

4 1 2 5 8 4

- 6 389



P.- 53.528

Nº 1524 E.

MEMORIA DESCRIPTIVA

CL. CI: C07D//A61K

F.C. 11-4-75

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa

establecida en 35, Boulevard des Invalides, París 7^e,
Francia

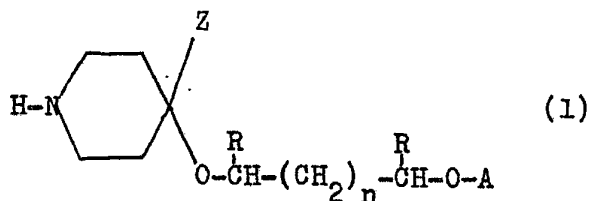
por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE (ALCOHIL-4-PIPERI-
DIL-4)-OXI-ALCANOLES"
(Clase Internacional C07d)

412584



La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos (alcohol-4-piperidil-4)oxi-alcanoles de fórmula 1:

5



10

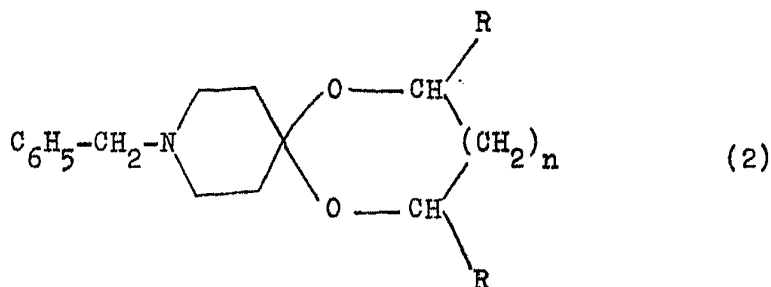
en la R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que contiene como máximo 4 átomos de carbono, Z representa un radical alcoholo lineal o ramificado que contiene como máximo 10 átomos de carbono, n representa los valores 0, 1 ó 2, y A representa un átomo de hidrógeno o un radical $-CO-R_1$ en el que R_1 representa un radical polimetoxifenilo o un radical alcoholo que contiene como máximo 18 átomos de carbono y puede llevar un doble enlace o un radical oxi (-O-).

20

El procedimiento de preparación de los nuevos (alcohol-4-piperidil-4)oxi-alcanoles de fórmula 1 está caracterizado porque se hace reaccionar en medio anhidro, un acetal cíclico de la bencilpiperidona de fórmula 2:

412584

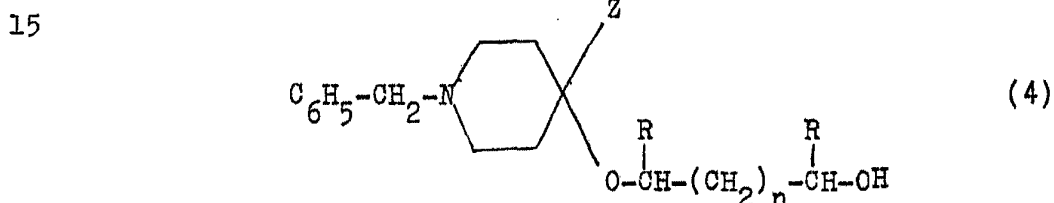
-6



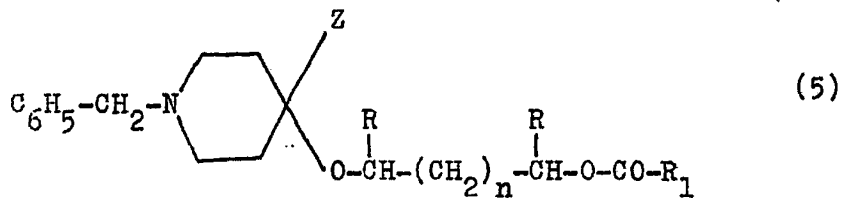
en la que R y n tienen el significado ya indicado, con un
 órgano-magnesiano de fórmula 3:



en la que Hal representa un átomo de cloro, de bromo o
 de yodo y Z tiene el significado ya indicado, se hace
 reaccionar con el producto de fórmula 4:



20 que resulta, o bien hidrógeno en presencia de un catali-
 zador a base de paladio para obtener un producto de fór-
 mula 1 en la que A representa un átomo de hidrógeno, o
 bien un cloruro de ácido de fórmula Cl-CO-R₁ en la que
 R₁ tiene el significado ya indicado, para obtener un pro-
 25 ducto de fórmula 5:



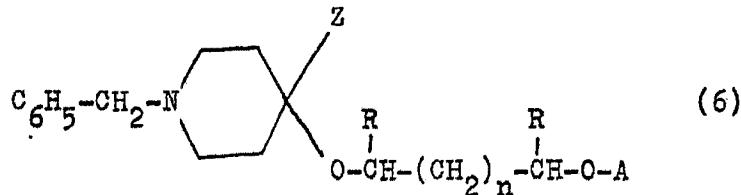
5

en la que R, R₁, Z y n tienen el significado ya indicado, y se hace reaccionar con dicho producto de fórmula 5, hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio para obtener un producto de fórmula 1 en la que A representa un radical -CO-R₁.

10

El procedimiento de la invención permite obtener los nuevos (bencil-1-alcohol-4-piperidil-4)oxi-alcoholes de fórmula 6:

15



20

en la que R, n, Z y A tienen el significado indicado anteriormente.

En condiciones preferentes, al procedimiento de preparación anteriormente descrito se lleva a cabo de la manera siguiente:

25

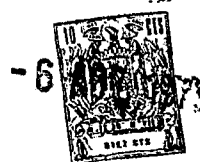
412584

-6



- 5 a) Se prepara un órgano-magnesiano de fórmula (3) en la que Hal representa un átomo de bromo y Z un radical alcohilo, por reacción del bromuro de alcohilo correspondiente con magnesio en el seno de un disolvente tal como el éter anhidro, y en presencia de yodo. Se añade después un producto de fórmula (2), en un disolvente anhidro tal como benceno, al órgano-magnesiano anteriormente citado y entonces, después de la eliminación del primer disolvente, se lleva a reflujo durante diez a veinticuatro horas. Se enfría la solución y se hidroliza el complejo formado con ayuda de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se aísla el compuesto de fórmula (4) obtenido, por medios habituales tales como extracción seguida de rectificación.
- 10
- 15 b) La hidrogenación de los productos de fórmula (4) ó (5) con ayuda de hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio, se efectúa de preferencia poniendo en suspensión estos productos en etanol absoluto, y agitando después esta suspensión en atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio depositado sobre carbón (contenido en paladio comprendido entre 1 por ciento y 10 por ciento). 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 25 70°C. Cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hi-

412584



drógeno 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 habituales; por ejemplo se puede eliminar el etanol y rectificar el residuo.

5 c) La reacción del compuesto de fórmula (4) con el cloruro de ácido Cl-COR_1 puede ser llevada a cabo, de preferencia, como sigue: se disuelve el compuesto de fórmula (4) y trietilamina en benceno; se añade gota a gota el cloruro de ácido Cl-COR_1 a esta solución, manteniendo el

10 recipiente en un baño de hielo. Se deja reposar la solución a temperatura ambiente de veinticuatro a cuarenta y ocho horas, y después se elimina por filtrado con succión el precipitado formado. Se lava el filtrado bencénico con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y después

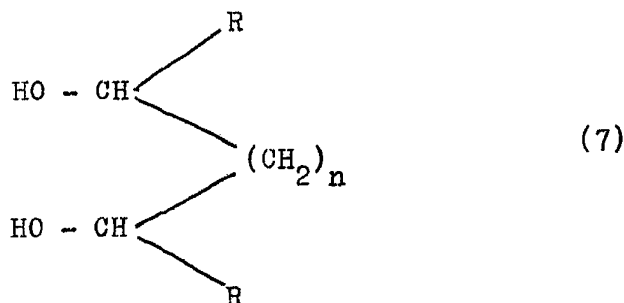
15 con agua. Se hace evaporar la solución bencénica y después se destila el residuo. Se aísla el compuesto de fórmula (5) obtenido de este modo, en el destilado.

Los compuestos de fórmula (2) necesarios para llevar a cabo la invención pueden ser preparados, cuando

20 no son conocidos, haciendo reaccionar un diol de fórmula:



412584



10 en la que R y n tienen el significado indicado, con ben-
cil-1-piperidona-4 en presencia de ácido clorhídrico, se
gún procedimientos conocidos por si mismos.

15 Los productos que responden a la fórmula (1)
anterior presentan propiedades muy interesantes puesto
que la función amina secundaria de la piperidina es sus-
ceptible de reaccionar con sustancias diversas. Por tan-
to se ha podido hacer reaccionar los productos de fórmu-
la (1) con halogenoalcohol-10-fenotiazinas para obtener
derivados de (alcoxi-4-alcohol-4-piperidino-alcohol)-10-
-fenotiazinas, derivados que han mostrados ser útiles en
terapéutica.

20 Estos derivados constituyen el objeto de una
solicitud de patente española Nº 412.585.

25 Por ejemplo, por acción de la (cloro-3-propil)-
-10-trifluorometil-2-fenotiazina sobre el (metil-4-pipe-
ridil-4)-2-oxi-etanol (descrito en el ejemplo 1 que figu-
ra seguidamente), en presencia de trietilamina, se ha

412584

-6 A



5 obtenido la $\left\{ \left[(\text{hidroxi-2-etoxi})\text{-4-metil-4-piperidino} \right] \text{-3-propil} \right\}$ -10-trifluorometil-2-fenotiazina que se salifica seguidamente con ayuda de una solución etérea de ácido clorhídrico. El clorhidrato obtenido de este modo se ha mostrado dotado en especial de propiedades neuro-
lépticas notables.

A continuación se proporcionan, a título no limitativo, ejemplos de realización de la presente invención.

10 Ejemplo 1 : (metil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol

a) (bencil-1-metil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol

En un matraz redondo se introducen 150 ml de éter, se enfría a -10°C aproximadamente y se hace absorber 40 g de bromuro de metilo.

15 En otro matraz redondo se introducen 9,6 g de torneaduras de magnesio, 50 ml de éter y un cristal de yodo. Después se añade gota a gota a esta solución la solución de bromuro de metilo anterior. Al final de esta adición se añade al magnesiano obtenido una solución de
20 46,6 g de bencil-8-dioxa-1,4-aza-8-espiro/4,5/decano en 1 litro de benceno anhidro.

Se evapora el éter y después se lleva a reflujo durante dieciseis horas. Se enfría y se hidroliza la solución obtenida con una solución saturada de cloruro de amonio.

25 Se decanta el benceno y se extrae la fase acuosa con éter.

412584



5 Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evaporan los disolventes a vacío y se rectifica el residuo a presión reducida. Se obtienen 42,8 g de (bencil-1-metil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en forma de un aceite incoloro. Punto de ebullición a 0,1 mm de Hg = 136°C-140°C.
 $n_D^{26} = 1,527$

Análisis : $C_{15}H_{23}NO_2 = 249,3$

Calculado : C % 72,25; H % 9,30; N % 5,62.

Encontrado: 72,4 9,2 5,9

10 b) (metil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol

Se disuelven en 500 cm³ de etanol absoluto, 51,5 g de (bencil-1-metil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol obtenido según el procedimiento descrito anteriormente en a).

15 Se hace reaccionar hidrógeno a 50°C en presencia de 5 g de paladio sobre carbón al 5 por ciento hasta que se absorbe la cantidad de hidrógeno teórica. Esta reacción exige unas tres horas y media. Se separa entonces el catalizador por filtración, se evapora el etanol y se rectifica el residuo a presión reducida. Se obtienen 24 g de (metil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en forma de un aceite incoloro.

20 Punto de ebullición a 0,01 mm de Hg = 80°C - 86°C;
 $n_D^{24} = 1,481$

25 Análisis : $C_8H_{17}NO_2 = 159,2$

- 6 ABR



412584

Calculado : C % 60,34; H % 10,76

Encontrado: 59,6 10,5

El bencil-8-dioxa-1,4-aza-8-espiro/4,5/decano puede ser obtenido del siguiente modo:

5 Se mezclan 68,3 g de etilenglicol y 1 litro de benceno anhidro y se calienta a ebullición para eliminar el agua eventualmente presente; después se añaden 189 g de bencil-1-piperidona-4. Se continúa el calentamiento a ebullición, haciendo pasar por la solución una corriente
10 de ácido clorhídrico gaseoso seco, hasta que se hayan recogido 18 cm³ de agua.

Después de enfriar se filtra con succión el precipitado obtenido, se lava con benceno y se le recrystaliza en etanol absoluto. Se obtienen 213 g de clorhidrato de bencil-8-dioxa-1,4-aza-8-espiro/4,5/decano en
15 forma de cristales blancos. Punto de fusión = 262°C.

El producto anterior se pone en suspensión en 1 litro de éter anhidro, y después se hace pasar durante cuatro horas una corriente de amoníaco. Se separa por
20 filtración el sólido restante y se evapora el éter. Se obtienen 178 g de bencil-8-dioxa-1,4-aza-8-espiro/4,5/decano en forma de aceite de color ambar claro que cristaliza en nevera (Punto de fusión < 50°C).

412584



Ejemplo 2 : (etil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol

a) (bencil-1-etil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol

5 Se introducen en un matraz redondo 19,2 g de magnesio, 100 ml de éter y después gota a gota 87,5 g de bromuro de etilo en 100 ml de éter; la adición se efectúa en aproximadamente treinta minutos, manteniendo el reflujo.

10 Se enfría y se añaden 46,6 g de bencil-8-dioxo-1,4-aza-8-espiro/4,5/decano en 250 ml de benceno. Se evapora el éter, se añaden 250 ml de benceno y se lleva a reflujo durante veinte horas. Se enfría y se hidroliza con una solución saturada de cloruro de amonio. Se decanta la fase bencénica, se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno, se lavan las fases orgánicas reunidas con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio, se evaporan los disolventes a presión reducida y se rectifica el residuo. Se obtienen 37,6 g de (bencil-1-etil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en forma de aceite incoloro. Punto de ebullición a 0,5 mm de Hg = 152 - 156°C

20 Este producto se utiliza sin otra purificación en la fase siguiente.

b) (etil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol

25 Se disuelven en 300 ml de etanol absoluto, 37 g de (bencil-1-etil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol [(obtenido según el procedimiento descrito anteriormente en



412584

a)].

Se hace actuar hidrógeno a 50°C en presencia de 4 g de paladio sobre carbón al 10 por ciento, hasta que se absorbe la cantidad teórica de hidrógeno.

5 Se separa después por filtración el catalizador, se evapora el etanol y se rectifica el residuo. Se obtienen 19,2 g de (etil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en forma de un aceite incoloro.

Punto de ebullición a 0,5 mm de Hg = 102 - 106°C

10 Análisis = $C_9H_{19}NO_2 = 173,26$

Calculado : C %, 62,39; H %, 11,05; N %, 8,08

Encontrado: 62,4 10,8 8,0

Ejemplo 3 : (propil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol

15 a) (bencil-1-propil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol y su clorhidrato.

Se introducen en un matraz redondo 19,2 g de magnesio, 100 ml de éter y después gota a gota 108 g de bromuro de propilo en 250 ml de éter, manteniendo el reflujo.

20 A continuación se introducen progresivamente 46,6 g de bencil-8-dioxa-1,4-aza-espiro[4,5]decano en 500 ml de benceno.

Se evapora el éter y después se lleva a reflujo durante veinticuatro horas.

25 Se enfria y se hidroliza la solución obtenida

412584



273

5 con una solución saturada de cloruro de amonio. Se decanta la fase bencénica y se extrae la fase acuosa con éter. Se lava la fase orgánica con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio, se evaporan los disolventes a presión reducida y se rectifica el residuo. (Punto de ebullición a 0,1 mm de Hg = 129°C). Se obtienen 28 g de (bencil-1-propil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en forma de aceite amarillento que se disuelve en 250 ml de éter. Se añaden 13 ml de una solución etérea de gas clorhídrico 10 5 N, se filtra con succión el clorhidrato obtenido y se recristaliza en isopropanol.

Después de secar a vacío, se recogen 12,9 g de clorhidrato de (bencil-1-propil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en forma de cristales incoloros, que funden a 196°C.

15 Análisis : $C_{17}H_{28}ClNO_2 = 313,87$
Calculado : C %, 65,06; H %, 8,99; N %, 4,46; Cl %, 11,30
Encontrado: 65,1 8,9 4,1 11,6

b) (propil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol

20 Se disuelven en 200 ml de etanol absoluto 10,7 g de (bencil-1-propil-4-piridil-4)-oxi-2-etanol (obtenido a partir del clorhidrato descrito anteriormente en a), haciendo pasar una corriente de amoníaco a través de una suspensión de éste último en éter anhidro). Se hace actuar hidrógeno a 50°C en presencia de 1 g de paladio sobre carbón al 10 por ciento, hasta que ha sido absorbida 25

412584

-6



la cantidad teórica de hidrógeno.

Después se separa el catalizador por filtración, se evapora el atanol y se obtienen 6,1 g de (propil-4-
-piperidil-4)-oxi-2-etanol en forma de cristales amari-
lentos que funden a 72°C.

Para el análisis se racristaliza el producto en ciclohexano. El producto obtenido se presenta en forma de cristales blancos, solubles en cloroformo, que funden a 76°C.

10. Análisis : $C_{10}H_{21}NO_2 = 187,28$

Calculado : C %, 64,13; H %, 11,30; N %, 7,48.

Encontrado: 63,8 11,6 7,3

Ejemplo 4 : (heptil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol

a) (bencil-1-heptil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol

15 Se introducen en un matraz redondo 9,6 g de torneaduras de magnesio, 50 ml de éter, un cristal de yodo y 3 gotas de yoduro de etilo. Se añade a continuación en una hora, bajo nitrógeno, una solución de 101,5 g de bromuro de heptilo normal en 300 ml de éter, y se continúa la agitación durante una hora.

20 A la solución obtenida se añaden 46,6 g de bencil-8-dioxa-1,4-aza-8-espiro/4,5/decano en 1 litro de benceno anhidro.

25 Se elimina el éter y se lleva a reflujo durante dieciseis horas. Se enfría la solución y se añaden ba



412584

jo agitación 20 ml de agua y después 400 ml de una solución saturada de cloruro de amonio.

5 Se decanta la fase orgánica, se elimina el disolvente a vacío y se rectifica el residuo. Se obtienen 40 g de (bencil-1-heptil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en forma de aceite que destila entre 150° y 200°C. Este producto se utiliza sin otra purificación en la etapa siguiente.

b) (heptil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol

10 Se disuelven en 300 ml de etanol absoluto, 40 g de (bencil-1-heptil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol obtenido según el procedimiento indicado anteriormente en a).

15 Se hace actuar hidrógeno a 50°C en presencia de 0,4 g de paladio sobre carbón al 5 por ciento hasta que se absorbe la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa después el catalizador por filtración, se evapora el etanol y se rectifica el residuo. Se obtienen 10,6 g de (heptil-4-piperidil-4)-oxi-2-etanol en forma de aceite incoloro.

20 Punto de ebullición a 0,1 mm de Hg = 110 - 130°C

Análisis : $C_{14}H_{29}NO_2 = 243,4$

Calculado : N %, 5,53.

Encontrado: 5,8.

25 La presente solicitud, que corresponde a la



412584

presentada en Francia, el 14 de Marzo de 1972, bajo el
Nº 72-08801, se acoge a los beneficios del Artículo 51
del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

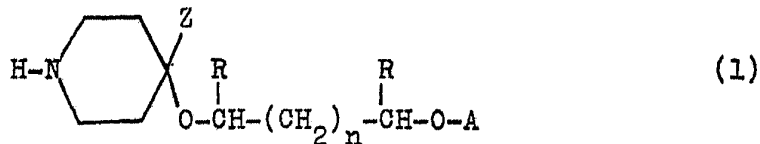
10

15

Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los
que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Procedimiento de preparación de (alcohol-
-4-piperidil-4)-oxi-alcanoles de fórmula 1:



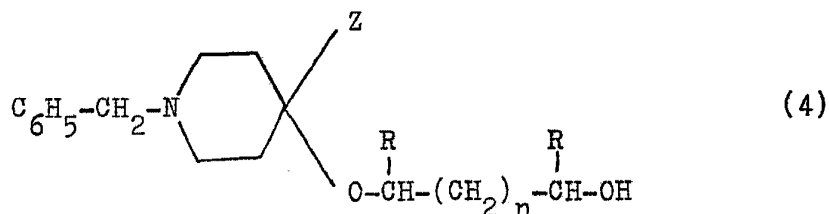
25


28.3.73

412584



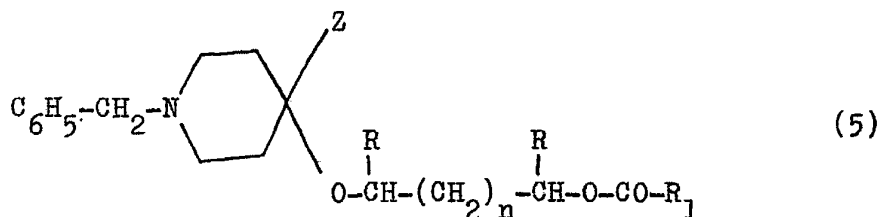
5



10

que resulta, o bien hidrógeno 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 un cloruro de ácido de fórmula Cl-CO-R₁ en la que R₁ tiene el significado anteriormente indicado, para obtener un producto de fórmula 5 :

15



20

en la que R, R₁, Z y n tienen el significado anteriormente indicado y se hace actuar sobre dicho producto de fórmula 5, hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio para obtener un producto de fórmula 1, en la que A representa un radical -CO-R₁.

25

2ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE (ALCOHIL-4-PIPERIDIL-4)-OXI-ALCANOLES.



412584

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

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

5

- 6 MAR 1973

Madrid,

P.A.

28.3.73

C.M.H.

- 19 -