



93

300,000

DIRECCION TECNICA  
 REVISION I. P. C.  
 CLASE CD7 AGI  
 MARCA D K

PATENTE DE INVENCION

ICI Case PH.21126 - SPAIN

# Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE PIPERIDINA

-----

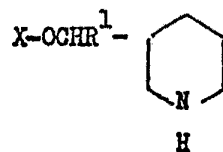
*Solicitante:* IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa,  
 residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres,  
 S.W.1. Inglaterra.

-----

La presente invención se relaciona con un procedimiento  
 para la preparación de nuevos derivados de piperidina que poseen



- valiosas propiedades terapéuticas, por ejemplo, actividad timoléptica (anti-depresiva) en animales de sangre caliente, tal como se ha demostrado por el espectro de hipotermia inducida con reserpina en ratones, un ensayo standard para actividad timoléptica, siendo por consiguiente
5. estos compuestos útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades depresivas en el hombre. Además, algunos de los compuestos poseen también acción depresiva sobre el sistema nervioso central de animales de sangre caliente, tal como se ha demostrado por la reducción de movilidad espontánea en ratones u por la prevención de convulsiones
10. inducidas por el electroshock igualmente en ratones, ambos ensayos standard para actividad depresiva en el sistema nervioso central, siendo estos compuestos por tanto útiles en el tratamiento de la ansiedad, estados neuróticos y epilepsia en el hombre. Algunos de los compuestos poseen también actividad anoréxica.
15. De acuerdo con la invención, se proporcionan nuevos derivados de piperidina de fórmula:



20.

en la que R<sup>1</sup> se elige entre hidrógeno, un radical alquilo y un radical arilo y X representa un radical arilo que puede estar opcionalmente sustituido, y las sales de adición de ácido de los mismos.

25. Debe comprenderse que la definición anterior de los derivados de piperidina encierra todos los estereoisómeros posibles de los mismos.



y mezclas de los mismos.

Como valor adecuado para  $R^1$  cuando él representa un radical alquilo, puede mencionarse, por ejemplo, un radical alquilo de hasta 5 átomos de carbono, por ejemplo, el radical metilo.

5. Como valor adecuado para  $R^1$  cuando él representa un radical arilo, puede mencionarse, por ejemplo, un radical arilo de hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo, el radical fenilo.

10. Como valor adecuado para  $X$  puede mencionarse, por ejemplo, un radical fenilo o naftilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, sustituyentes seleccionados entre radicales alquilo y alcoxi, por ejemplo, de hasta 5 átomos de carbono cada uno, por ejemplo, radicales metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, t-amilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, n-butoxi e isobutoxi; radicales hidroxialquilo, por ejemplo, de hasta 5 átomos de carbono, por ejemplo, radicales hidroximetilo y l-hidroxietilo; radicales arilo, por ejemplo, de hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo, radicales fenilo; radicales acilamino, por ejemplo, radicales alcanoilamino de hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, radicales acetamido y hexanamido; radicales hidroxil; radicales metilendioxi; y radicales alquileno, por ejemplo, de 3 ó 4 átomos de carbono, por ejemplo, radicales trimetileno y tetrametileno (es decir, aquellos radicales que, junto con el radical arilo  $X$ , forman un radical indanilo o tetrahidronaftilo, por ejemplo, el radical 4-indanilo, 5-indanilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo ó 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo). Con preferencia, el radical fenilo o naftilo
25.  $X$  está insustituido o porta un único sustituyente seleccionado entre

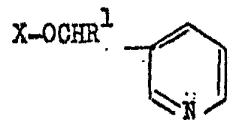


los mencionados anteriormente.

Como sales de adición de ácido apropiadas de los derivados de piperidina de la invención, pueden mencionarse por ejemplo, las sales derivadas de un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, hidrocioruros, hidrobromuros, fosfatos, sulfatos, oxalatos, lactatos, tartratos, acetatos, salicilatos, citratos, benzoatos,  $\beta$ -naftoatos, adipatos ó 1,1-metilenbis-(2-hidroxi-3-naftoatos), o sales de adición de ácido derivadas de resinas sintéticas acídicas, por ejemplo, resinas de poliestireno sulfonado, por ejemplo, "Zeo-Karb" 225 ("Zeo-Karb" es una marca registrada).

10. Nuevos derivados de piperidina de la invención particulares son: 3-fenoximetil-, 3-(o-etoxifenoximetil)-, 2-(m-metoxifenoximetil)-, 3-(naftililoximetil)-, 3-(o-fenilfenoximetil)-, 3-(m-toliloximetil)-, 3-(o-toliloximetil)-, 3-(o-etilfenoximetil)-, 3-(o-hidroxiometilfenoximetil)-, 3-(p-fenilfenoximetil)-, 3-(o-hidroxiifenoximetil)-, 3-(4-indaniloximetil)-,
15. 3-(1,3-benzodioxol-5-iloximetil)-, 3-(p-acetamidofenoximetil)-, 3- $\alpha$ -fenoxibencil- y 3- $\alpha$ -fenoxietil-piperidina y las sales de adición de ácido de los mismos. De estos, los compuestos preferidos son 3-fenoximetilpiperidina y el hidrocioruro del mismo.

20. De acuerdo con la presente invención, el procedimiento para la obtención de los nuevos derivados de piperidina comprende la reducción de un derivado de piridina de fórmula:



25.



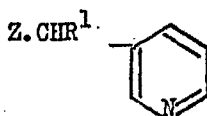
en la que  $R^1$  y X se definen como anteriormente, o de una sal de adición de ácido o una sal N-bencil cuaternaria del mismo.

- Una sal de adición de ácido adecuada del derivado de piridina es, por ejemplo, un hidrohalaro, por ejemplo, el hidrocloruro, y una sal de N-bencil-piridinio apropiada es, por ejemplo, un haluro, por ejemplo, el cloruro.
- 5.

- La reducción puede llevarse a cabo mediante hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo, un catalizador de platino, o mediante sodio y etanol, o estaño y ácido clorhídrico acuoso, o sodio o amalgama de aluminio y agua, como agente reductor.
- 10.

- Alternativamente, cuando se utiliza una sal de N-bencil-piridinio como material de partida, la reducción puede efectuarse mediante un proceso en dos etapas, en el que la sal de N-bencil-piridinio se reduce primero mediante un hidruro metálico complejo, por ejemplo, un borohidruro de metal alcalino, por ejemplo, borohidruro sódico, a un derivado de N-bencil-tetra-hidropiridina y ulteriormente el derivado de N-bencil-tetra-hidropiridina o una sal de adición de ácido del mismo se reduce adicionalmente al derivado de piperidina deseado, por ejemplo, mediante hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo, platino.
- 15.

- El derivado de piridina usado como material de partida puede obtenerse por la interacción de un derivado de halo-piridina de fórmula:
- 20.



25.

19 JUN 1966

en la que R<sup>1</sup> se define como anteriormente y Z represente un átomo de halógeno, por ejemplo, el átomo de cloro, con un compuesto de fórmula X-OH, en la que X se define como anteriormente, seguido opcionalmente por la formación de la sal de adición de ácido o de la sal cuaternaria.

- 5. El derivado de halo-piridina puede obtenerse por halogenación de una 3-alquil-piridina, como se describe en general por Arnall y Clark en "Manufacturing Chemist and Aerosol News" julio 1.966, pág. 39; o mediante interacción de un derivado de hidroxialquil-piridina de fórmula:

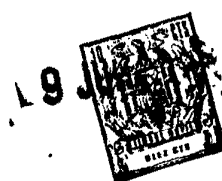


en la que R<sup>1</sup> se define como anteriormente, con un agente de halogenación, por ejemplo, cloruro de tionilo.

- 15. De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo por lo menos uno de los derivados de piperidina de la invención, o una sal de adición de ácido del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo para el mismo farmacéuticamente aceptable.

- 20. Las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral o parenteral, para cuyo fin aquellas pueden formularse, de modo conocido en la técnica, en la forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas inyectables, o polvos dispersables.

- 25. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden conte-



ner también, además del derivado de piperidina o sal de adición de ácido del mismo, una o más drogas conocidas seleccionadas entre agentes neuro-lépticos, por ejemplo, clorpromazina, procloroperazina, trifluorperazina y haloperidol; otras drogas sedantes y tranquilizantes, por ejemplo,

5. clorodiazepoxido, fenobarbitona y amilobarbitona; drogas anticonvulsivas, por ejemplo, primidona y fenitoína; agentes bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, por ejemplo, propranolol; drogas usadas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, benzhexol; y otros agentes antidepresivos, por ejemplo, imipramina, desipramina, amitriptilina, nortriptilina, dro-

10. gas del tipo anfetamina e inhibidores de monoaminaoxidasa, por ejemplo, fenelzina y mebanazina.

Las composiciones farmacéuticas preferidas de la invención son aquellas adecuadas para administración oral en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, tabletas y cápsulas, que contienen entre 10 y 100 mg

15. de ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se administrarán normalmente al hombre, al propio tiempo para el tratamiento de la ansiedad y estados neuróticos y para el tratamiento o profilaxis de enfermedades depresivas, en tal dosis que cada paciente reciba un total de en-

20. tre 5 y 400 mg de ingrediente activo por día, y preferentemente, si se emplea un compuesto altamente activo, un total de entre 10 y 100 mg por día, administrándose la composición 3 ó 4 veces por día.

La invención se ilustra pero no se limita por los siguientes ejemplos:



EJEMPLO 1

Una solución de 1,0 g de hidrocioruro de 3-fenoximetilpiridina en 50 ml de etanol, se agita con 0,1 g de catalizador de óxido de platino en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que cesa la absorción de hidrógeno. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se cristaliza en una mezcla de metanol y acetato de etilo y se obtiene así el hidrocioruro de 3-fenoximetilpiperidina, p.f. 184,5-186,5°C.

El hidrocioruro de 3-fenoximetilpiridina usado como material de partida puede obtenerse como sigue:

Se añaden 4,7 g de fenol a una solución agitada de 1,15 g de sodio en 25 ml de etanol. Se añade entonces una solución de 4,1 g de hidrocioruro de 3-clorometilpiridina en 20 ml de etanol y la mezcla se agita y calienta bajo reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfría y se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se distribuye entre agua y cloroformo y la capa de cloroformo se separa, se lava dos veces con una solución acuosa de hidróxido sódico al 10% y una vez con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se añade una solución etérea de cloruro de hidrógeno hasta que se completa la precipitación de sólido. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en una mezcla de metanol y éter. Se obtiene así el hidrocioruro de 3-fenoximetilpiridina, p.f. 115-119°C.

EJEMPLO 2

Se repite el procedimiento del ejemplo 1, excepto que se utiliza el fenol o naftol apropiadamente sustituido en lugar del fenol insusti-



tuido. Se obtienen así los siguientes derivados de 3-ariloximetilpiperidina:

	<u>grupo ariloxi</u>	<u>p.f. del hidrocioruro (°C)</u>
	o-etoxifenoxi	129-130
5.	m-toliloxi	159-161
	m-metoxifenoxi	190-192
	naft-1-iloxi	240-242
	o-fenilfenoxi	186-188

10. En la mayoría de los casos los derivados de 3-ariloximetilpiperidina intermediarios se utilizan sin purificación y no han sido caracterizados. Sin embargo, el hidrocioruro de 3-(o-etoxifenoximetil)piridina funde a 152-155°C.

EJEMPLO 3

15. Se repite el proceso descrito en la primera parte del ejemplo 1, excepto que el hidrocioruro de 3-fenoximetilpiperidina apropiadamente sustituido se emplea como material de partida en lugar del hidrocioruro de 3-fenoximetilpiperidina. Se obtienen así los siguientes derivados de 3-ariloximetilpiperidina:

	<u>grupo ariloxi</u>	<u>p.f. del hidrocioruro (°C)</u>
20.	o-toliloxi	158-160
	o-etilfenoxi	149-153
	o-hidroximetilfenoxi	105-108
	4-indaniloxi	199-201
	1,3-benzodioxol-5-iloxi	208-209
25.	*p-fenilfenoxi	244-246



\*El material de partida de 3-(p-fenilfenoximetil)piridina utilizado en forma de base libre y no como el hidrocioruro.

El hidrocioruro de 3-(o-toliloximetil)piridina empleado como material de partida puede obtenerse como sigue:

5. Se añade gradualmente hidruro sódico (3,8 g de una dispersión en aceite al 50%) a una solución agitada de 4,3 g de o-cresol en 25 ml de dimetilformamida seca, manteniéndose la temperatura de la mezcla entre 5 y 10°C. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se añade una solución de 6,6 g de hidrocioruro de 3-clorometilpiridina en 25 ml de dimetilformamida seca, dejándose elevar la temperatura a 55°C. La mezcla se calienta entonces a 110°C durante una hora y a 140°C durante otra hora más, y se enfría y se filtra. El filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se extrae con éter. El extracto etéreo se lava sucesivamente con agua,
10. solución acuosa de hidróxido sódico 2N y agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se acidifica con una solución de cloruro de hidrógeno etéreo en exceso. La mezcla se filtra y el producto sólido se cristaliza en isopropanol. Se obtiene así el hidrocioruro de 3-(o-toliloximetil)piridina, p.f. 168-169°C.
- 15.
20. Los otros derivados de 3-ariloximetilpiridina usados como materiales de partida pueden obtenerse bien como antes se describe o bien como se describe en la segunda parte del ejemplo 11. Han sido caracterizados los siguientes derivados de 3-ariloximetilpiridina:



	<u>grupo ariloxi</u>	<u>sal o base</u>	<u>p.f.(°C)</u>
	o-etilfenoxi	monohidrato de hidrocloruro	120 y 130-134
	4-indaniloxi	hidrocloruro	192-194
	1,3-benzodioxol-5-iloxi	hidrocloruro	186-188
5.	p-fenilfenoxi	base	116

EJEMPLO 4

Una solución de 3 g de 3-(o-benciloxifenoximetil)piridina (preparada por un método similar al descrito en la segunda parte del ejemplo 1) en una mezcla de 40 ml de espíritu metilado, 10 ml de agua y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado, se agita con hidrógeno en presencia de 0,5 g de catalizador de óxido de platino a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que cesa la absorción de hidrógeno. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristaliza en una mezcla de metanol y éter y se obtiene así el hidrocloruro de 3-(2-hidroxifenoximetil) piperidina, p.f. 204-205°C, convirtiéndose durante la reacción el radical benciloxi en el radical hidroxilo.

EJEMPLO 5

Una solución de 1,7 g de hidrocloruro de 3-(p-acetamidofenoximetil) piridina (p.f. 230-232°C, preparado por un método similar al descrito en la segunda parte del ejemplo 1) en una mezcla de 83,3 ml de etanol y 16,7 ml de agua, se agita con 0,5 g de catalizador de óxido de platino en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que cesa la absorción de hidrógeno. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se



disuelve en agua y la solución se alcaliniza con una solución acuosa de hidróxido sódico. El precipitado sólido se filtra y se cristaliza en acetato de etilo. Se obtiene así la 3-(p-acetamidofenoximetil)piperidina, p.f. 162-164°C.

5. EJEMPLO 6

Una solución de 29,8 g de semihidrato de hidrocioruro de (+)-3- $\alpha$ -fenoxibencilpiridina en una mezcla de 400 ml de etanol y 4,6 ml de ácido clorhídrico acuoso 11N, se agita con 2,0 g de óxido de platino en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que cesa la absorción de hidrógeno. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en agua y la solución se basifica con una solución acuosa de hidróxido sódico y entonces se extracta con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se agita con ácido clorhídrico acuoso diluido y la fase acuosa se separa, se basifica y entonces se extracta con acetato de etilo. El extracto se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad. El aceite residual se destila fraccionadamente y se recoge la fracción que tiene un p.e. de 150-163°C/0,01 mm. Este aceite se trata con petróleo ligero y el sólido que se separa se filtra y se cristaliza en petróleo ligero (p.e. 60-80°C). Se obtiene así (+)-3- $\alpha$ -fenoxibencilpiridina, como una mezcla de dos racematos. p.f. 106-116°C.

El semihidrato de hidrocioruro de (+)-3- $\alpha$ -fenoxibencilpiridina usado como material de partida puede obtenerse como sigue:

Una solución de 200 g de 3-benzoilpiridina en 1.200 ml de etanol se agita a 5-10°C, mientras se añade, en porciones, durante 30 minu-

9 JUN 1959

- 13 -

- tos, 15,3 g de borohidruro sódico. La mezcla se agita a 10°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 22 horas. Se añaden cuidadosamente, a 5-10°C, 200 ml de ácido acético glacial y la mezcla se concentra bajo presión reducida a un pequeño volumen. Se añaden 750 ml de agua
5. y 750 ml de cloroformo y la mezcla agitada se trata a 10°C con una solución acuosa de hidróxido potásico al 40% p/v hasta que el pH de la mezcla es de 12. La fase de cloroformo se separa, se seca con carbonato potásico anhidro y se evapora hasta sequedad, y el residuo se cristaliza en éter. Se obtiene así (+)-3- $\alpha$ -hidroxibencilpiridina, p.f. 64-66°C. El hidrocloreuro correspondiente tiene un p.f. de 150-151°C.
10. Una mezcla de 124,0 g de cloruro de tionilo y 450 ml de cloroformo se añade, gota a gota, a una solución agitada de 161,0 g de (+)-3- $\alpha$ -hidroxibencilpiridina en 1.750 ml de cloroformo seco, manteniéndose a 0°C. Cuando se completa la adición, la mezcla se calienta bajo reflujo durante
15. 5 horas y entonces se concentra bajo presión reducida a la mitad de su volumen original. Se añade éter hasta que se completa la precipitación de sólido y la mezcla se filtra. El producto sólido se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y petróleo ligero y se obtiene así el hidrocloreuro de (+)-3- $\alpha$ -clorobencilpiridina, p.f. 145-146°C.
20. Una solución de 56,4 g de fenol en 300 ml de dimetilformamida seca, se añade, gota a gota, a una mezcla bien agitada de 500 ml de dimetilformamida y 28,8 g de una dispersión al 50% de hidruro sódico en aceite mineral y se enfría a 0°C. La mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos y se añade gota a gota una suspensión de 72,0 g de hidrocloreuro de (+)-3-
25.  $\alpha$ -clorobencilpiridina en 300 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita



y se calienta bajo reflujo durante 18 horas y entonces se enfría a temperatura ambiente. Se añaden 30 ml de ácido clorhídrico acuoso 11N y la mezcla se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se mezcla con 400 ml de agua y se añaden 30 ml de ácido clorhídrico acuoso

5. 11N. La mezcla líquida bi-fásica resultante se agita tres veces con éter y se descargan los extractos etéreos. Después de la tercera extracción se separa un sólido de la fase acuosa. El sólido se filtra y se cristaliza en acetona. Se obtiene así el semihidrato de hidrocioruro de (+)-3-(4-fenoxibencilpiridina, p.f. 98-105°C.

10. EJEMPLO 7

Una solución agitada de 49,0 g de cloruro de (+)-1-bencil-3-(4-fenoxietilpiridinio en 500 ml de metanol, se enfría a una temperatura comprendida entre -10 y -5°C y se trata porción a porción con 15,2 g de borohidruro sódico. La mezcla se mantiene durante 1 hora a 0°C y durante

15. 18 horas a temperatura ambiente y entonces se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se trata con 100 ml de una mezcla de hielo y agua y la mezcla se extrae con éter. El extracto se seca con carbonato potásico anhidro y se evapora hasta sequedad y el aceite residual se destila fraccionadamente. Las fracciones de bajo punto de ebullición se descargan y se recoge la fracción de p.e. 126-158°C/0,07-0,09 mm.

20.

Una solución de 11,8 g de la fracción recogida en una mezcla de 120 ml de etanol y 5,0 ml de ácido clorhídrico acuoso 11N, se agita con 6,0 g de paladio sobre carbón al 5% en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente hasta que cesa la absorción de

25. hidrógeno. El catalizador se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad.



- dad. El residuo se mezcla con agua y la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 11N y luego se lava con éter. La fase acuosa se basifica a 0°C con una solución acuosa de hidróxido potásico al 50% p/v y la emulsión resultante se extrae con cloroformo. El extracto de cloroformo se seca con carbonato potásico anhidro y se evapora hasta sequedad y el residuo oleoso se destila fraccionadamente a través de una columna Vigreux. Las primeras fracciones contienen 3-etilpiperidina, p.e. 39-42°C/20 mm y son descargadas, y también se obtiene (+)-3- $\alpha$ -fenoxietilpiperidina, p.e. 82-85°C/0,003 mm que es una mezcla de dos racematos.
- 10.

El mono-oxalato correspondiente tiene un p.f. de 100-103°C y el 3,5-dinitrobenzoato correspondiente tiene un p.f. de 139-142°C.

El cloruro de (+)-1-bencil-3- $\alpha$ -fenoxietilpiridinio usado como material de partida puede obtenerse como sigue:

15. Una solución de 100 g de 3-acetilpiridina en 600 ml de etanol, se enfría a 10°C y se añaden a la misma 12,0 g de borohidruro sódico en porciones durante un período de 1 hora. La mezcla se mantiene a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 20 horas, y a continuación se enfría a 10°C. Se añaden gota a gota 25 ml de ácido acético glacial y la mezcla se diluye con 200 ml de agua y se evapora a un pequeño volumen bajo presión reducida. Se añaden al residuo 200 ml de agua y la mezcla se basifica, a 15°C, a pH 12, con una solución acuosa de hidróxido potásico al 40% p/v. La emulsión resultante se extrae con cloroformo y el extracto se lava con una solución saturada de cloruro sódico,
- 20.
25. se seca con carbonato potásico anhidro y se evapora hasta sequedad. El



aceite residual se destila y se obtiene así (+)-3- $\alpha$ -hidroxiethylpiridina, p.e. 100,5-102°C/1,0-1,4 mm.

- Una solución de 93,0 g de cloruro de tionilo en 500 ml de éter seco, se añade, gota a gota, durante 3,5 horas, a una solución agitada
5. de 87,3 g de (+)-3- $\alpha$ -hidroxiethylpiridina en 500 ml de éter seco, enfriándose a 0°C. La mezcla se mantiene a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 18 horas y entonces se calienta bajo reflujo durante 20 minutos. La mezcla se enfría a 0°C y se filtra y el residuo sólido se disuelve en 400 ml de una mezcla de hielo y agua. La solución se lava con
10. éter, se enfría a 0-5°C y se trata con carbonato potásico sólido en porciones hasta que el pH de la solución se encuentra entre 10 y 11. La emulsión resultante se extrae con cloroformo y el extracto se seca con carbonato potásico y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida por debajo de 30°C. El aceite residual se destila y se obtiene así (+)-3- $\alpha$ -
15. cloroethylpiridina, p.e. 46-48°C/0,4 mm. Este material no es estable a temperatura ambiente pero puede mantenerse en un refrigerador, con preferencia a -20°C.

- Una mezcla agitada de 500 ml de dimetilformamida seca y 46,4 g de una dispersión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral se mantiene bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C y se añade, gota a gota, una solución de 91,1 g de fenol en 500 ml de dimetilformamida seca. Cuando se completa la adición, la mezcla se agita a 60°C durante 30 minutos y entonces se enfría a temperatura ambiente. Se añade una solución de 137,0 g de (+)-3- $\alpha$ -cloroethylpiridina en 500 ml de dimetilformamida seca y la
- 20.
25. mezcla se calienta bajo reflujo durante 18 horas, se enfría y se filtra.

9 JUN.



- 17 -

- El residuo sólido se lava con benceno y el filtrado y lavados combinados se tratan, por debajo de 10°C, con 300 ml de ácido clorhídrico acuoso 5-N. Se añade carbón vegetal, la mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Una mezcla del aceite residual y 600 ml de agua, se lava con éter y luego se basifica, por debajo de 15°C, con una solución acuosa de hidróxido potásico al 40% p/v. La emulsión resultante se extrae con cloroformo y el extracto se seca con carbonato potásico y se evapora hasta sequedad. El aceite residual se destila fraccionadamente y después de aparecer las fracciones de bajo punto de ebullición se obtiene (+)-3- $\alpha$ -fenoxietilpiridina, p.e. 106-108°C/0,003 mm. El picrato dimórfico correspondiente tenía dos puntos de fusión de 93-94°C y 117-118°C.
- 5.
- 10.

- Una solución de 19,9 g de (+)-3- $\alpha$ -fenoxietilpiridina y 12,6 g de cloruro de bencilo en 40 ml de acetonitrilo, se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se calienta bajo reflujo durante 1 hora, se enfría y se vierte con agitación en 400 ml de éter. La solución etérea se decanta del aceite precipitado y el aceite se lava con éter por decantación y luego se libera del disolvente bajo presión reducida. El aceite residual solidifica y se cristaliza en una mezcla de n-propanol y éter. Se obtiene así el cloruro de (+)-1-bencil-3- $\alpha$ -fenoxietilpiridinio, p.f. 149-151°C.
- 15.
- 20.

#### NOTA

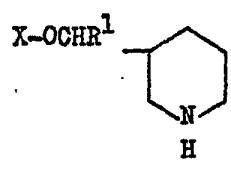
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificación.
- 25.



nes de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra nº 27502/68 de fecha 10 de Junio de 1.968, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios

5. 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 DERIVADOS DE PIPERIDINA, caracterizándose por lo siguiente:

10. 1º.- Procedimiento para la obtención de derivados de piperidina, de fórmula:

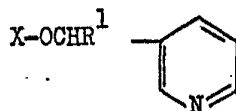


15. en la que R<sup>1</sup> es seleccionado entre hidrógeno, un radical alquilo, con preferencia de hasta 5 átomos de carbono, en especial el radical metilo, y un radical arilo, con preferencia de hasta 10 átomos de carbono, en especial el radical fenilo, y X es un radical arilo que puede estar opcionalmente sustituido, con preferencia un radical elegido entre fenilo y naftilo, opcionalmente sustituido por uno ó más, en especial
20. uno ó dos, sustituyentes seleccionados entre radicales alquilo, alcoxi e hidroxialquilo, cada uno con hasta 5 átomos de carbono, radicales arilo de hasta 10 átomos de carbono, radicales alcenoilamino de hasta 6 átomos de carbono, radicales hidroxil y metilendioxi y radicales alquilenos de 3 ó 4 átomos de carbono, con preferencia sustituyentes seleccionados entre radicales metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo,
- 25.



t-amilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, hidroximetilo, l-hidroxietilo, fenilo, acetamido, hexanamido, hidroxilo, metilendioxi, trimetileno, y tetrametileno; y las sales de adición de ácido de los mismos, caracterizado porque un compuesto elegido entre un derivado de

5. piridina de fórmula:



en la que  $R^1$  y X están definidos como anteriormente, un sal de adición de ácido del mismo y una sal de N-bencilo cuaternaria del mismo, es sometido a reducción.

10.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque la sal de adición de ácido es el hidrocloreuro y la sal de N-bencilo cuaternaria es el cloruro de N-bencilpiridinio.

15. 3<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reducción es llevada a cabo mediante hidrógeno en presencia de un catalizador.

20. 4<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque una sal de N-bencilpiridinio es primeramente reducida mediante un hidruro metálico complejo a un derivado de N-bencil-tetrahidropiridina y ulteriormente el derivado de N-bencil-tetrahidropiridina, respectivamente una sal de adición de ácido del mismo, es reducido adicionalmente mediante hidrógeno en presencia de un catalizador.

25. 5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 4<sup>a</sup>, caracterizado porque el hidruro metálico complejo es borohidruro sódico.



6<sup>a</sup>.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3<sup>a</sup> a 5<sup>a</sup>, caracterizado porque el catalizador es un catalizador de platino.

7<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de derivados de piperidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

JUN. 1969

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

J. GOMEZ DE LOS RIOS Y MODET  
p. p. Firmado: GARCIA BRAVO