



14

407195

P.- 52.112  
Ak 2/78  
Div. II

407195

Int. Cl.: 007 D // A 61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

F.E. 13-1-75

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de ACF CHEMIEFARMA N.V.

Compañía holandesa de responsabilidad limitada

con domicilio en de Wittenkade 78, Amsterdam, Holanda

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS  
2-BENCIL-4-PIPERIDINOLES"

(Clase Internacional C07d)

407195



Este invento esta relacionado con un método para la obtención de 2-bencil-4-piperidinoles a partir de 2-bencil-4-piperidinonas, para utilizar en la producción de 6,7-benzomorfanos.

5                   La síntesis de 6,7 -benzomorfanos ha sido descrita por primera vez por E.L.May y J.G. Murphy, J. Org. Chem. 20, 257 (1955). Desde entonces, compuestos de este tipo han llamado la atención por sus interesantes propiedades farmacológicas. En particular, los 6,7-benzomorfanos no sólo exhiben una fuerte actividad analgésica, sino que, además, com  
10 puestos de este tipo pueden exhibir actividades que pueden considerarse como antagónicas frente a la acción de la morfina, dependiendo de la naturaleza del sustituyente en el átomo de nitrógeno del anillo. Una tal combinación de propiedades  
15 puede conducir a drogas analgésicas prácticamente desprovistas de los efectos secundarios usuales de los analgésicos fuertes clásicos tales como depresión de la respiración, desarrollo de tolerancia y creación de hábito.

Desde la fecha de la publicación de May y otro  
20 arriba citada, se han sintetizado y caracterizado varias series de 6,7-benzomorfanos (véanse las memorias descriptivas de las patentes de EE.UU. 2.924.603, 3.033.867 y 3.138.603).

Han aparecido, además, nuevas drogas de este tipo, por ejemplo fenazocina y pentazocina, las cuales han sido in  
25 troducidas, ambas, en terapéutica, y ciclazocina. Caminos al

407195

14



ternativos de síntesis para llegar a los 6,7-benzomorfanos se describen, por ejemplo, en las memorias descriptivas de las patentes de EE.UU. 3.073.837 y 3.093.650.

5 Una revisión de la química y la farmacología concerniente a los 6,7-benzomorfanos ha sido publicada por N. B. Eddy y E.L. May en: International Series of Monographs in Organic Chemistry ("Serie Internacional de Monografías de Química Orgánica"), Vol. 8, Parte II(B), Pergamon Press (1966).

10 Como puede deducirse de la bibliografía, para poseer una gran actividad los compuestos de 6,7-benzomorfanos han de tener un átomo de carbono cuaternario en la posición 5 del sistema de anillo, mientras que en la posición 9 el átomo de carbono debe ser preferiblemente terciario, al me-  
15 nos si la calificación de "átomo de carbono cuaternario" se restringe a aquéllos conectados exclusivamente a otros átomos de carbono que no pertenezcan a grupos funcionales. Hasta ahora, no ha aparecido publicación alguna concerniente a 6,7-benzomorfanos que tengan un átomo de carbono cua-  
20 ternario en la posición 9. Los métodos utilizados comúnmente en la síntesis de benzomorfanos no son válidos para la preparación de este tipo de compuestos.

25 Se ha encontrado ahora que los nuevos 6,7-benzomorfanos con dos sustituyentes en la posición 9 que tienen la estructura común de la fórmula I, (que junto con la II a

7.11.72.



XIX se encuentran al final de esta parte descriptiva) en la cual ambos sustituyentes R son dos pequeños grupos alcohilo, o bien, en combinación con el átomo de carbono 9, representan un anillo cicloalifático, y en la cual, además, en las posiciones 2, 2' y 5 pueden estar presentes sustituyentes adicionales, exhiben interesantes actividades analgésicas y/o antagónicas frente a la morfina, y/o pueden servir como productos intermedios en la preparación de compuestos con dichas propiedades.

Tienen una importancia particular los derivados que poseen la fórmula II. En esta fórmula, ambos sustituyentes R tienen el significado arriba definido, en tanto que  $R_1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo, haloalcohilo, alqueniilo, haloalqueniilo, alquinilo, aralcohilo, cicloalcoholalcohilo, cicloalqueniilo, cicloalqueniilalcohilo o cicloalcoholidenoalcohilo,  $R_2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo, arilo, heteroarilo o aralcohilo, y  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi o aciloxi.

La evaluación farmacológica de los isómeros enantiomorfos ha demostrado que la actividad deseada reside en gran parte en los isómeros enantiomorfos levorrotatorios. Los nuevos compuestos de acuerdo con la invención pueden aplicarse como tales o en forma de sus sales terapéuticamente aceptables.

407195

14



5 Como ya se ha indicado, los compuestos de acuerdo con la invención no pueden prepararse por los procedimientos comúnmente utilizados en la química del benzomorfanó. Por tanto, hubieron de idearse nuevas rutas para su sínthesis.

10 En la creación de estas nuevas rutas, se ha encontrado posible preparar dichos compuestos preferidos por medio de ciclación de nuevos 2-bencil-4-piperidinoles sustituidos de la fórmula IV, en la cual los sustituyentes R y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba definidos, R<sub>1</sub>" es un grupo alcoholilo o aralcoholilo y R<sub>3</sub>' es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o alcoxi. Si se desea, la ciclación puede ir seguida de la introducción de nuevos sustituyentes y/o por el reemplazamiento de sustituyentes ya presentes.

15 El mecanismo de la ciclación probablemente transcurre por la vía de un ión carbonio que tiene la estructura de la fórmula V.

20 En principio, sería posible producir este ión carbonio por un camino diferente, por ejemplo a partir de la 4,5-deshidropiperidina correspondiente. En este caso, el 4-piperidinol arriba mencionado sería el material de partida obvio, por lo que esta variante no constituye una mejora real. La ciclación de 2-bencil-4-piperidinoles ha sido descrita para la síntesis de derivados de benzomorfanó ya conocidos por H. Henecka y otros en la memoria descrip-

25

407195



tiva de la Patente Británica 1.079.489. Sin embargo, en dicha publicación, los 4-piperidinoles utilizados no tienen más que un sustituyente en la posición 3.

Otro ejemplo de la ciclación de 4-piperidinoles correspondientes, desprovistos sin embargo de cualquier sustituyente en las posiciones 3 y 4, ha sido publicado por M. Takeda y otros en J. Org. Chem. 34, 4154 (1969), después de la fecha de prioridad de la presente solicitud de patente. Otro documento no publicado anteriormente es también la solicitud de patente Holandesa Núm. 69.00081 en la cual, entre otras cosas, se ha descrito la preparación de N-acilbenzomorfanos a partir de N-acil-2-bencil-4-piperidinoles, sin ejemplo alguno, no obstante, y sin indicación alguna acerca del modo en que deben prepararse estos piperidinoles. Para una información más completa puede mencionarse también Teotino (J. Org. Chem. 27 (1962, II), 1906), quien sintetizó el 1-metil-2-bencil-4-piperidinol como precursor potencial del 2-metil-benzomorfanano, pero que no describió la ciclación definitiva.

La reacción de ciclación descrita en la presente solicitud de patente se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas elevadas y con ayuda de un ácido inorgánico fuerte, preferiblemente ácido bromhídrico o ácido fosfórico. Durante la reacción, los sustituyentes alcoxi en el núcleo de benceno se convierten en grupos hidroxil.

407195



Los derivados con  $R_1 = H$  se obtienen a partir de los 2-metilbenzomorfanos de acuerdo con la fórmula II, que tienen  $R_1 = CH_3$  por la conocida técnica de von Braun, por la cual estos 2-metil-derivados se tratan con bromuro de cianógeno y los 2-ciano-benzomorfanos formados se saponifican y se descarboxilan posteriormente. Otra ruta para llegar a los benzomorfanos no sustituidos en el átomo de nitrógeno consiste en la separación del grupo bencilo a partir de los análogos del tipo 2-bencilo por hidrogenolisis catalítica.

Además de esto, pueden introducirse otros sustituyentes en el átomo de nitrógeno de acuerdo con métodos que se aplican usualmente en la química del benzomorfanano, tales como la reacción con haluros de alcohilo o haluros de acilo. En el último caso se forman amidas que pueden reducirse a aminas terciarias por medio de hidruro de aluminio y litio.

Si ambos sustituyentes en la posición 9 son iguales o forman parte de un anillo de cicloalcano, los nuevos benzomorfanos, en contraste con los derivados, conocidos con un solo sustituyente en dicha posición, poseen dos átomos de carbono asimétricos en lugar de tres (a saber,  $C_1$  y  $C_5$ ). Como, por otra parte, el anillo de piperidina en el sistema de anillo del benzomorfanano puede existir únicamente en posición cis con relación a la parte restante de la molécula (resto de tetralina), los nuevos 6,7-benzomorfanos pueden ser consiguientemente presentarse únicamente en una forma racémica. Para

407195

14



obtener isómeros enantiomorfos ópticamente activos de estos  
6,7-benzomorfanos nuevos, la resolución o separación se efectúa preferiblemente con compuestos que tengan  $R_1 = H$ , después de lo cual las sustancias ópticamente activas obtenidas pueden sustituirse en el átomo de nitrógeno de acuerdo con los métodos descritos arriba. La resolución se puede lograr ventajosamente con ayuda del ácido (-) y (+) 3-bromocanfor-8-sulfónico.

Los productos intermedios previamente mencionados de acuerdo con la fórmula IV y también aquéllos en los que  $R_2$  es un grupo alquinilo, no se han descrito hasta ahora en la bibliografía. Como se ha descrito arriba, los compuestos relacionados que tienen solamente un sustituyente alcoholilo en la posición 3 del anillo de la piperidina han sido preparados ya por H. Henecka y otros (véase memoria descriptiva de la patente Británica 1.078.286); sin embargo, fueron preparados de acuerdo con un método diferente de los descritos en la presente solicitud de patente.

Dichos nuevos productos intermedios pueden obtenerse por reducción de las correspondientes 2-bencil-4-piperidinas de la fórmula VI, en la que  $R_1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo o aralcoholilo, o por reacción con compuestos metálicos de alcoholilo, alquinilo, arilo, aralcoholilo o heteroarilo, preferiblemente compuestos de litio.

En el método de acuerdo con el invento, los ésteres

7.11.72.

407195



propiónicos, provistos de una función amina secundaria en la posición  $\beta$ , se acilan con el cloruro de ácido de un mono-éster de un ácido dialcohol malónico o de un ácido 1,1-cicloalcanodicarboxílico para formar ésteres amido-dicarboxílicos de acuerdo con la fórmula XIV, en la que ambos sustituyentes R son dos grupos alcohol inferior, o, en combinación con el átomo de carbono  $\alpha$  representan un anillo de ciclo-alcano,  $R_4$  representa grupos alcohol iguales o diferentes, y  $R_1$  es un grupo alcohol o aralcohol. Estos compuestos XIV se someten después a una ciclación de Dieckmann para dar los ésteres 2,4-piperidindiona-5-carboxílicos de la fórmula XV, después de lo cual los productos obtenidos se convierten en 2,4-piperidin-dionas de acuerdo con la fórmula XVI por hidrólisis, seguida por descarboxilación.

En estas dionas, el grupo 4-oxo se enmascara por conversión en un grupo cetal que conduce a compuestos que tienen la fórmula XVII, en la que X representa el grupo oxo protegido. Las 2-piperidonas de acuerdo con la fórmula XVII se hacen reaccionar a continuación con un bencil-litio para dar 2-benciliden-piperidinas de acuerdo con la fórmula XVIII, en la que  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi, después de lo cual el grupo bencilideno se satura a un grupo bencilo y el grupo 4-oxo se regenera para dar las 2-bencil-4-piperidonas deseadas de la fórmula XIX.

Las 3,3-dialcohol-2,4-piperidindionas de acuerdo



con la fórmula XVI pertenecen a un tipo que ha sido descrito por Schnider y otros (véase, por ejemplo, Festschrift Emil Barell 1936, 195; memoria descriptiva de la patente alemana 634.284 y memoria descriptiva de la patente suiza 256.347).

5 En estas publicaciones, los autores llegaron a dichos compuestos por reducción catalítica de las correspondientes 2,4(1H,3H)-pirindindionas, las cuales se obtuvieron por una síntesis en cuatro etapas, a partir de ésteres 2,2-dialcohol-acetoacéticos.

10 La ruta de síntesis de los compuestos de acuerdo con la fórmula XVI descritos en la presente solicitud de patente es nueva y resulta ser más atractiva que la ruta menos directa utilizada por Schnider. El método nuevo consiste en una ciclación según Dieckmann aplicada a los ésteres amido-di-  
15 carboxílicos de acuerdo con la fórmula XIV, seguida por descarboxilación después de la hidrólisis de los ésteres 4,6-dioxo-piperidin-3-carboxílicos XV formados. Puede observarse que el presente procedimiento recuerda el método aplicado por algunos autores para la síntesis de ciertas 1-alcohol-2,4-pi-  
20 peridin-dionas que estaban desprovistas de ulteriores sustituyentes en el anillo de la piperidina o llevaban un sustituyente metilo o etilo en la posición 5; compárese Y. Ban, Pharm. Bull. (Japón) 3, 53 (1955); M. Barash, J.M. Osbond y J.C. Wickens, J. Chem. Soc. 1959, 3530; y A.R. Battersby y  
25 J.C. Turner, J. Chem. Soc. 1960, 717.

407195

14



La ciclación de Dieckmann se lleva a cabo de la manera usual, a saber, calentando una solución de los ésteres amido-dicarboxílicos en un disolvente inerte tal como benceno, tolueno o dimetil formamida en presencia de un agente de condensación básico tal como metóxido de sodio, hidruro de sodio o amida de sodio. El alcohol formado se elimina continuamente durante la reacción por destilación.

La saponificación y la descarboxilación de los productos de la ciclación tienen lugar en un medio ácido acuoso, por ejemplo, ácido clorhídrico 6N, a la temperatura de ebullición, en cuyas condiciones la reacción se completa en 30 a 50 minutos. Se requieren tiempos de reacción más largos si la concentración de ácido es menor. Deben evitarse condiciones de reacción demasiado vigorosas, ya que de lo contrario puede ser atacada también la función amida.

Los materiales de partida necesarios para la ciclación de Dieckmann, es decir, los ésteres amidodicarboxílicos XIV se obtienen de un modo sencillo por reacción de los cloruros de mono-ésteres de ácidos 2,2-dialcoholmalónicos o ésteres de ácidos 1-cloroformil-1-cicloalcanocarboxílicos con ésteres  $\beta$ -alcoholamino o  $\beta$ -aralcoholamino propiónicos en un medio básico, por ejemplo en una solución etérea a la que se añade piridina o trietilamina, o en piridina como el disolvente propiamente dicho.

A fin de permitir la introducción de un grupo ben-



cilo en la posición 2 en los compuestos de acuerdo con la fórmula XVI, ha de enmascararse previamente la función cetónica de la posición 4. Para este fin, se convierte dicha función en un grupo cetal, preferiblemente un grupo etileno-cetal. Estos cetales XVII, en los que X es  $-O-CH_2-CH_2-O-$ , se hacen reaccionar con bencil-litio o p-alcoxibencil-litio. Estos compuestos de litio son fácilmente asequibles de acuerdo con el método de Gilman por reacción de litio con éter bencil etílico (H. Gilman y otros, J. Org. Chem. 23, 2044 (1958) y 26, 3723 (1961)), o de acuerdo con la invención, con éter p-metoxibencil etílico. Se ha llegado a la conclusión de que una mezcla de tetrahidrofurano y éter etílico es el disolvente de elección en esta reacción. Como resultado de la conversión de los compuestos de litio con la función lactama N-sustituída en XVII se obtienen 2-benciliden-piperidinas que tienen la fórmula XVIII ( en la que X =  $-O-CH_2-CH_2-O-$ ), las cuales se saturan a 2-bencil-piperidinas por medio de hidrogenación catalítica.

La regeneración del grupo 4-oxo se lleva a cabo por hidrólisis de la función cetal. Como se ha indicado arriba, esta hidrólisis debe efectuarse en un medio acuoso ácido, tal como en ácido clorhídrico, en condiciones suficientemente cuidadosas debido a la limitada estabilidad de las 2-bencil-4-piperidonas deseadas XIX.

En cuanto a la conversión de las 4-piperidonas VI,

407195

14 N



X ó XIX en los 4-piperidinoles correspondientes, ésta puede efectuarse por hidrogenación catalítica, así como por otros métodos que se utilizan comúnmente en la reducción de un grupo carbonilo a grupo carbinol.

5                   En primer lugar deben considerarse hidruros metálicos complejos tales como borohidruro de sodio o, principalmente; hidruro de aluminio y litio. En estos métodos se obtienen 4-piperidinoles IV en los que  $R_2 = H$ . Para preparar 4-piperidinoles con  $R_2 =$  alcohol, arilo, heterocari-  
10                   lo o aralcoholo, se hacen reaccionar las 4-piperidonas con compuestos organo-metálicos, preferiblemente compuestos de litio. La reacción con metil-litio, con fenil-litio y con 2-piridil-litio conduce con suavidad a los 4-piperidinoles deseados con  $R_2 = CH_3$ ,  $C_6H_5$  y  $2-C_5H_4N$ , respectivamente. En  
15                   cambio, con etil-litio y más acusadamente con propil-litio la reacción sigue un curso menos completo y es aconsejable repetir la reacción a fin de llegar a mayores rendimientos.

                  Por otra parte, los 4-etil-4-piperidinoles pueden prepararse con rendimientos excelentes pasando por los  
20                   4-etinil-4-piperidinoles, que son productos de la reacción de las 4-piperidonas con una mono-sal de un metal alcalino de acetileno en condiciones adecuadas. Estas son, por ejemplo, la reacción con etinil-litio en amoníaco líquido, la reacción con etinil-potasio en butanol terciario a una tem-  
25                   peratura inferior a cero, o la reacción con el complejo de



etinil-litio y etilen-diamina en dimetilformamida a tempe-  
raturas entre cero y la temperatura ambiente. El sustituyente 4-etinilo puede convertirse en un grupo 4-etilo por  
medio de hidrogenación catalítica. De esta forma pueden ob-  
5 tenerse los 4-etil-4-piperidinoles con un rendimiento me-  
jor que por la reacción en una sola etapa con etil-litio.

Como en su preparación a partir de 4-piperidino-  
nas aparece un segundo átomo de carbono asimétrico en el  
anillo de la piperidina, los 4-piperidinoles se pueden ob-  
10 tener en dos formas racémicas diferentes, ambas de las cua-  
les son igualmente adecuadas para la conversión en los mis-  
mos derivados de 6,7-benzomorfanos. Como consecuencia, no  
es necesaria la separación de los racematos.

Los 2-bencil-4-piperidinoles con  $R_3' = \text{hidroxi}$ ,  
15 y las 4-piperidinonas correspondientes son parte de la in-  
vención, así como los derivados en los que  $R_3'$  tiene los  
otros significados definidos. Sin embargo, para el objeto  
principal de la invención (a saber, la preparación de ma-  
teriales de partida para nuevos derivados de benzomorfanos)  
20 es indiferente el preparar los compuestos con  $R_3' = \text{hidroxi}$   
por separado. En efecto, los 2-bencil-4-piperidinoles con  
 $R_3' = \text{hidroxi}$ , al igual que aquéllos con  $R_3' = \text{alcoxi}$ , pue-  
den conducir a los mismos 6,7-benzomorfanos, ya que en las  
condiciones de reacción dadas, los sustituyentes alcoxi se  
25 convierten usualmente en grupos hidroxi.

407195

14



Se verá evidentemente que, si el material de partida fuese un cloruro de ácido de un mono-éster de un ácido monoalcohol-malónico, la síntesis presente conduciría a 2-bencil-4-piperidinoles 3-mono-alcohol-sustituídos, un tipo que se ha descrito por H. Henecka y otros en la memoria  
5 descriptiva de patente Británica arriba mencionada, 1.078.286.

La invención se ilustrará ahora por los Ejemplos siguientes.

10

Ejemplo 1

3-Oxo-2,2,N-trimetil-3,3'-iminodipropionato de dietilo

A una solución de 61 g de éster etílico de N-metil- $\beta$ -alanina en 600 ml de piridina seca se añaden, gota a gota,  
15 82 g de 2-cloroformil-2-metilpropionato de etilo. Durante la adición, que requiere 30 minutos, la mezcla se agita mecánicamente y se enfría con hielo. Se continúa la agitación a 10°C durante 30 minutos y luego a 30-40°C durante 1 hora. Seguidamente se evapora la piridina a vacío, dejando  
20 un residuo al que se añade una pequeña cantidad de agua, después de lo cual se extrae la mezcla con éter. Se seca el extracto sobre sulfato magnésico y se evapora dejando el producto arriba mencionado como un líquido que se purifica por destilación a presión reducida. Rendimiento, 97 g (75%).  
25 Punto de ebullición, 134-136°C (1 mm);  $n_D^{22} = 1,4565$ .

7.11.72.

407195



1972

Ejemplo 2

2,2-Dietil-N-metil-3-oxo-3,3'-iminodipropionato de dietilo

5 A una solución de 19,2 g de 2-cloroformil-2-etil-  
-butirato de metilo y 20 g de trietilamina en 100 ml de  
éter seco, que se agita mecánicamente y se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ ,  
se añaden gota a gota 12,8 g de éster metílico de N-metil-  
- $\beta$ -alanina disueltos en 50 ml de éter seco. Después de la  
adición, que requiere 30 minutos, se agita la mezcla duran-  
10 te 18 horas a la temperatura ambiente. Después de filtrar  
el clorhidrato de trietilamina separado, se evapora el  
disolvente dejando el producto deseado como un aceite, que  
hierve a  $118^{\circ}\text{C}$  (0,2 mm). Rendimiento, 93%;  $n_D^{19} = 1,4646$ .

Ejemplo 3

15 N-metil-3-oxo-2,2-tetrametilen-3,3'-iminodipropionato de  
dietilo

De una manera similar a la descrita en el ejem-  
plo 2, pero partiendo de 83,9 g de éster etílico del áci-  
do 1-cloroformil-1-ciclopentano-carboxílico, 59 g de éster  
20 etílico de N-metil- $\beta$ -alanina y 83 g de trietilamina, se  
obtiene el compuesto arriba mencionado. Rendimiento, 81%.  
Punto de ebullición,  $129-133^{\circ}\text{C}$  (0,3 mm).

407195



Ejemplo 4

N-metil-3-oxo-2,2-pentametilén-3,3'-iminodipropionato de dietilo

De una manera similar a la descrita en el ejemplo 2, pero partiendo de 39,6 g de éster etílico del ácido 1-cloroformil-1-ciclohexanocarboxílico, 24 g de éster etílico de N-metil- $\beta$ -alanina y 36 g de trietilamina, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Rendimiento, 84%. Punto de ebullición, 166-169°C (1 - 1,5 mm).

10

Ejemplo 5

N-bencil-2,2-dimetil-3-oxo-3,3'-iminodipropionato de dietilo

De una manera similar a la descrita en el ejemplo 2, pero aplicando éster etílico de N-bencil- $\beta$ -alanina, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Rendimiento, 76%. Punto de ebullición, 184-190°C (0,3-0,4 mm).

15

Ejemplo 6

1,3,3-Trimetil-2,4-piperidindiona

20

Una mezcla de 97 g de 3-oxo-2,2,N-trimetil-3,3'-iminodipropionato de dietilo, 450 ml de tolueno y 42 g de metóxido de sodio se agita mecánicamente y se hierve con eliminación continua del etanol formado por medio de destilación azeotrópica. Al cabo de 3 horas, cuando se alcanza el punto de ebullición del tolueno, se enfría la mezcla

25

407195

y se hace débilmente acídica con ayuda de ácido clorhídrico 4 N.

Se lava la capa de tolueno con agua y se extraen 3 veces las soluciones acuosas con éter. Después de secar sobre sulfato magnésico las soluciones orgánicas combinadas, se eliminan de las mismas los disolventes por evaporación a vacío. Al producto de condensación crudo que queda como un aceite, se añaden 300 ml de ácido clorhídrico 6N caliente, y la solución resultante se calienta a reflujo durante 40 minutos. Después de enfriar rápidamente, se alcaliniza la mezcla con ayuda de amoníaco acuoso y se extrae luego con cloroformo. El extracto se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío.

El producto se purifica por destilación. Rendimiento, 64%. Punto de ebullición, 93-98°C (1 mm). Solidifica, y funde a 39-42°C después de recristalización en éter de petróleo.

#### Ejemplo 7

#### 20 3,3-Dietil-1-metil-2,4-piperidindiona

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 6, pero partiendo de 2,2-dietil-N-metil-3-oxo-3,3'-iminodipropionato de dimetilo, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Rendimiento, 75%. Punto de ebullición, 102-104°C (0,2-0,3 mm);  $n_D^{17} = 1,4850$ .

407195



Ejemplo 8

1-Bencil-3,3-dimetil-2,4-piperidindiona

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 6, pero partiendo de N-bencil-2,2-dimetil-3-oxo-3,3'-iminodipropionato de dietilo, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Rendimiento, 44%. El producto funde a 68-70°C (cristalizado en éter de petróleo).

Ejemplo 9

10 7-Metil-7-azaspiro (4,5) decano-6,10-diona

Una mezcla hirviente de 700 ml de tolueno, 94,4 g de N-metil-3-oxo-2,2-tetrametilén-3,3'-iminodipropionato de dietilo y 40 g de metóxido de sodio se agita mecánicamente mientras que el etanol generado durante la reacción se separa por destilación azeotrópica. Al cabo de 3 horas, se alcanza el punto de ebullición del tolueno, recogién dose 300 ml de destilado. Después de la adición de 60 g de cloruro amónico, se continúa la agitación durante otros 30 minutos, y entonces, después de enfriar, se añade agua. Se separa la solución orgánica, se seca y se evapora a vacío. El residuo (77 g) se hidroliza y se descarboxila mediante calentamiento a 95°C con 300 ml de ácido clorhídrico 1N durante 18 horas, El tratamiento como se ha descrito en el ejemplo 6, permite obtener el producto arriba mencionado. Rendimiento, 48%. Punto de ebullición, 138-145°C (1,5-2 mm).

407195



372

Ejemplo 10

2-Metil-2-azaspiro (5,5) undecano-1,5-diona

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 9, N-metil-3-oxo-2,2-pentametilén-3,3'-iminodipro  
5 pionato de pionato de dietilo (43,2 g) disuelto en 250 ml de tolueno, se somete a la ciclación de Dieckmann, utilizando 17 g de metóxido de sodio.

El producto de condensación (34 g) se saponifica y descarboxila como se ha descrito en el ejemplo precedente,

10 El producto deseado se obtiene con un rendimiento del 45%.

Punto de ebullición, 110-130°C (0,7 mm).

Ejemplo 11

6,6,8-Trimetil-1,4-dioxa-8-azaspiro (4,5) decan-7-ona

15 Se prepara este cetal calentando a reflujo una solución de 6,5 g de 1,3,3-trimetil-2,4-piperidindiona, 5 g de etilén glicol y 30 mg de ácido p-toluenosulfónico en 45 ml de benceno durante 19 horas. El agua formada se separa con ayuda de un colector Dean-Stark. Después de agitar la  
20 solución con bicarbonato sódico acuoso saturado, se seca sobre sulfato magnésico, después de lo cual se evapora el disolvente a vacío. El residuo se recristaliza en éter de petróleo. Rendimiento, 5 g. Punto de fusión, 69-72°C. De las  
25 aguas madres se pueden obtener 1,7 g más (p.f. 66-71°C).

14 12 72  
407 195



Ejemplo 12

6,6-Dietil-8-metil-1,4-dioxa-8-azaspiro (4,5) decan-7-ona

5 De una manera similar al método descrito en el ejemplo 11, pero partiendo de 3,3-dietil-1-metil-2,4-piperidindiona, se obtiene el cetal arriba indicado con un rendimiento del 82%. Para llegar a este alto rendimiento, el tiempo de reacción ha de prolongarse a 120 horas. Punto de ebullición, 99-103°C (0,1 mm);  $n_D^{19} = 1,4972$ .

10 Ejemplo 13

8-Bencil-6,6-dimetil-1,4-dioxa-8-azaspiro (4,5) decan-7-ona

15 De una manera similar al método descrito en el ejemplo 11, pero aplicando 1-bencil-3,3-dimetil-2,4-piperidindiona, se obtiene el cetal arriba mencionado con un rendimiento del 86%. Después de recristalización en éter de petróleo, funde a 77-79°C.

Ejemplo 14

12-Metil-1,4-dioxa-12-azadispiro (4,0,4,4) tetradecan-11-ona

20 Una solución de 26 g de 7-metil-7-azaspiro (4,5) decano-6,10-diona en 150 ml de etilén glicol, que contiene 100 mg de ácido p-toluenosulfónico, se destila a la presión atmosférica hasta que se han recogido 110 ml de destilado. El residuo de la destilación se agita entonces con éter y  
25 amoníaco acuoso diluido. La capa acuosa se extrae con cloro

14



407195

formo y las soluciones orgánicas combinadas se secan y se evaporan a vacío. El residuo se recristaliza en éter. Punto de fusión, 84-85°C. Rendimiento, 56%.

5

Ejemplo 15

13-Metil-1,4-dioxa-13-azadispiro (4,0,5,4) pentadecan-12-ona

10

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 30, se prepara el cetal anterior a partir de 12,9 g de 8-metil-8-azaspiro (5,5) undecano-1,5-diona. Rendimiento, 50%. Punto de fusión, 91-92°C, (recristalizado en éter).

Ejemplo 16

Clorhidrato de 2-(p-metoxibencil-1,3,3-trimetil-4-piperidona

15

20

25

Se prepara una solución de p-metoxibencil litio de acuerdo con las indicaciones dadas por Gilman y otros para la preparación del bencil litio. Para este fin, 1,4 g de alambre de litio, cortado en pequeños trozos, se suspenden en 20 ml de tetrahidrofurano seco y exento de peróxidos. Con enfriamiento (-10°C), agitación mecánica y purga con nitrógeno, se añaden 0,5 ml de una solución de éter p-metoxibencil etílico en éter absoluto (5 g disueltos en 15 ml de éter). Al cabo de 1-1,5 horas se inicia la reacción, que es reconocible por el desarrollo de una coloración amarillo-anaranjada. Entonces se añade el resto de la solución etérea gota a gota y con enfriamiento (-10°C), a lo

8.11.72.

14  
407195



largo de un período de 2 horas.

Se continúan el enfriamiento y la agitación durante 18 horas más, después de lo cual se determina el contenido de p-metoxibencil litio en la solución pardo-rojiza por valoración como ha sido descrito por Gilman. A una solución etérea mecánicamente agitada y purgada con nitrógeno (15 ml) de 1,5 g de 6,6,8-trimetil-1,4-dioxo-8-azaspiro (4,5) decan-7-ona que se enfría en hielo, se añaden gota a gota 40 ml de una solución 0,2 molar de p-metoxibencil litio, como se ha preparado arriba. La adición dura 1 hora, después de lo cual, bajo agitación continua, se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente gradualmente (16 horas). Se añade agua (enfriando con hielo) y se lava la capa orgánica 3 veces con agua. Después de secar y evaporar a vacío, se obtiene un aceite amarillo (3,5 g). El espectro infrarrojo (en tetracloruro de carbono) demuestra la ausencia de material de partida (ausencia de la banda de amido-carbonilo a 6,08  $\mu$ ) y la presencia del producto de reacción por una banda intensa a 6,2  $\mu$  (C = C conjugado). El aceite se disuelve en 75 ml de etanol y se somete a hidrogenación catalítica, con óxido de platino como catalizador, a la temperatura ambiente y a la presión normal. La absorción de hidrógeno se interrumpe después de haberse absorbido 130 ml.

Después de filtrar, se concentra la solución a

8.11.72.

407195

14



vacío. El aceite incoloro remanente, se disuelve en 30 ml de ácido clorhídrico 2N y la solución se calienta en el baño de vapor durante 20 minutos para llevar a cabo la hidrólisis de la función cetal. Después de enfriar, se alcaliniza la mezcla y se extrae tres veces con éter. El extracto se trata de la manera usual. El producto se obtiene en forma de clorhidrato, el cual se recristaliza en etanol/acetona. Rendimiento, 31%. Punto de fusión, 173-175°C, con descomposición.

10

Ejemplo 17

Clorhidrato de 1-bencil-3,3-dimetil-2-(p-metoxibencil)-4-piperidona

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 16, pero partiendo de 8-bencil-6,6-dimetil-1,4-dioxo-8-azaspiro (4,5) decan-7-ona, se obtiene el compuesto arriba indicado, con un rendimiento del 14%. Después de recristalización en etanol/éter, el compuesto funde a 156-157°C, con descomposición.

20

Ejemplo 18

Clorhidrato de 2-bencil-1,3,3-trimetil-4-piperidona

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 16, pero aplicando una solución de bencil litio en vez de p-metoxibencil litio, se obtiene el producto arriba

8.11.72.

407195

14



indicado con un rendimiento del 88%. Punto de fusión, 176-179°C, con descomposición.

Ejemplo 19

5 Clorhidrato de 2-bencil-3,3-dietil-1-metil-4-piperidona

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 16, pero utilizando bencil litio y 6,6-dietil-8-metil-1,4-dioxa-8-azaspiro (4,5) decan-7-ona como reactivos, se obtiene el compuesto arriba mencionado con un rendimiento del 63%. Después de recristalización en etanol/éter, el producto funde a 163-164°C, con descomposición.

Ejemplo 20

15 Clorhidrato de 6-(p-metoxibencil)-7-metil-7-azaspiro (4,5) decan-10-ona

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 16, pero partiendo de 12-metil-1,4-dioxa-12-azadispiro (4,0,4,4) tetradecan-11-ona, se obtiene el compuesto arriba indicado en forma de base libre. Se aísla en forma de picrato, que funde a 180-181°C. Rendimiento, 90%. A partir del picrato, pasando por la base libre, puede prepararse el clorhidrato. Punto de fusión 166-167°C, con descomposición.

407195



Ejemplo 21

Clorhidrato de 6-bencil-7-metil-7-azaspiro (4,5) decan-10-  
-ona

5 De una manera similar al método descrito en el  
ejemplo 16, pero partiendo de 12-metil-1,4-dioxa-12-azadis-  
piro (4,0,4,4) tetradecan-11-ona, la cual se hace reaccio-  
nar en este caso con bencil litio, se obtiene el compues-  
to arriba mencionado. Rendimiento, 59%. Después de recris-  
10 talización en etanol/acetona, la sustancia funde a 156-157°C.

Ejemplo 22

Bromhidrato de 1-bencil-2-metil-2-azaspiro (5,5) undecan-  
-5-ona

15 De una manera similar al método descrito en el ejem-  
plo 16, pero partiendo de 13-metil-1,4-dioxa-13-azadispiro  
(4,0,5,4) pentadecan-12-ona, que en este caso se hace reaccio-  
nar con bencil litio, se obtiene el compuesto arriba mencio-  
nado en forma de base libre. El producto se aísla como bromhi-  
drato, con un punto de fusión de 155-156°C. Rendimiento, 41%.

20

Ejemplo 23

2-(p-Metoxibencil)-1,3,3,4-tetrametil-4-piperidinol

25 A una solución etérea agitada mecánicamente y pur-  
gada con nitrógeno (200 ml) de metil litio (preparado de la  
manera usual a partir de 43 g de yoduro de metilo y 4,8 g de

407195



1972

litio) se añaden en pequeñas cantidades 9 g de clorhidrato de 2-(p-metoxibencil)-1,3,3-trimetil-4-piperidona. Durante la adición, que requiere aproximadamente 1,5 horas, se enfría la mezcla con agua. Se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas y por último se calienta a reflujo durante 1 hora. Entonces se hidrolizan los compuestos de litio por adición cuidadosa de agua (enfriando con hielo) y se extrae el material básico de la mezcla con ayuda de ácido clorhídrico 4N. La alcalinización de la solución acuosa seguida por la extracción con éter y el tratamiento de la solución etérea de la manera usual, permiten obtener cristales que después de recristalización en éter de petróleo funden a 55-65°C. Rendimiento, 84%. Evidentemente, se ha formado una mezcla de piperidinoles epímeros.

15

Ejemplo 24

Clorhidrato de 2-(p-metoxibencil)-3,3,4-trimetil-4-piperidinol

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 23, pero partiendo de clorhidrato de 3,3-dimetil-2-(p-metoxibencil)-4-piperidona, se obtiene el compuesto arriba mencionado. La sustancia se separa en forma de clorhidrato, el cual cristaliza en una mezcla de etanol y éter. Punto de fusión, 211-213°C, con descomposición. Rendimiento 5%.

8.11.72.

407195

14



Ejemplo 25

Clorhidrato de 4-etil-2-(p-metoxibencil)-1,3,3-trimetil-4-  
-piperidinol

5                    El clorhidrato (18 g) de 2-(p-metoxibencil)-1,3,3-  
-trimetil-4-piperidona se convierte en la base libre por agi  
tación con éter e hidróxido sódico acuoso, seguida por evapo  
ración de la solución etérea. La base aceitosa se disuelve  
en 30 ml de éter absoluto y seguidamente se hace reaccionar  
10 con etil litio (3,6 g en 300 ml de benceno) en condiciones  
como las que se han descrito en el ejemplo 23. De acuerdo  
con el examen por cromatografía de gases, la conversión en  
piperidinol se produce sólo en la proporción del 25%. Des-  
pués de la adición de agua, la mezcla de reacción se trata  
15 como se ha descrito en el ejemplo 23, y la mezcla cruda de  
piperidona y piperidinol así obtenida se trata de nuevo con  
etil litio (2,7 g en 250 ml de benceno). Este procedimiento  
se repite una vez más, debido a que se comprueba que está  
presente todavía 20% de la piperidona. El tratamiento en la  
20 forma usual proporciona 19 g de una base aceitosa, la cual  
se convierte en el clorhidrato con ayuda de cloruro de hidró  
geno etanólico. Después de la adición de acetona y éter, se  
separan 9 g del producto cristalino arriba indicado. Rendi-  
miento, 45%. Punto de fusión, 232-234°C, con descomposición.

8.11.72



407195

Ejemplo 26

2-(p-Metoxibencil)-4-propil-1,3,3-trimetil-4-piperidinol

5 De una manera similar al método descrito en el ejemplo 25, pero aplicando n-propil litio en lugar de etil litio, se obtiene el compuesto arriba mencionado, con un rendimiento del 31%. Después de recristalización en éter de petróleo, la sustancia funde a 85-102°C.

Ejemplo 27

10

2-Bencil-1,3,3,4-tetrametil-4-piperidinol

15 De una manera similar al método descrito en el ejemplo 23, pero partiendo de clorhidrato de 2-bencil-1,3,3-trimetil-4-piperidona, se obtiene el compuesto arriba mencionado. Rendimiento, 69%. Después de recristalización en gasolina ligera, la sustancia funde a 95-103°C.

Ejemplo 28

Clorhidrato de 2-bencil-4-etil-1,3,3-trimetil-4-piperidinol

20

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 25, pero partiendo de clorhidrato de 2-bencil-1,3,3-trimetil-4-piperidona, se obtiene el compuesto arriba indicado en forma de clorhidrato, que funde a 238-240°C, con descomposición. Rendimiento, 45%.

25

14 NOV 2 1972  
407195

Ejemplo 29

Clorhidrato de 2-bencil-4-etil-1,3,3-trimetil-4-piperidinol

5 Una solución de 4,4 g de 2-bencil-1,3,3-trimetil-  
-4-piperidona en 30 ml de éter absoluto se añade a la tempe-  
ratura ambiente y a lo largo de un período de una hora a un  
reactivo de Grignard preparado a partir de 1,1 g de magne-  
sio, 5,5 g de bromuro de etilo y 35 ml de éter absoluto.

10 Una vez que se ha agitado la mezcla a la tempera-  
tura ambiente durante 2 días, se enfría con hielo, después  
de lo cual se añaden 25 ml de agua. La solución etérea se  
seca y acidifica por medio de cloruro de hidrógeno etanóli-  
co. La sustancia cristalizada en forma de clorhidrato, fun-  
diendo a 220-230°C, con descomposición. Rendimiento, 13%.

15 Ejemplo 30

Clorhidrato de 2-bencil-1,3,3-trimetil-4-piperidinol

20 Una solución de 9 g de clorhidrato de 2-bencil-  
-1,3,3-trimetil-4-piperidona en 50 ml de metanol se somete  
a hidrogenación catalítica a la temperatura ambiente y a la  
presión atmosférica, con 0,4 g de óxido de platino como ca-  
talizador. El producto se cristaliza en etanol/éter. Rendi-  
miento, 98%. Punto de fusión, después de recristalización,  
213-222°C.

8.11.72.

407195<sup>14</sup>



Ejemplo 31

4-Etinil-2-(p-metoxibencil)-1,3,3-trimetil-4-piperidinol

Una corriente de acetileno, después de haber sido lavada sucesivamente con agua, enfriada a  $-80^{\circ}\text{C}$  y secada con  $\text{CaCl}_2$ , se hace pasar por una solución, agitada mecánicamente, de 7 g de litio en 750 ml de amoníaco líquido seco, la cual se enfría a  $-50^{\circ}\text{C}$  aproximadamente. Después de 5 horas aproximadamente, desaparece el color azul. A la solución de litio-acetileno así obtenida se añaden, gota a gota, 60 g de 2-(p-metoxibencil)-1,3,3-trimetil-4-piperidona disuelto en 250 ml de éter absoluto. Durante la adición se mantiene una corriente lenta de acetileno, pero después de ello se interrumpe ésta y se agite la mezcla de reacción durante 16 horas, dejándose evaporar gradualmente el amoníaco. La suspensión resultante se diluye por adición de 250 ml de éter absoluto y se agita durante otras 2 horas a  $30^{\circ}\text{C}$ . Después de enfriar, se añaden 54 g de cloruro amónico y agua. El producto de reacción se obtiene de la manera usual a partir de la capa orgánica. Se recristaliza en una mezcla de benceno y éter de petróleo. Rendimiento, 88%. Punto de fusión,  $103-110^{\circ}\text{C}$ .

Ejemplo 32

4-Etinil-2-(p-metoxibencil)-1,3,3-trimetil-4-piperidinol

Se disuelve potasio (23,8 g) en 500 ml de butanol



terciario seco, después de lo cual se añaden 500 ml de éter absoluto. Se enfría esta solución con hielo y se satura con acetileno seco (compárese el ejemplo 31).

5 Seguidamente, en el transcurso de 45 minutos, se añade gota a gota una solución de 59,5 g de 2-(p-metoxibencil)-1,3,3-trimetil-4-piperidona en 250 ml de éter absoluto, enfriándose la mezcla a una temperatura comprendida entre -10° y -15°C, y agitándose mecánicamente. Entre tanto, la mezcla se purga con acetileno, lo cual se continúa hacien  
10 do durante 3 horas más (a -10°C).

Después, se deja que la mezcla de reacción permanezca a la temperatura ambiente en el transcurso de 16 horas. Después de la adición de 53,5 g de cloruro amónico, se continúa la agitación durante 30 minutos, añadiéndose luego 500 ml  
15 de agua enfriada con hielo. Se separa la solución orgánica, se seca y se evapora, dejando el producto deseado como un residuo cristalino que funde a 103-110°C. Rendimiento, 98%.

#### Ejemplo 33

20 4-Etil-2-(p-metoxibencil)-1,3,3-trimetil-4-piperidinol

Una solución de 56 g de 4-etinil-2-(p-metoxibencil)-1,3,3-trimetil-4-piperidinol en 350 ml de metanol se somete a hidrogenación a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente, siendo el catalizador paladio al 5% sobre carbón vegetal (5 g).  
25

407 195<sup>4</sup> NOV.



5 La absorción de 8,8 lt de hidrógeno tiene lugar en un plazo de 2 horas. La separación del catalizador por filtración y la evaporación del etanol a vacío deja 55 g de un aceite, el cual solidifica completamente. Rendimiento, 98%. Punto de fusión, 90-95°C.

Ejemplo 34

2-(p-Metoxibencil)-4-fenil-1,3,3-trimetil-4-piperidinol

10 De una manera similar al método descrito en el ejemplo 25, pero aplicando fenil litio en lugar de etil litio, se prepara el compuesto arriba mencionado. Rendimiento, 88%. Punto de fusión, 122-124°C (después de recristalización en éter de petróleo).

Ejemplo 35

15 Clorhidrato de 1-bencil-2-(p-metoxibencil)-3,3,4-trimetil-4-piperidinol

20 De una manera similar al método descrito en el ejemplo 23, pero partiendo de clorhidrato de 1-bencil-2-(p-metoxibencil)-3,3-dimetil-4-piperidona, se obtiene el compuesto anterior. Rendimiento, 43%. Punto de fusión, después de la recristalización en etanol/éter, 213-214°C (descomp.)

Ejemplo 36

2-Bencil-3,3-dietil-1-metil-4-piperidinol

25 A una solución de 6,4 g de 2-bencil-3,3-dietil-1-



-metil-4-piperidona en 100 ml de éter, se añaden, en el trans-  
curso de unos pocos minutos, 0,9 g de hidruro de aluminio y  
litio. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante  
4 horas. Después de la adición de 5 g de cloruro amónico se  
5 continúa la agitación durante media hora. Se lava luego la  
mezcla con 100 ml de agua y se evapora la solución etérea a  
vacío.

El residuo se somete a cromatografía sobre óxido  
de aluminio, siendo el eluyente una mezcla de benceno-etanol  
10 (98:2). El producto, que no presenta tendencia a la cristali-  
zación, es una mezcla de dos estereoisómeros. Estos se pueden  
separar fácilmente por medio de los picratos. La cristaliza-  
ción fraccionada de 6,5 g de una mezcla de picratos da 2,7 g  
de un picrato, que funde a 206-208°C, que es escasamente so-  
15 luble en etanol, y 2,7 g de un picrato fácilmente soluble que  
funde a 162-164°C. A partir de los picratos, pueden obtener-  
se las bases isómeras en forma de aceites. Si se someten al  
procedimiento de ciclación descrito en el ejemplo 58, ambos  
isómeros dan lugar al mismo producto.

20

Ejemplo 37

Diclorhidrato de 2-(p-metoxibencil)-4-(2-piridil)-1,3,3-tri-  
metil-4-piperidinol

25

De una manera similar al método descrito en el ejem-  
plo 25, pero aplicando 2-piridil litio en lugar de etil litio,

407195<sup>14</sup>



se obtiene el compuesto arriba mencionado. Rendimiento, 68%.  
El diclorhidrato es higroscópico y funde a 193-196°C, con  
descomposición.

Ejemplo 38

5

Clorhidrato de 10-etil-6-(p-metoxibencil)-7-metil-7-azaspiro  
(4,5) decan-4-ol

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 31, 4,5 g de 6-(p-metoxibencil)-7-metil-7-azaspiro (4,5)  
10 decan-10-ona (obtenidos a partir de 8 g del picrato descrito  
en el ejemplo 20) se hacen reaccionar con litio-acetileno,  
preparado por disolución de 1,1 g de litio en 200 ml de amoníaco líquido saturado con acetileno. El producto de reacción  
15 crudo, 10-etinil-6-(p-metoxibencil)-7-metil-7-azaspiro  
(4,5) decan-4-ol, se somete a hidrogenación catalítica de la  
manera usual, dando el compuesto arriba mencionado. El clorhidrato funde a 217-220°C, con descomposición. Rendimiento,  
76%.

Ejemplo 39

20

Clorhidrato de 6-bencil-10-etil-7-metil-7-azaspiro (4,5)  
decan-4-ol

De una manera similar al método descrito en el  
ejemplo 31, 2 g de clorhidrato de 6-bencil-7-metil-7-azaspiro  
25 (4,5) decan-10-ona se hacen reaccionar en 100 ml de

407195



amoniaco líquido con litio-acetileno (a partir de 0,5 g de litio). El producto de reacción, 6-bencil-10-etinil-7-metil-7-azaspiro (4,5) decan-4-ol (2,0 g), se reduce catalíticamente. De esta manera se obtienen 1,8 g del compuesto arriba mencionado. Se convierte en el clorhidrato, que funde a 228-230°C. Rendimiento, 55%.

Ejemplo 40

Picrato de 1-bencil-2-metil-2-azaspiro (5,5) undecan-5-ol

A una solución de 0,28 g de 1-bencil-2-metil-2-azaspiro (5,5) undecan-5-ona en 20 ml de éter absoluto se añaden, con agitación y a la temperatura ambiente, 0,04 g de hidruro de aluminio y litio. Al cabo de 45 minutos, se añade una pequeña cantidad de cloruro amónico y agua. La solución etérea se seca y evapora a vacío. El residuo no cristaliza. Se convierte en el picrato, que funde a 205-206°C. Rendimiento, 94%.

Ejemplo 41

Clorhidrato de 1-bencil-3,3-dimetil-4-etil-2-(p-metoxibencil)-4-piperidinol

De una manera similar al método descrito en el ejemplo 31, 5 g de 1-bencil-3,3-dimetil-2-(p-metoxibencil)-4-piperidona se hacen reaccionar con litio-acetileno (pre

407 195 14

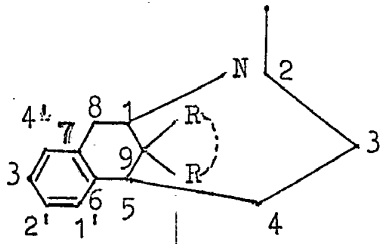


parado a partir de 1 g de litio en 75 ml de amoníaco líquido). El producto crudo de esta reacción se reduce catalíticamente como se ha descrito anteriormente, dando lugar al compuesto arriba mencionado, que se obtiene en forma de clorhidrato. Rendimiento, 55%. Punto de fusión, 171-172°C, con descomposición.

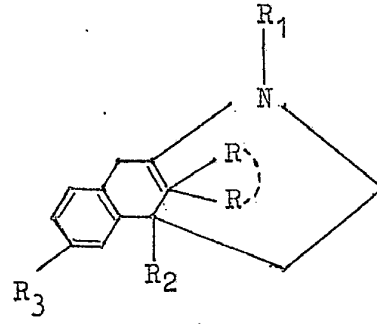
Una mezcla de 250 mg de (-)-9,9-dimetil-5-etil-2'-hidroxi-6,7-benzomorfolo, 30 ml de metanol, 300 mg de N-etil diisopropilamina y 0,3 ml de bromuro de 3-metil-2-butenilo se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la separación del disolvente por evaporación, el residuo se agita con cloroformo y amoníaco. La solución clorofórmica se evapora para dejar una base que se disuelve en una pequeña cantidad de isopropanol y se trata luego a 90°C con ácido bromhídrico concentrado. Se evapora la mezcla a sequedad y el sólido así obtenido se recristaliza en isopropanol/acetona. El compuesto arriba indicado funde a 185-190°C, con descomposición. Rendimiento, 170 mg.  $[\alpha]_D^{20} -82^\circ$  (al 1% en metanol).

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Holanda, el 4 de Junio de 1969, bajo los N°s. 69.08527, 69.08528 y 69.08529, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

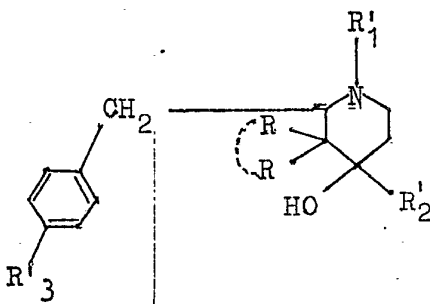
9.11.72.



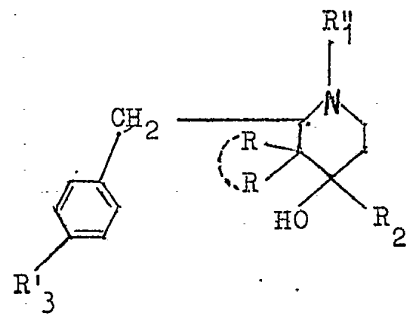
I



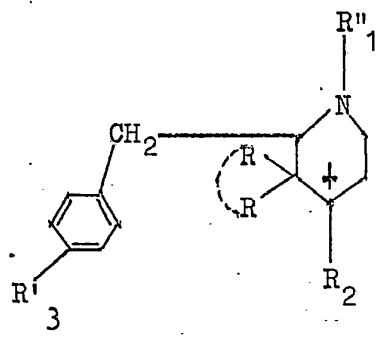
II



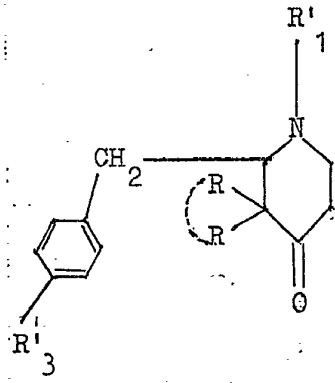
III



IV



V



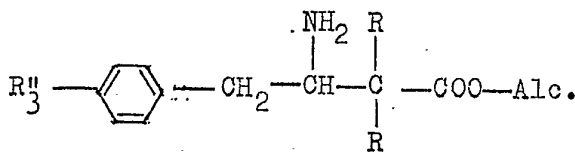
VI

407195

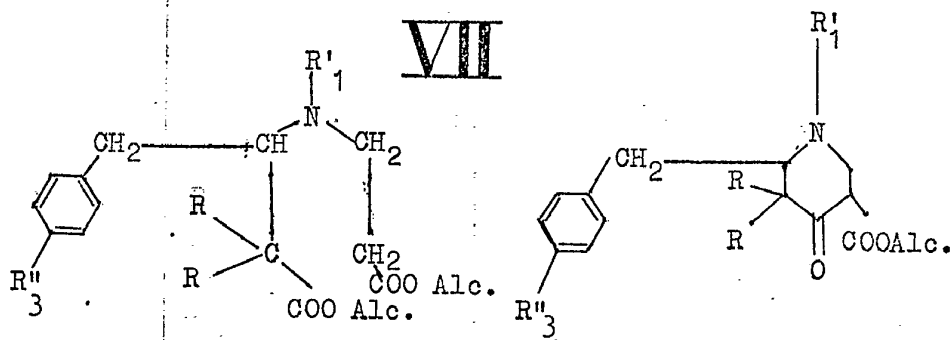
14



672

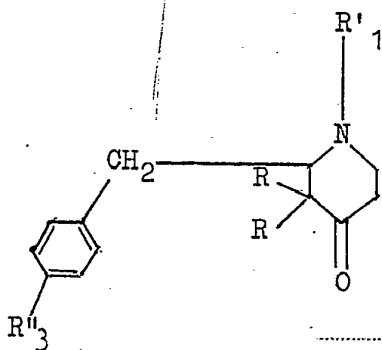


**VII**



**VIII**

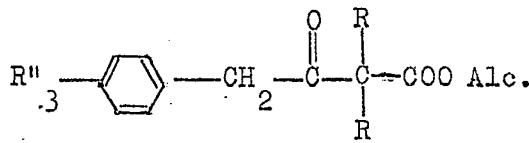
**IX**



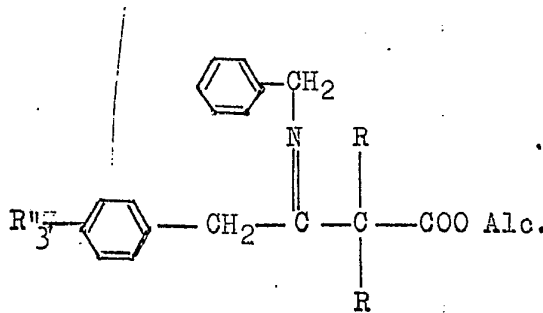
**X**

9.11.72.

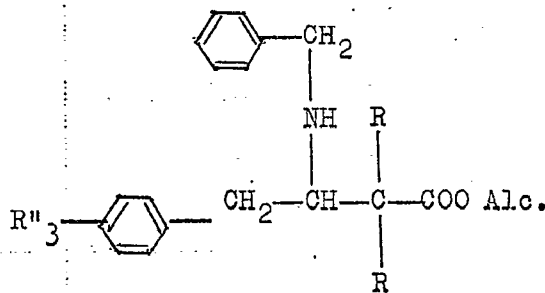
407195<sup>14</sup>



~~XI~~



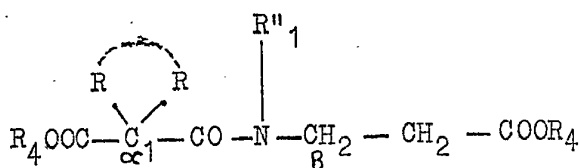
~~XII~~



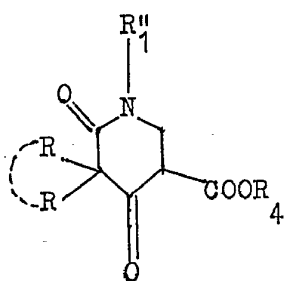
~~XIII~~

9.11.72.

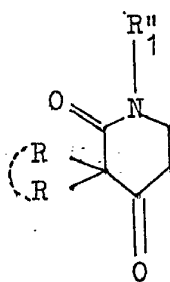
40719514



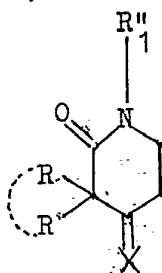
XIV



XVI

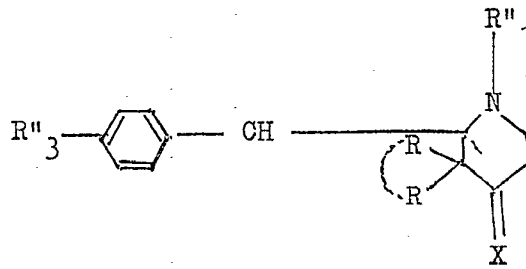


XVII

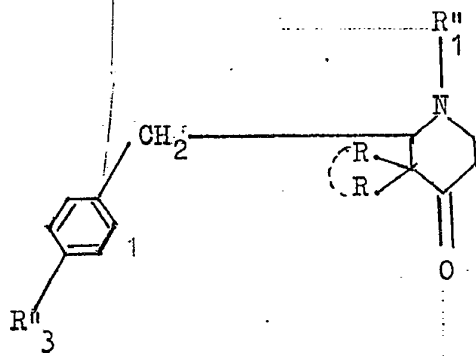


XVIII

407195



~~XVIII~~



~~XIX~~

9.11.72.

14 407195 2

REIVINDICACIONES

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

5 1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos 2-bencil-4-piperidinoles a partir de 2-bencil-4-piperidinonas de acuerdo con la fórmula VI, en la cual ambos sustituyentes R son grupos alcohol inferior, o, en combinación con el átomo de carbono de anillo al que están unidos representan un anillo cicloalifático, R<sub>1</sub>' es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol o aralcohol y R<sub>3</sub>' es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o alcoxi, o sus sales, caracterizado por acilación de ésteres propiónicos provistos de una función amínica secundaria en la posición  $\beta$  con cloruros de ácido de mono-ésteres de ácidos dialcohol malónicos o ácidos 1,1-cicloalcanodicarboxílicos a ésteres amido dicarboxílicos de la fórmula XIV, en la cual R<sub>4</sub> representa grupos alcohol iguales o diferentes y R<sub>1</sub>" es un grupo alcohol o aralcohol, ciclación según Dieckmann a carboxilatos de 4,6-dioxo-3-piperidina de la fórmula XV, hidrólisis y descarboxilación de los compuestos obtenidos a partir de 2,4-piperidindionas de la fórmula XVI, protección de la función 4-carbonilo en dichas dionas conduciendo a compuestos de la fórmula XVII, en la cual X es el grupo oxo protegido, reacción de las 2-piperidonas

9.11.72.



407 195<sup>14</sup>



obtenidas con un bencil-litio posiblemente sustituido para dar 2-benciliden piperidinas de la fórmula XVIII, reducción a los 2-bencil-derivados correspondientes y restauración del grupo 4-oxo para dar 2-bencil-4-piperidonas de acuerdo con la fórmula XIX, seguido, si se desea, por la conversión de R<sub>1</sub>" en R<sub>1</sub>' y/o R<sub>3</sub>" en R<sub>3</sub>' y/o por la conversión en las sales de dichos compuestos.

2.- Un procedimiento para la preparación de nuevos 2-bencil-4-piperidinoles.

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

Esta Memoria consta de cuarenta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

14 NOV. 1972

P. A.

Alberto de Eizaburu  
Por Feder.

9.11.72.  
MJP/.