

9 JUN 1972

402730

P.- 50.887

Nº 1459 E

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

Int. Cl.²: C07D

entidad francesa

establecida en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE (PIPERIDIL-4-OXI)-
-ALCANOLES Y DE SUS ESTERES"

(Clase Internacional C07d)

9-5-72

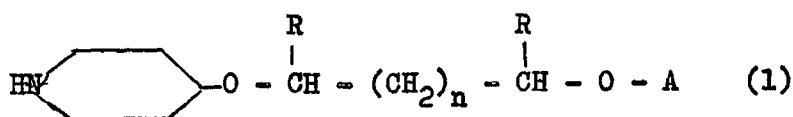
-1-

402730



La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos (piperidil-4-oxi)-alcanoles y de sus ésteres, que responden a la fórmula:

5



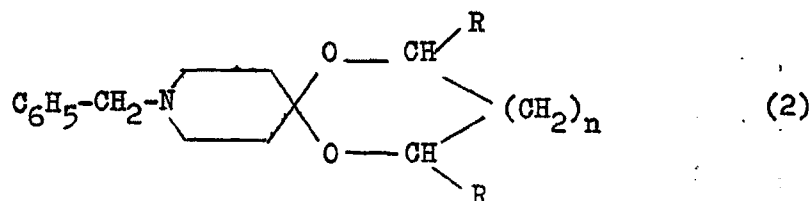
10

en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohol que contiene como máximo 4 átomos de carbono, n puede tomar los valores 0, 1 ó 2, y A representa bien un átomo de hidrógeno, bien un radical $-\text{COR}_1$, en el que R_1 representa un radical polimetoxifenilo o un radical alcohol que contiene como máximo 18 átomos de carbono y que puede incluir un doble enlace o un radical oxo (-O-).

15

El procedimiento de preparación, objeto de la invención, de los nuevos (piperidil-4-oxi)-alcanoles y de sus ésteres de fórmula (1), se caracteriza por el hecho de que se reduce un acetal cíclico de la bencilpiperidona de fórmula:

20



25

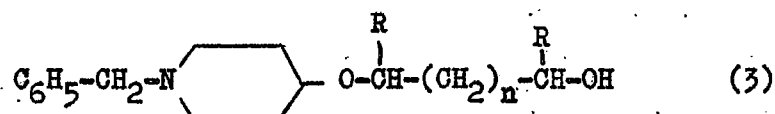
402730

9



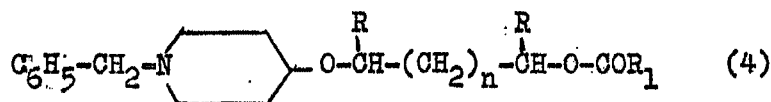
en la cual R y n tienen el significado arriba indicado, por acción del hidruro doble de litio y aluminio y de cloruro de aluminio en medio anhidro, seguida por hidrólisis, después de lo cual se hace actuar sobre el producto de fórmula:

5



10 así obtenido, bien sea hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador a base de paladio, y se aísla el producto de fórmula (1) en la cual A representa un átomo de hidrógeno, así obtenido, o bien un cloruro de ácido de fórmula Cl-COR₁ en la cual R₁ tiene el significado ya indicado, para obtener un producto de fórmula:

15



20 en la cual R, R₁ y n tienen el significado ya indicado, después de lo cual se hace reaccionar el producto de fórmula (4) con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador a base de paladio, y se aísla el producto de fórmula (1), en la cual A representa un radical -COR₁, así

25 obtenido.

402730



5 Los (piperidil-4-oxi)-alcanoles y sus ésteres, de fórmula (1), obtenidos por el procedimiento de la invención, son compuestos muy útiles, principalmente como aminas secundarias, para la preparación de nuevas sustancias que poseen propiedades neurolépticas, anti-histamínicas, analgésicas y espasmolíticas.

En condiciones preferentes, el procedimiento de preparación arriba descrito se pone en práctica de la manera siguiente:

10 a) Se añade el producto de fórmula (2) a la mezcla de hidruro doble de litio y aluminio y de cloruro de aluminio, puesta en suspensión en éter anhidro y se deja en contacto durante 1 a 5 horas a una temperatura comprendida entre 15°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de
15 reacción. Seguidamente se hidroliza, con precaución, por adición de agua, el complejo formado, después de lo cual se alcaliniza el medio de reacción con ayuda de hidróxido de sodio y se aísla el compuesto de fórmula (3) por medios usuales tales como una extracción seguida por una destilación.
20 ción.

b) La hidrogenación de los productos de fórmula (3) ó (4) por medio de hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador a base de paladio se efectúa preferentemente poniendo en suspensión estos productos en etanol absoluto, y agitando a continuación esta suspensión en atmósfera de
25 hidrógeno en presencia de paladio depositado sobre carbono

8-7-70

402730

9 JUN

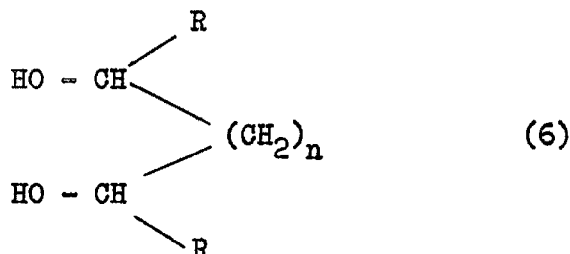


(contenido de paladio comprendido entre 1% y 10%). Se opera ventajosamente a una presión de hidrógeno comprendida entre la presión ordinaria y 10 kg/cm² y a una temperatura comprendida entre 30°C y 70°C. Cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, se separa el catalizador de la fase orgánica por filtración y se aísla el compuesto de fórmula (1) a partir de esta fase orgánica por medios usuales; se puede, por ejemplo, eliminar el etanol y destilar.

c) La reacción del compuesto de fórmula (3) con el cloruro de ácido Cl-COR₁ puede, con preferencia, realizarse como sigue: se disuelven el compuesto de fórmula (3) y trietilamina en benceno; se añade gota a gota el cloruro de ácido Cl-COR₁ a esta solución, manteniendo siempre el recipiente sumergido en un baño de hielo. Se deja reposar la solución a la temperatura ambiente durante 24 a 48 horas, después de lo cual se elimina por filtración con succión el precipitado formado. Se lava el filtrado bencénico con una solución acuosa de bicarbonato sódico y luego con agua. Se hace evaporar la solución bencénica, después de lo cual se destila el residuo. Se aísla el compuesto de fórmula (4), así obtenido, en el destilado.

Los compuestos de fórmula (2) necesarios para la puesta en práctica de la invención, se pueden preparar, cuando no son conocidos, haciendo reaccionar un dialcohol de fórmula:

402730



5

en la cual R y n tienen el significado indicado, sobre la bencil-1-piperidona-4 en presencia de ácido clorhídrico, conforme a procedimientos conocidos por sí mismos.

10

Los nuevos productos obtenidos por el procedimiento de la invención que responden a la fórmula (1) anterior presentan propiedades muy interesantes, puesto que la función amina secundaria de la piperidina es susceptible de reaccionar con sustancias diversas. Es así que se ha podido hacer reaccionar los productos de fórmula (1) con halógeno-alcohol-10-fenotiazinas para obtener derivados de (alcoxi-4-piperidino-alcohol)-10-fenotiazina. Estos derivados constituyen el objeto de una solicitud de patente española, núm. 402.731.

15

20

Por ejemplo, por acción de la (cloro-3-propil)-10-fenotiazina sobre el (piperidil-4-oxi)-2-etanol (descrito en el ejemplo 1 que sigue), en presencia de trietilamina, se ha obtenido la $\left\{ \left[(\text{hidroxi-2-etoxi})-4\text{-piperidino} \right] -3\text{-propil} \right\}$ -10-fenotiazina, que se ha salificado seguidamente con ayuda de una solución etérea de

25

402730



ácido clorhídrico. El clorhidrato así obtenido se ha re-
velado como provisto especialmente de propiedades anti-
histamínicas.

5 A continuación se darán, a título no limita-
tivo, ejemplos de puesta en práctica de la presente in-
vención.

EJEMPLO 1 - (Piperidil-4-oxi)-2-etanol.

a) [(Bencil-1-piperidil-4)-oxi] -2-etanol

10 En un matraz de tres bocas de 2 l de capaci-
dad, se introducen 106,8 g (0,8 moles) de cloruro de alu-
minio y a continuación, enfriando energicamente, 800 ml
de éter anhidro. Después de haber agitado durante 1/2 ho-
ra, se añade una suspensión de 7,6 g (0,2 moles) de hidru-
ro de litio y aluminio en 200 ml de éter anhidro.

15 Después de haber agitado durante 1/2 hora,
se añade gota a gota una solución de 93,2 g (0,4 moles)
de bencil-8-dioxa-1,4-aza-8-espiro[4,5]decano en 400 ml
de éter anhidro. Se agita durante 2 horas más a la tempe-
ratura ambiente después de acabada la adición. Se enfría
20 energicamente y se añade después, muy suavemente, 1 l de
agua. Se alcaliniza la mezcla con 90 g de hidróxido de
sodio en pastillas.

25 Se decanta el éter, y se extrae luego una vez
más con éter la fase acuosa. Se secan las fases etéreas

402730



reunidas, se evapora el éter y se destila el residuo.

Se obtienen 63 g (67%) de [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-
-2-etanol en forma de un aceite de color claro:

5

$$Eb_{0,1} = 140^{\circ}C; n_D^{20} = 1,633$$

Análisis: $C_{14}H_{21}NO_2$

Calculado, %: N, 6,0.

Encontrado, %: N, 5,9.

10

b) (Piperidil-4-oxi)-2-etanol

Se disuelven 48 g (0,204 moles) de [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-2-etanol en 500 ml de etanol absoluto. Se hace actuar hidrógeno a 50°C en presencia de 5 g de paladio sobre carbono al 5%, hasta que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno.

15

Se separa el catalizador por filtración, se evapora el etanol y se destila el residuo. Se obtienen 22 g (74%) de (piperidil-4-oxi)-2-etanol en forma de un aceite incoloro que cristaliza por enfriamiento.

20

$$Eb_{0,01} = 110^{\circ}C$$

Se deja recrystalizar el producto en ciclohexano.

$$F_K = 72^{\circ}C$$

Análisis: $C_7H_{15}NO_2$

	C	H	N
Calculado, %	57,9	10,4	9,7
Encontrado, %	57,5	10,5	9,8

25

402730



c) El bencil-8-dioxa-1,4-aza-8-espiro[4,5]decano se puede obtener como sigue:

En un matraz de tres bocas de 2 litros de capacidad equipado de una entrada de gas y un separador de tipo Dean & Stark, se mezclan 68,3 g (1,1 moles) de etilenglicol y 1 l de benceno anhidro.

Se calienta a ebullición para eliminar el agua eventualmente presente y se añaden después 189 g (1 mol) de bencil-1-piperidona-4. Se prosigue el calentamiento a ebullición, haciendo pasar siempre a través de la solución una corriente de ácido clorhídrico gaseoso y seco, hasta que se hayan recogido 18 ml (1 mol) de agua (lo cual exige aproximadamente 6 horas).

Después de enfriar, se filtra con succión el precipitado obtenido, se lava con benceno y se deja recristalizar en etanol absoluto. Se obtienen 213 g (79%) de clorhidrato de bencil-8-dioxa-1,4-aza-8-espiro[4,5]decano en forma de cristales blancos.

$F_K = 262^{\circ}C.$

Se pone el producto precedente en suspensión en 1 l de éter anhidro, y se hace pasar a su través durante 4 horas una corriente de amoníaco. Se separa por filtración el sólido restante y se evapora el éter. Se obtienen 178 g (76%, calculado a partir de la bencil-1-piperidona-4) de bencil-8-dioxa-1,4-aza-8-espiro[4,5]decano en forma de

402730



un aceite de color ámbar claro que cristaliza en frigorífico ($F < 50^{\circ}\text{C}$).

Análisis: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$

Calculado, %: N, 6,0;

5

Encontrado, %: N, 6,0.

EJEMPLO 2: (Piperidil-4-oxi)-3-propanol.

a) [(Bencil-1-piperidil-4)-oxi]-3-propanol.

10

Operando como en el ejemplo 1 a), pero utilizando 98,8 g (0,4 moles) de bencil-9-dioxa-1,5-aza-9-
-espiro[5,5]undecano, se obtienen 48 g (48%) de [(bencil-
-1-piperidil-4)-oxi]-3-propanol en forma de un aceite de
color claro.

$\text{Eb}_{0,1} = 160^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20} = 1,531$.

15

Análisis: $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

Calculado, %: N, 5,6

Encontrado, %: N, 5,7

b) (Piperidil-4-oxi)-3-propanol

20

Operando como en el ejemplo 1 b), pero utilizando 47,5 g (0,19 moles) de [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-3-
-propanol, se obtienen 22,2 g (73%) de (piperidil-4-oxi)-
-3-propanol en forma de un aceite incoloro.

$\text{Eb}_{0,01} = 112^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20} = 1,488$

25

Análisis: $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2$

6:7:72



402730

	C	H	N
Calculado, %:	60,3	10,8	8,8
Encontrado, %:	60,4	10,7	9,0

e) El bencil-9-dioxa-1,5-aza-9-espiro [5,5]undecano se puede obtener operando como en el ejemplo 1c) pero utilizando 83,6 g (1,1 moles) de propanodiol-1,3: se obtienen 180 g (73%, calculado a partir de la bencil-1-piperidona-4) de bencil-9-dioxa-1,5-aza-9-espiro [5,5]undecano en forma de un aceite de color ámbar claro que cristaliza en frigorífico (F < 50°C).

10 Análisis: $C_{15}H_{21}NO_2$
 Calculado, %: N, 5,7
 Encontrado, %: N, 5,6

EJEMPLO 3 - (Piperidil-4-oxi)-2-dimetil-1,2-etanol.

15 a) [(Bencil-1-piperidil-4)-oxi]-2-dimetil-1,2-etanol
 Operando como en el ejemplo 1 a), pero utilizando 130,6 g (0,5 moles) de bencil-8-dioxa-1,4-dimetil-2,3-aza-8-espiro [4,5]decano, se obtienen 83,3 g (63%) de [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-2-dimetil-1,2-etanol en forma de un aceite de color claro.

20 $Eb_{0,01} = 150^{\circ}-155^{\circ}C$, $n_D^{20} = 1,521$
 Análisis: $C_{16}H_{25}NO_2$
 Calculado, % N, 5,3
 Encontrado, %: N, 5,5

25

402730

9 JUN 1969



b) (Piperidil-4-oxi)-2-dimetil-1,2-etanol -

Operando como en el ejemplo 1 b), pero utilizando 83,3 g (0,315 moles) de [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-2-dimetil-1,2-etanol, se obtienen después de recristalización en ciclohexano 37,5 g (75%) de (piperidil-4-oxi)-2-dimetil-1,2-etanol en forma de cristales blancos.

$$F_K = 88^{\circ}\text{C}$$

Análisis: $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2$

10

	C	H	N
Calculado, % :	62,4	11,1	8,1
Encontrado, %:	62,2	10,9	8,0

c) El bencil-8-dioxa-1,4-dimetil-2,3-aza-8-espiro[4,5]decano se puede obtener operando como en el ejemplo 1 c), pero utilizando 99,1 g (1,1 moles) de butilenglicol: se obtienen 200 g (77%, calculado a partir de la bencil-1-piperidona-4) de bencil-8-dioxa-1,4-dimetil-2,3-aza-8-espiro[4,5]decano en forma de un aceite de color ámbar claro.

20

Análisis: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

Calculado, %: N, 5,4

Encontrado, %: N, 5,6

402730

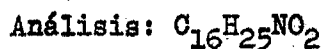


EJEMPLO 4 - (Piperidil-4-oxi)-4-butanol.

a) [(Bencil-1-piperidil-4)-oxi]-4-butanol -

5 Operando como en el ejemplo 1 a), pero utilizando 110 g (0,421 moles) de bencil-10-dioxa-1,6-aza-10-espiro[5,6]dodecano, se obtienen 71,5 g (65%) de [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-4-butanol en forma de un aceite de color claro.

$Eb_{0,05} = 165^{\circ}C$



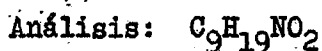
10 Calculado. %: N, 5,3

Encontrado, %: N, 5,6

b) (Piperidil-4-oxi)-4-butanol -

15 Operando como en el ejemplo 1 b), pero utilizando 82,9 g (0,314 moles) de [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-4-butanol, se obtienen 34,1 g (61%) de (piperidil-4-oxi)-4-butanol en forma de un aceite incoloro.

$Eb_{0,05} = 120^{\circ}C, n_D^{22} = 1,486$



	C	H	N
20 Calculado, %:	62,4	11,1	8,1
Encontrado, %:	61,9	11,2	8,0

25 c) El bencil-10-dioxa-1,6-aza-10-espiro[5,6]dodecano se puede obtener operando como en el ejemplo 1 c), pero utilizando 57,6 g (0,64 moles) de butanodiol-1,4: se obtienen 139,6 g (92% a partir de la bencil-1-piperidona-4)

402730



de bencil-10-dioxa-1,6-aza-10-espiro[5,6]dodecano en forma de un aceite de color ámbar claro que cristaliza en frigorífico.

Punto de fusión instantáneo: 52°C

5 Análisis: $C_{16}H_{23}NO_2$
Calculado, %: N, 5,4
Encontrado, %: N, 5,2

EJEMPLO 5-Acetato de (piperidil-4-oxi)-2-etilo.

10 a) Acetato de [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-2-etilo.

A una solución de 47 g (0,2 moles) de [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-2-etanol, preparada según el ejemplo 1 a), y de 20,2 g (0,2 moles) de trietilamina en 300 ml de benceno, se añaden gota a gota, enfriando a 20°C mediante un baño de hielo exterior, 15,6 g (0,2 moles) de cloruro de acetilo. Se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 48 h, y seguidamente se filtra con succión el precipitado formado. Se lava el filtrado bencénico con una solución acuosa de bicarbonato sódico y luego con agua. Después de secar y evaporar la solución bencénica, se destila el residuo y se obtienen 36,5 g (66%) de acetato de [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-2-etilo en forma de un aceite de color claro.

25 $Eb_{0,1} = 160^{\circ}-170^{\circ}C;$ $n_D^{20} = 1,512$

402730



Análisis: $C_{16}H_{23}NO_3$

	C	H	N
Calculado, %:	69,3	8,4	5,1
Encontrado, %:	68,7	8,4	4,9

5 b) Acetato de (piperidil-4-oxi)-2-etilo -

Se disuelven 36,4 g (0,131 moles) de acetato de [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-2-etilo en 200 ml de etanol absoluto. Se hace actuar hidrógeno a 50°C en presencia de 3,5 g de paladio sobre carbono al 5% hasta que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno.

10

Se separa el catalizador por filtración, se evapora el etanol y se destila el residuo. Se obtienen 18,2 g (74%) de acetato de (piperidil-4-oxi)-2-etilo, en forma de un aceite de color claro.

15

$Eb_{0,1} = 102^{\circ}C$; $n_D^{20} = 1,4665$

Análisis: $C_9H_{17}NO_3$

	C	H	N
Calculado, %:	57,7	9,2	7,5
Encontrado, %:	57,5	9,2	7,5

20

EJEMPLO 6 -Octanoato de (piperidil-4-oxi)-2-etilo.

A una solución de 47 g (0,2 moles) de [(bencil-1-piperidil-4)-oxi]-2-etanol, preparada conforme al ejemplo 1 a), y de 20,2 g (0,2 moles) de trietilamina en 300 ml de benceno, se añaden gota a gota, enfriando a 20°C con ayuda

25

402730

9 JUN. 1972



de un baño de hielo exterior, 32,4 g (0,2 moles) de cloruro de octanoílo. Se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 24 h, y se filtra con succión luego el precipitado formado. Se lava el filtrado bencénico recogido con una solución acuosa de bicarbonato sódico, y luego con agua. Después del secado y la evaporación de la solución bencénica, se disuelve el residuo obtenido en 300 ml de etanol absoluto. Se hace actuar hidrógeno a 50°C en presencia de 4,5 g de paladio sobre carbono al 5% hasta que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración, se evapora el etanol y se destila el residuo. Se obtienen 35,5 g (64%) de octanoato de (piperidil-4-oxi)-2-etilo en forma de un aceite de color claro.

15 $E_{b_{0,1}} = 150^{\circ}-156^{\circ}C; n_D^{20} = 1,464$

Análisis: $C_{15}H_{29}NO_3$

	C	H	N
Calculado, %:	66,4	10,8	5,2
Encontrado, %:	66,0	10,7	5,3

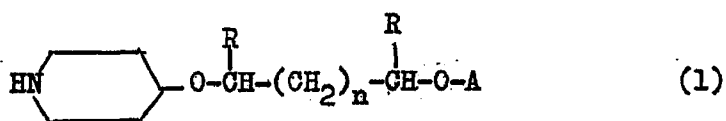
20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 14 de Mayo de 1971 con el nº 71-17509, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

- 5 1.- Procedimiento de preparación de (piperidil-4-oxi)-alcoholes y de sus ésteres, de fórmula (1):



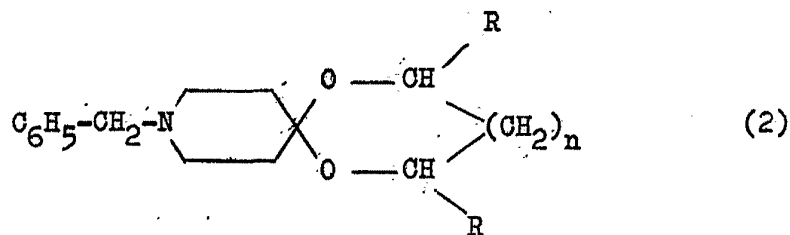
10

en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene como máximo 4 átomos de carbono, n puede tomar los valores 0, 1 ó 2, y A representa un átomo de hidrógeno, o un radical $-\text{COR}_1$, en el que R_1 representa un radical polimetoxifenilo o un radical alcohilo que

15 contiene como máximo 18 átomos de carbono y que puede incluir un doble enlace o un radical oxi ($-\text{O}-$), caracterizado por el hecho de que se reduce un acetal cíclico de la bencilpiperidona de fórmula:

15

20



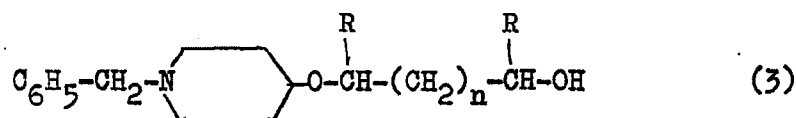
25

9 JUN. 1958



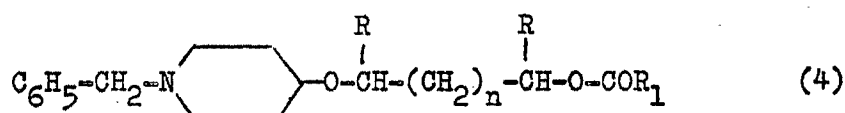
402730

5 en la cual R y n tienen el significado ya indicado en la reivindicación 1, por acción del hidruro doble de litio y aluminio y de cloruro de aluminio en medio anhidro, seguida por hidrólisis, después de lo cual se hace actuar el producto de fórmula:



10 así obtenido, bien sea con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador a base de paladio para obtener un producto de fórmula (1) en la que A representa un átomo de hidrógeno, o bien con un cloruro de ácido de fórmula Cl-COR₁ en la cual R₁ tiene el significado ya indicado, para obtener

15 un producto de fórmula:



20 en la cual R, R₁ y n tienen el significado ya indicado, y que, por último, se hace actuar dicho producto de fórmula (4) con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador a base de paladio, para obtener un producto de fórmula (1) en la que A representa un radical -COR₁.

25 2.- Procedimiento de preparación de (piperidil-4-oxi)-alcanoles y de sus ésteres.

9-5-72

402730



402730

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas por una sola de sus caras.

Madrid, 9 JUN. 1972

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder