-aminoalcoxipiperidina de fórmula:  
5



10 donde m, R y R<sub>1</sub> son los definidos anteriormente, con un  
compuesto de fórmula:

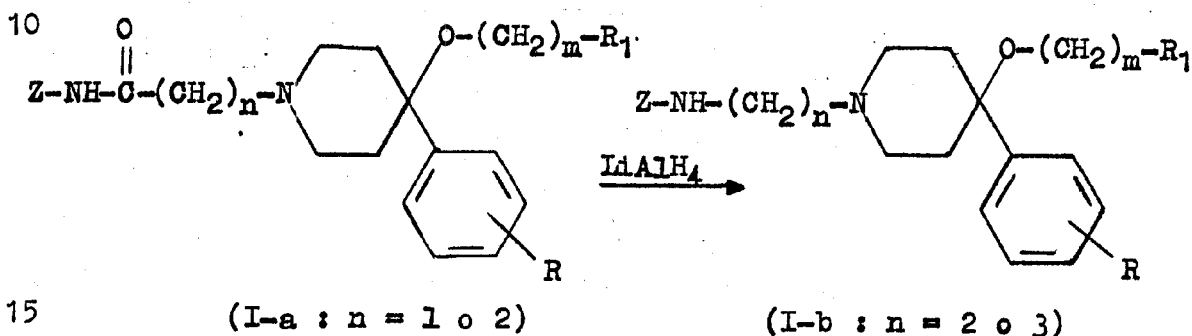


15 donde n y R<sub>2</sub> son los definidos anteriormente y X es ha-  
lógeno, preferiblemente cloro o bromo, en un disolvente  
orgánico apropiado y en condiciones de reflujo en el ca-  
so preferido. Cuando R<sub>2</sub> es Z-NH-, el compuesto respecti-  
vo de fórmula (III) puede ser utilizado en forma de una  
sal de adición con ácidos. Entre los disolventes adecua-  
dos se encuentran las cetonas, por ejemplo acetona y  
4-metil-2-pentanona; hidrocarburos aromáticos y alifá-  
ticos, por ejemplo benceno, tolueno, xileno, heptano y  
20 similares; y éteres, por ejemplo tetrahidrofurano, di-  
oxano y éter dietílico.

25 Otro método posible de preparación de los compues-  
tos de este invento de fórmula (I-b) con R<sub>2</sub> igual a  
Z-NH- y con n igual a 2 ó 3, consiste en reducir el



1 amidocarbonilo en los compuestos de fórmula (I-a) en los  
 que  $R_2$  es  $Z-NH-CO-$  y  $n$  es 1 ó 2, respectivamente. La re-  
 ducción del amidocarbonilo se realiza preferiblemente  
 con un hidruro doble de metales ligeros como agente re-  
 ductor, por ejemplo hidruro de litio y aluminio, en un  
 5 disolvente orgánico como el tetrahidrofurano, dimetoxi-  
 etano, dioxano y similares. Es conveniente emplear tempe-  
 raturas elevadas para facilitar la solubilización y au-  
 mentar la velocidad de reacción.

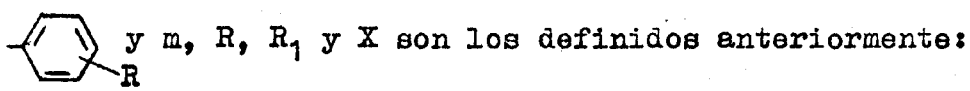


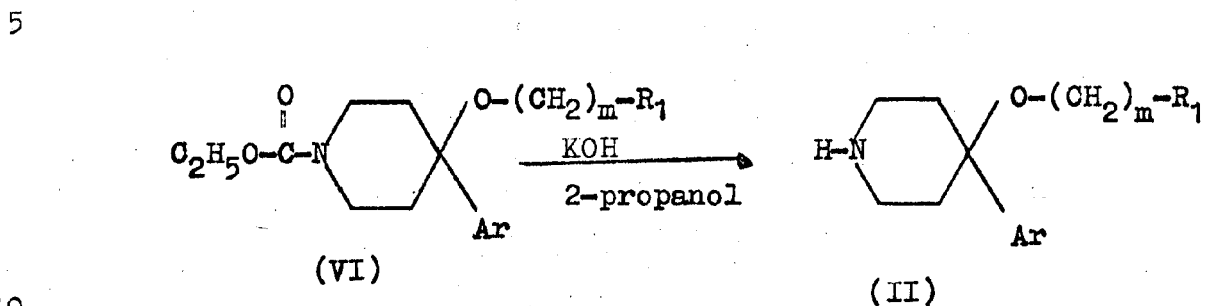
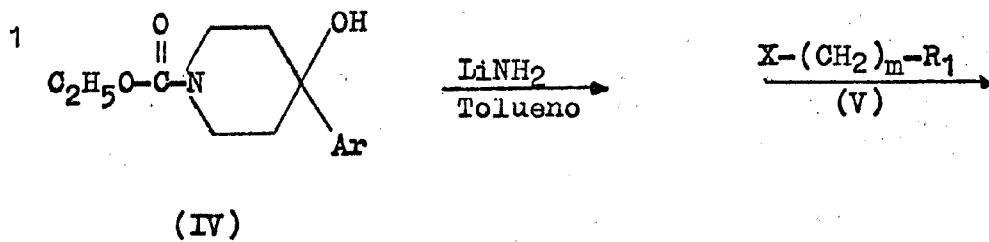
Los compuestos resultantes de fórmula (I) pueden  
 ser convertidos en sus sales de adición con ácidos, te-  
 rapéuticamente aceptables, por reacción con un ácido inor-  
 gánico apropiado, tal como un ácido halohídrico, por ejem-  
 20 plo ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, ácido  
 sulfúrico, ácido nítrico y similares; o con un ácido or-  
 gánico apropiado, por ejemplo ácido acético, propiónico,  
 glicólico, láctico, oxálico, malónico, tartárico, cítrico,  
 metanosulfónico, N-ciclohexilsulfámico, salicílico y si-  
 25 milares.



1            Los compuestos de partida de fórmula (II) pueden pre-  
pararse haciendo reaccionar una 1-(etoxicarbonil)-4-hidro-  
xi-4-arilpiperidina apropiada de fórmula (IV) con un halu-  
5            ro de aminoalquilo apropiado de fórmula (V) y el compues-  
to así obtenido (VI) se trata a continuación con un álcali,  
por ejemplo hidróxido sódico o potásico, en un alcohol co-  
mo el etanol, el 2-propanol y similares, para dar el com-  
puesto deseado de fórmula (II). Preferiblemente, la pipe-  
ridina (IV) se trata en primer lugar con un agente no hi-  
10            droxílico, fuertemente básico, tal como una amida o un hi-  
druro de metal alcalino, por ejemplo sodamida, amida de  
litio, hidruro sódico, hidruro de litio y similares, para  
formar la sal de metal alcalino correspondiente de (IV)  
y después se pone en contacto íntimo dicha sal con el ha-  
15            luro de aminoalquilo (V). Los disolventes adecuados para  
esta reacción son los hidrocarburos aromáticos, por ejem-  
plo benceno, tolueno, xileno y similares; las dialquil-  
formamidas, por ejemplo dimetilformamida y dietilforma-  
mida; y los éteres como el tetrahydrofurano, el 1,2-dime-  
20            toxietano y similares. Pueden emplearse ventajosamente  
temperaturas elevadas para aumentar la velocidad de re-  
acción. Las reacciones pueden ser ilustradas por el si-  
guiente esquema en el que Ar representa el sustituyente

25





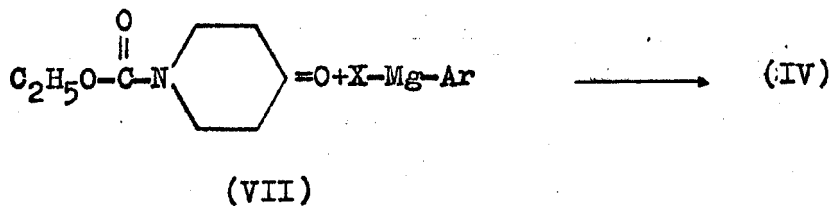
10

Los compuestos de fórmula (V) son conocidos en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (IV) pueden ser preparados haciendo reaccionar 1-(etoxicarbonil)-4-oxopiperidina (VII) con un reactivo de Grignard apropiado, por ejemplo, X-Mg-Ar, donde Ar es el definido anteriormente y X es un halógeno, preferiblemente cloro o bromo, siguiendo los procedimientos de Grignard convencionales. El reactivo de Grignard se obtiene fácilmente en la forma acostumbrada mediante la interacción del magnesio y un haluro de fenilo apropiado, es decir, X-Ar.

15

20

25



25



11

1            Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar el alcance del presente invento, pero no para limitarlo. A menos que se indique lo contrario, todas las partes se dan en peso.

5

EJEMPLO 1

Se enfrían a 0°C 450 partes de ácido bromhídrico al 48 %. Manteniendo la temperatura entre 0° y 10°C, se añaden poco a poco 51,5 partes de 2-(4-cloroanilino)etanol. Una vez completada la adición, la mezcla se calienta a reflujo. Se prosigue la agitación y el reflujo durante 4 horas más mientras se introduce en la mezcla bromuro de hidrógeno gaseoso. Entonces se deja en reposo la mezcla de reacción durante toda la noche para que alcance la temperatura ambiente y se evapora. El residuo oleoso se disuelve en 160 partes de acetona y sobre esta solución se añade éter di-isopropílico hasta que se forma una turbidez. Dejando en reposo a la temperatura ambiente se produce la precipitación del producto, que se separa por filtración y se seca, dando hidrobromuro de N-(2-bromoetil)-4-cloroanilina, p.f. 149-152°C.

20

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y sustituyendo el 2-(4-cloroanilino)etanol por una cantidad equimolecular de 2-(2,5-dicloroanilino)etanol, se obtiene el compuesto hidrobromuro de N-(2-bromoetil)-2,5-dicloroanilina, p.f. 163-166°C.

25



11 JUN

1

### EJEMPLO 2

Una mezcla de 155 partes de 4-hidroxi-4-(4-tolil)-  
piperidina y 101 partes de trietilamina en 2250 partes  
de cloroformo se agita a la temperatura ambiente hasta  
5 que todo el sólido ha pasado a la solución. Entonces se  
añaden gota a gota 108,5 partes de cloroformiato de eti-  
lo (reacción ligeramente exotérmica). Una vez completada  
la adición, el conjunto se agita durante 2 días a la tem-  
peratura ambiente. La mezcla de reacción se lava con  
10 2000 partes de agua, se separa la capa orgánica, se seca,  
se filtra y se evapora a vacío. El residuo oleoso soli-  
difica por trituración en éter di-isopropílico. El pro-  
ducto sólido se separa por filtración y se seca, dando  
15 1-(etoxicarbonil)-4-hidroxi-4-(4-tolil)-piperidina, p.f.  
116-117°C.

### EJEMPLO 3

Sobre una solución de cloruro de fenilmagnesio,  
preparada en la forma acostumbrada a partir de 1,48 par-  
tes de magnesio y 6,86 partes de clorobenceno en 300 par-  
tes de tetrahidrofurano, se añade a la temperatura de re-  
20 flujo una solución de 6,85 partes de 1-(etoxicarbonil)-  
4-oxopiperidina en 100 partes de tetrahidrofurano. Una  
vez completada la adición, la mezcla se agita durante to-  
da la noche a la temperatura ambiente. Sobre la mezcla  
25 de reacción se agregan 130 partes de hielo machacado y



11 JUN 1954

1 370 partes de ácido acético. Se separa la fase acuosa  
y se extrae con benceno. Las fases orgánicas combina-  
das se secan y se evaporan y sobre el residuo oleoso  
se añaden 100 partes de tolueno, manteniendo la mezcla  
5 a 0°C. El producto precipitado se separa por filtra-  
ción y se seca, dando 1-(etoxicarbonil)-4-hidroxi-4-  
fenilpiperidina, p.f. 136,2-154,6°C.

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 3 y susti-  
tuyendo el cloruro de fenilmagnesio por una cantidad  
10 equimolecular de un haluro de fenilmagnesio sustituido,  
se obtienen los siguientes compuestos:

1-(etoxicarbonil)-4-hidroxi-4-(4-clorofenil)-piperidi-  
na, p.f. 114,8-121,2°C.

15 1-(etoxicarbonil)-4-hidroxi-4-(3-trifluormetilfenil)-  
piperidina, p.f. 142-145,6°C.

#### EJEMPLO 4

Una mezcla de 113,4 partes de 1-(etoxicarbonil)-4-  
hidroxi-4-(4-clorofenil)-piperidina y 80 partes de so-  
damida en 800 partes de tolueno se agita y se calienta  
20 a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar la mez-  
cla a 50°C, se añaden poco a poco 68,8 partes de hidro-  
cloruro de N-(2-cloroetil)-dietilamina. Una vez comple-  
tada la adición, la mezcla se agita primero durante 30  
minutos a 50°C y después se agita y se calienta a re-  
25 flujo durante 5 horas. Se añaden 500 partes de agua, se



1       separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a vacío. El residuo oleoso se destila dando 1-(etoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-4-(2-dietilaminoetoxi)piperidina, p.e. 199-208°C a 1,5 mm de presión.

5       Una mezcla de 38,5 partes de 1-(etoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-4-(2-dietilaminoetoxi)-piperidina, 35 partes de hidróxido potásico, 280 partes de 2-propanol y 1 parte de agua se agita y se calienta a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evapora. El residuo se reparte entre agua y cloroformo. Se separa la capa de cloroformo, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora. El residuo oleoso se destila a vacío, dando 4-(4-clorofenil)-4-(2-dietilaminoetoxi)-piperidina, p.e. 154-159°C a 0,3 mm de presión.

10       Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 4 y sustituyendo la 1-(etoxicarbonil)-4-hidroxi-4-(4-clorofenil)-piperidina por una cantidad equimolecular de una 1-(etoxicarbonil)-4-hidroxi-4-arilpiperidina apropiada y sustituyendo el hidrocloreuro de N-(2-cloroetil)-dietilamina por una cantidad equimolecular de hidrocloreuro de 1-(2-cloroetil)-piperidina, se obtienen los siguientes compuestos:

25



11

1 4-fenil-4-(2-piperidinoetoxi)piperidina, p.e. 169-  
173°C a 0,1 mm de presión.

4-(4-clorofenil)-4-(2-piperidinoetoxi)-piperidina,  
p.e. 162-167°C a 0,1 mm de presión.

5

EJEMPLO 5

Sobre una solución agitada y calentada a refluj-  
jo de 125 partes de 1-(etoxicarbonil)-4-hidroxi-4-  
fenilpiperidina en 800 partes de tolueno, se añaden  
poco a poco 34,5 partes de amida de litio (reacción  
10 exotérmica). Una vez completada la adición, la mezcla  
se agita de nuevo y se calienta a reflujo durante  
1 hora. Se enfría la mezcla a 100°C y después se añaden  
en porciones 103 partes de hidrocioruro de N-(2-  
cloroetil)dietilamina, después de lo cual la mezcla se  
15 agita y se calienta a reflujo durante 20 horas. Se en-  
fría la mezcla de reacción y se descompone mediante  
adición de agua. Se separa la capa acuosa y se extrae  
con tolueno. El extracto se seca sobre sulfato magné-  
sico, se filtra y se evapora, dando 162 partes de  
20 1-(etoxicarbonil)-4-(2-dietilaminoetoxi)-4-fenilpipe-  
ridina. Este producto se agita y se calienta a refluj-  
jo durante 2 días junto con 162 partes de hidróxido  
potásico en 1280 partes de 2-propanol. Se evapora la  
mezcla y sobre el residuo se añaden 1000 partes de  
25 agua. El producto se extrae con tolueno y el extracto



- 1 se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora. El residuo oleoso se destila a vacío, dando 4-(2-dietilaminoetoxi)-4-fenilpiperidina, p.e. 152-158°C a 1 mm de presión.
- 5 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 5 y sustituyendo la 1-(etoxicarbonil)-4-hidroxi-4-fenilpiperidina por una cantidad equimolecular de una 1-(etoxicarbonil)-4-hidroxi-4-arilpiperidina y sustituyendo el hidrocloreuro de N-(2-cloroetil) dietilamina por una cantidad equimolecular de un haluro de aminoalquilo apropiado, se obtienen los siguientes compuestos:
- 10 4-(4-clorofenil)-4-(2-dimetilaminoetoxi)-piperidina, p.e. 170-173°C a 1,7 mm de presión.
- 15 4-(2-piperidinoetoxi)-4-(3-trifluormetilfenil)-piperidina, p.e. 162-165°C a 0,7 mm de presión.

#### EJEMPLO 6

- 20 Sobre una mezcla agitada y calentada a reflujo de 175 partes de 1-(etoxicarbonil)-4-hidroxi-4-fenilpiperidina en 1600 partes de tolueno se añaden poco a poco 48 partes de amida de litio. Una vez completada la adición, la mezcla se enfría a unos 100°C y se añaden poco a poco 129,6 partes de hidrocloreuro de N-(2-cloroetil)-dimetilamina. Toda la mezcla se agita de nuevo y se calienta a reflujo durante 20 horas más. Se enfría
- 25 la mezcla de reacción y se descompone mediante adición



11

1 de agua. Se separa la capa orgánica, se seca, se filtra  
y se evapora. El residuo oleoso, junto con 200 partes  
de hidróxido potásico y 1600 partes de 2-propanol, se  
agita y se calienta a reflujo durante 2 días. Se evapo-  
5 ra la mezcla y sobre el residuo se añaden 2000 partes de  
agua. El producto se extrae con tolueno y el extracto se  
seca, se filtra y se evapora. El residuo oleoso se des-  
tila a vacío, dando 4-(2-dimetilaminoetoxi)-4-fenilpi-  
peridina, p.e. 134-137°C a 0,9 mm de presión.

10 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 6 y sus-  
tituyendo la 1-(etoxicarbonil)-4-hidroxi-4-fenilpiperi-  
dina por una cantidad equimolecular de una 1-(etoxicar-  
bonil)-4-hidroxi-4-arilpiperidina apropiada y sustituyen-  
do el hidrocloreuro de N-(2-cloroetil)dimetilamina por  
15 una cantidad equimolecular de un hidrocloreuro de haluro  
de aminoalquilo apropiado, se obtienen los compuestos  
indicados en la siguiente Tabla I.

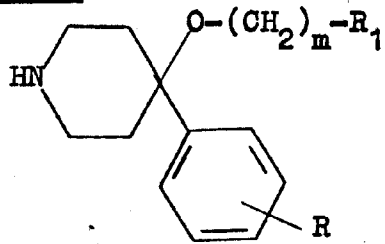
20

25



1

TABLA I



5

10

15

m	R	R <sub>1</sub>	p.e. °C/mm
3	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	148-153/0,3
3	3-CF <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	142-144/0,4
2	H	N(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	173-177/1,5
2	4-CH <sub>3</sub>	N(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	152-159/0,4
2	H	N(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	171-174/0,5
2	H	N(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	160/0,5
3	H	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N*	170-174/0,5
3	4-Cl	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N*	170-175/0,2
2	4-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N**	175-178/0,3
2	3-CF <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N**	158-159/0,4

\* C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N = piperidino

\*\* C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N = hexametenimino

20

EJEMPLO 7

Durante 2 días se agita y se calienta a reflujo una mezcla de 4 partes de bromuro de fenetilo, 6,2 partes de 4-(4-clorofenil)-4-(2-dietilaminoetoxi)piperidina, 6,36 partes de carbonato sódico y algunos cristales de yoduro potásico en 200 partes de n-butanol.

25



1 Después de enfriar, se añaden 200 partes de agua. Se se  
para la capa orgánica, se seca, se filtra y se evapora.  
El residuo oleoso se disuelve en éter di-isopropílico  
5 y esta solución se filtra añadiendo sobre el filtrado,  
con agitación, etanol absoluto desnaturalizado, satura  
do previamente con bromuro de hidrógeno gaseoso. La sal  
precipitada se separa por filtración y se recristaliza  
en 2-propanol, dando dihidrobromuro de 1-fenetil-4-(4-  
10 clorofenil)-4-(2-dietilaminoetoxi)-piperidina, p.f.  
228-229°C.

#### EJEMPLO 8

Durante 2 días se agita y se calienta a reflujo  
una mezcla de 8,4 partes de hidrobromuro de bromuro de  
N-2-anilinoetilo, 6,9 partes de 4-(2-dietilaminoetoxi)-  
15 4-fenilpiperidina, 8,48 partes de carbonato sódico y  
unos cristales de yoduro potásico en 200 partes de 4-  
metil-2-pentanona. Después de enfriar, se añaden 50 par  
tes de agua. Se separa la capa orgánica, se seca, se  
filtra y se evapora. El residuo oleoso se disuelve en  
20 80 partes de acetona y sobre esta solución se añade  
otra de 7,2 partes de ácido N-ciclohexilsulfámico en  
80 partes de acetona. La mezcla total se lleva a ebu-  
llición durante algunos minutos, se filtra en caliente  
y después de enfriar el filtrado a la temperatura am-  
25 biente, precipita la sal sólida dando dicitclohexilsul-



1        famato de 1-(2-anilinoetil)-4-(2-dietilaminoetoxi)-4-  
fenilpiperidina, p.f. 110,5-122°C.

5        Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 8 y sus-  
tituyendo el hidrobromuro de bromuro de N-2-anilinoeti-  
lo por una cantidad equimolecular de un haluro de  
10         $R_2-(CH_2)_n$ -apropiado y la 4-(2-dietilaminoetoxi)-4-fenil-  
piperidina por una cantidad equimolecular de una 4-aryl-  
4-aminoalcoxipiperidina adecuada, se obtienen los com-  
puestos dados en la siguiente Tabla II:

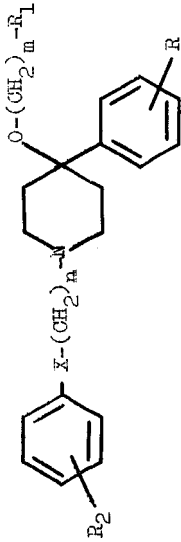
10

15

20

25

TABELA II.



R <sub>2</sub>	X	n	m	R <sub>1</sub>	R	sal	p.f.°C
H	CH <sub>2</sub>	1	2	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	2(COOH) <sub>2</sub>	184,5-185(desc.)
H	CH <sub>2</sub>	1	3	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	182-184
H	CH <sub>2</sub>	2	2	N(1C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	134-136
H	CH <sub>2</sub>	1	2	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sup>⊕</sup>	H	2(COOH) <sub>2</sub>	164,5-184,5(desc.)
H	CH <sub>2</sub>	1	2	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sup>⊕</sup>	4-Cl	2 HBr	250-251
4-F	CH <sub>2</sub>	1	2	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sup>⊕</sup>	4-Cl	2 HBr	200-213,5
4-OH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	1	2	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sup>⊕</sup>	4-Cl	2 HBr	205-206,5
H	CH <sub>2</sub>	2	2	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sup>⊕</sup>	4-Cl	2 (COOH) <sub>2</sub>	150-164
H	CH <sub>2</sub>	1	2	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sup>⊕</sup>	3-CF <sub>3</sub>	2 (COOH) <sub>2</sub>	192-194
4-F	CH <sub>2</sub>	1	2	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sup>⊕</sup>	3-CF <sub>3</sub>	2 (COOH) <sub>2</sub>	181-183(desc.)
H	CH <sub>2</sub>	1	3	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sup>⊕</sup>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	216-223
H	CH <sub>2</sub>	2	3	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sup>⊕</sup>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>3</sub>	156,5-193,5(desc.)
H	CH <sub>2</sub>	1	2	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sup>⊕⊕</sup>	4-Cl	2 (COOH) <sub>2</sub>	179-181 (desc.)
H	CH <sub>2</sub>	1	2	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sup>⊕⊕</sup>	3-CF <sub>3</sub>	2 (COOH) <sub>2</sub>	156-172
2,6-(OH) <sub>3</sub>	NHCO	1	2	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	2 (COOH) <sub>2</sub>	129-135
2,6-(OH) <sub>3</sub>	NHCO	1	2	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	4-Cl	base	120-122,5
2-Cl,6-CH <sub>3</sub>	NHCO	1	2	N(1C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	133-136
2,4-(OH) <sub>3</sub>	NHCO	1	2	N(1C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	130-134,5
2,5-(OH) <sub>3</sub>	NHCO	1	2	N(1C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	130-135
2,6-(OH) <sub>3</sub>	NHCO	1	2	N(1C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	H	base	92-93
2,6-(OH) <sub>3</sub>	NHCO	2	2	N(1C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	182-193
3,4-(OH) <sub>3</sub>	NHCO	1	2	N(1C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	148-151

1

5

10

15

20

25

30

TABLA II (continuación)

R <sub>2</sub>	X	n	m	R <sub>1</sub>	R	sal	p.f., °C
2,6-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	NHCO	1	2	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	168-172,5
H	NHCO	2	2	N(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	168,5-170
2,6-(Cl) <sub>2</sub>	NHCO	1	2	N(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	H	base	117-118,5
2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCO	1	2	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>N</sup>	H	2 (COOH) <sub>2</sub>	172-186
2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCO	1	2	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>N</sup>	4-Cl	base	142,5-144
2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCO	1	3	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>N</sup>	4-Cl	2 (COOH) <sub>2</sub>	161-181 (desc.)
2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCO	1	2	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>N</sup>	3-CF <sub>3</sub>	2 (COOH) <sub>2</sub>	181,5-186 (desc.)
2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCO	1	2	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> <sup>N</sup>	3-CF <sub>3</sub>	2 (COOH) <sub>2</sub>	154-160 (desc.)
H	NH	2	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	156-195 (desc.)
4-F	NH	2	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	153-300 (desc.)
2-Cl	NH	2	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	184,5-190
3-Cl	NH	2	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	164-190 (desc.)
2,5-(Cl) <sub>2</sub>	NH	2	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	188-189
2-CH <sub>3</sub>	NH	2	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	168,5-215 (desc.)
H	NH	2	2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-Cl	2 (COOH) <sub>2</sub>	116,5-130 (desc.)
4-Cl	NH	2	2	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	148-150
2,5-(Cl) <sub>2</sub>	NH	2	2	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	124-126
H	NH	2	3	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	127-130,5
H	NH	2	2	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	4-Cl	3 (COOH) <sub>2</sub>	134-160 (desc.)
H	NH	2	3	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	150,5-155
H	NH	2	2	N(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	135-141
H	NH	2	2	N(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	159-163
4-CH <sub>3</sub>	NH	2	2	N(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	99,5-106
H	NH	2	2	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>N</sup>	H	2 (COOH) <sub>2</sub>	148-159 (desc.)
H	NH	2	3	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>N</sup>	H	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>	164,5-168,5
H	NH	2	2	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>N</sup>	4-Cl	2 HBr	178-182 (desc.)
H	NH	2	3	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> <sup>N</sup>	4-Cl	(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NHSO <sub>3</sub> H) <sub>3</sub>	146-179 (desc.)

1

5

10

15

20

25

30



TABLA II (continuación)

R <sub>2</sub>	X	n	m	R <sub>1</sub>	R	sal	p.f.ºC
H	NH	2	2	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sup>⊕</sup>	3-CF <sub>3</sub>	2 (COOH) <sub>2</sub>	165,5-170
H	NH	2	2	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sup>⊕⊕</sup>	4-Cl	2 (COOH) <sub>2</sub>	169-170,5
H	NH	2	2	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sup>⊕⊕</sup>	3-CF <sub>3</sub>	2 (COOH) <sub>2</sub>	189-191

⊕ C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N = piperidino

⊕⊕ C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N = hexametiliminino

1

5

10

15

20

25

30



1

### EJEMPLO 9

Sobre una suspensión de 2,3 partes de hidruro de li  
tio y aluminio en 80 partes de tetrahidrofurano, se añae  
de gota a gota una solución de 15,5 partes de 3-[4-(2-  
5 dibutilaminoetoxi)-4-fenilpiperidino]propionanilida en  
50 partes de tetrahidrofurano y la mezcla completa se  
agita de nuevo y se calienta a reflujo durante 12 horas.  
Se enfría la mezcla de reacción y se trata con adiciones  
sucesivas de 2,3 partes de agua, 2,3 partes de solución  
10 de hidróxido sódico (15 %) y 9,6 partes de agua. El pre  
cipitado formado se separa por filtración, se lava so  
bre el filtro con tetrahidrofurano y se evapora el fil  
trado. A partir de la base oleosa libre, se prepara la  
sal de dicitclohexilsulfamato en la forma acostumbrada  
15 dando, después de cristalizar la sal cruda en acetona,  
dicitclohexilsulfamato de 1-(3-anilinopropil)-4-(2-dibu  
tilaminoetoxi)-4-fenilpiperidina, p.f. 121-132°C.

Los compuestos de este invento son útiles como anes  
tésicos. Se ha demostrado que producen una anestesia de  
20 conducción en animales de laboratorio similar a la acción  
de los anestésicos locales conocidos como la procaína,  
la lidocaína, la carbocaína y la tetracaína. Por ejem  
plo, las medidas del valor DA<sub>60</sub> del reflejo de recógida  
de la cola en la rata demuestran que generalmente se ob  
25 tienen valores comprendidos entre 0,1 y 1,0 %, aproxi



1 madamente, con los compuestos de este invento, en compa-  
ración con un 4,0 % en el caso de la procaína, 2,0 % en  
el de la lidocaína, 1,8 % en el de la carbocaína y 0,7 %  
5 en el de la tetracaína. A la vista de la actividad far-  
macológica citada, los compuestos de este invento pueden  
ser formulados en diversas formas farmacéuticas convencio-  
nales en la técnica para su aplicación como anestésicos  
locales.

10 Para determinar la actividad anestésica, se colocan  
en jaulas metálicas unas ratas macho Wistar que pesan al-  
rededor de 195-205 g y se las mantiene en ayunas durante  
16 horas antes de iniciar el experimento, proporcionándo-  
les toda el agua que deseen. A continuación las ratas se  
15 colocan en jaulas triangulares individuales en las que no  
pueden moverse y se marca con un lápiz negro la porción  
inferior de la cola a lo largo de 5 cm. Inmediatamente des-  
pués se mide el tiempo de reacción previa al tratamiento  
de cada rata en unidades de 0,5 segundos con un cronógra-  
fo, sumergiendo la porción inferior de 5 cm de la cola en  
20 agua a 55°C. El punto final es la típica respuesta de re-  
cogida de la cola y el ensayo se interrumpe a los 10 se-  
gundos. El tiempo de reacción normal de los animales de  
control nunca pasa de 6 segundos. A continuación se admi-  
nistran a cada rata, en la base de la cola, dos inyeccio-  
25 nes de 0,1 ml de solución cada una. La solución es salina



11

1 (control) o solución salina que contiene una cantidad  
calculada de la droga en estudio, a saber, 40, 20, 10,  
5, etc. mg por ml; el pH de cada solución está compren-  
5 dido entre 6,5 y 7,3. Los tiempos de reacción después  
del tratamiento del reflejo de recogida de la cola se  
miden a diferentes intervalos de tiempo (de 5 a 240 mi-  
nutos) después de la inyección; se dice que se ha pro-  
ducido una respuesta positiva si el tiempo de reacción  
es superior a 10 segundos. También se determinaron la  
10 irritación, los efectos secundarios, la aprehensión y  
la mortalidad. En relación con la tabla siguiente, debe  
advertirse que los derivados incluidos en la misma no  
deben considerarse como limitativos de este invento, ya  
que solamente se pretende que muestren las propiedades  
15 útiles de los compuestos abarcados por la fórmula gene-  
ral. Se emplean los siguientes símbolos:

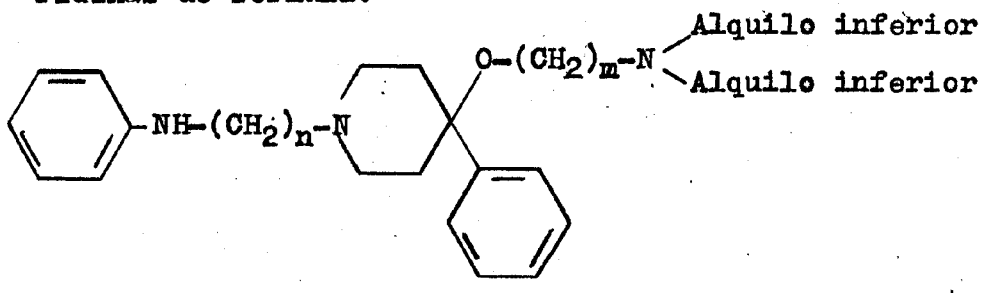
- 20  $DA_{60}$  = concentración de la droga que produce aneste-  
sia durante un periodo de 60 minutos en ratas  
de 200 g.
- $DS_{50}$  = nivel de la dosis (en mg/rata) que produce  
efectos secundarios en el 50 % de los animales.
- $DC_{50}$  = nivel de la dosis (en mg/rata) que produce  
aprehensión.
- 25  $DL_{50}$  = nivel de la dosis (en mg/rata) que produce  
la muerte.



1

Entre los compuestos preferidos se encuentran las 1-(anilinoalquil)-4-(dialquilaminoalcoxi)-4-fenilpiperidinas de fórmula:

5



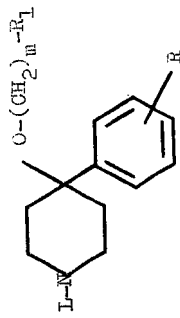
10

y las sales de adición con ácidos, terapéuticamente ac-  
tivas, de las mismas, donde n y m son los descritos an-  
teriormente.

15

20

25



	L	R <sub>1</sub>	m	R	DA <sub>50</sub> (%)	DS <sub>50</sub> (mg/rata)	DC <sub>50</sub> (mg/rata)	DL <sub>50</sub> (mg/rata)	Irrita- ción
1		-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	2	4-Cl	0,5	1,5	3,5	4,0	-
5	id.		2	4-Cl	0,4	2,2	3,2	3,2	-
10	id.	id.	2	H	0,5	1,0	2,5	4,0	-
	id.	id.	2	3-CF <sub>3</sub>	0,5	3,0	3,0	4,0	-
15	id.	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	2	H	0,5	< 1,0	1,2	1,5	-
	id.		2	3-CF <sub>3</sub>	> 0,1	< 4,0	< 4,0	< 4,0	±
	id.	id.	2	4-Cl	0,4	3,0	3,0	3,0	+
20	id.		3	H	1,0	< 4,0	< 4,0	< 4,0	-
	id.	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	3	3-CF <sub>3</sub>	0,5	2,0	2,0	4,0	±
			2	4-Cl	0,7	2,8	2,8	2,8	-
25	id.	id.	2	3-CF <sub>3</sub>	0,8	2,4	3,2	3,2	+
		id.	2	4-Cl	> 1,0	< 4,0	< 4,0	< 4,0	+
		id.	2	4-Cl	0,5	2,5	3,0	3,5	+
30	id.	-N(i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	2	4-OH <sub>3</sub>	~ 1,0	< 4,0	< 4,0	< 4,0	-



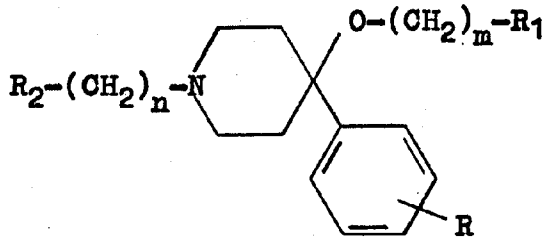


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piperidina, 4-aryl-4-aminoalcoxipiperidinas, de fórmula:

5



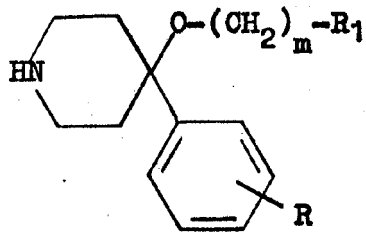
I

10

o las sales de adición con ácido, terapéuticamente activas, de la misma, donde n es un número entero de 1 a 3; m es un número entero de 2 a 3; R es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno o trifluormetilo; R<sub>1</sub> es di(alquil inferior)amino, piperidino o 1-hexametilenimino; y R<sub>2</sub> es Z, Z-NH- o Z-NH-CO-, donde Z es fenilo, fenilo mono-sustituído o fenilo di-sustituído, estando constituido el sustituyente de dicho fenilo sustituido por alquilo inferior o halógeno; con la condición de que, cuando dicho R<sub>2</sub> es Z-NH-, el número entero n es 2 ó 3, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula

15

20



II

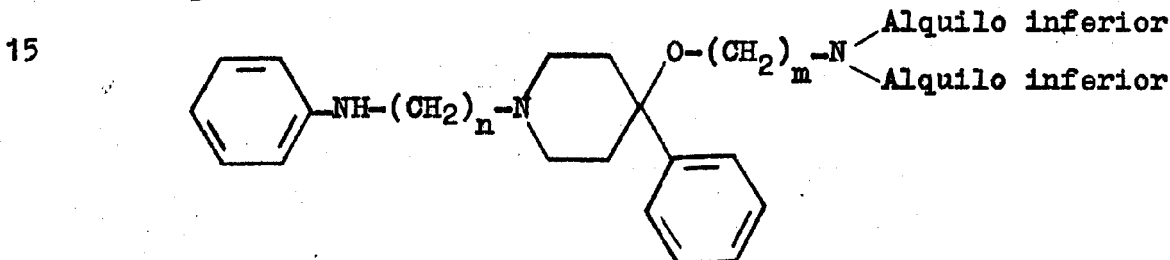
25

1 con un compuesto de fórmula:

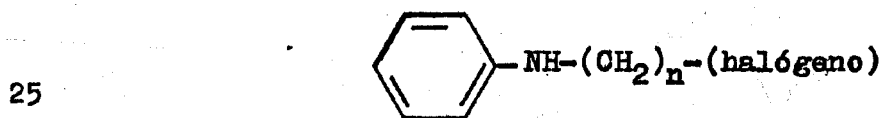


5 en un disolvente orgánico, donde m, n, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los definidos anteriormente; y, si se desea, en el caso en que la reacción inicial produzca un compuesto en el que R<sub>2</sub> sea Z-NH-CO- y n sea 1 ó 2, reducir el amido-carbonilo, preferiblemente con un hidruro doble de metal ligero en un disolvente orgánico con objeto de preparar un compuesto en el que R<sub>2</sub> sea Z-NH- y n sea 2 ó 3; y, si se desea, preparar las sales de adición con ácido, terapéuticamente aceptables, de dicho compuesto I.

10 2. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piperidina, 1-(anilinoalquil)-4-(di-alquilaminoalcoxi)-4-fenilpiperidinas de fórmula:



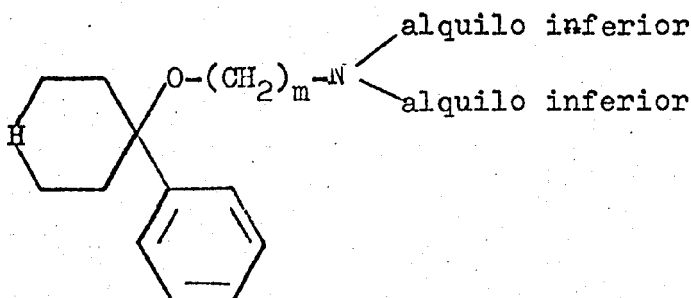
20 o las sales de adición con ácidos, terapéuticamente activas, de la misma, donde n es 2 ó 3 y m es 2 ó 3, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:





1

donde n es 2 ó 3, con un compuesto de fórmula:



5

donde m es 2 ó 3, en un disolvente orgánico.

10

3. Un procedimiento según Reivindicación 1, para la preparación de 1-(2-anilinoetil)-4-(2-dietilaminoetoxi)-4-fenilpiperidinas, caracterizado por hacer reaccionar bromuro de 2-anilinoetilo con 4-(2-dietilaminoetoxi)-4-fenilpiperidina, en un disolvente orgánico.

15

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, ca racterizado por preparar sales de adición con ácidos, terapéuticamente activas, del producto de la misma.

20

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici ta: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA".

25

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veintiocho páginas mecanografiadas. Madrid, 11 Junio 1.968

BERNARDO UNGRIA  
p.p.