

442669

Int. Cl.:	C07D/A61K
-----------	-----------

BO
NOCEN
CIAS

27 DIC. 1976

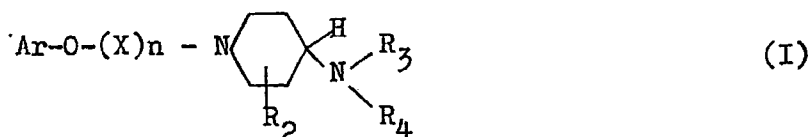
PATENTE DE INVENCION

5 que por veinte años se solicita a favor de Science Union et Cie.,
Société Française de Recherche Médicale, de nacionalidad france-
sa, con domicilio en 14, rue du Val d'Or, SURESNES (Francia), y
que ha de recaer sobre "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LAS ARI-
LOXIALCOILPIPERIDINAS".

Memoria Descriptiva

10 La patente de invención que se solicita tiene por
objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el territo-
rio nacional y sus posesiones de un procedimiento de preparación
de las ariloxialcoilpiperidinas, conforme se describe a conti-
nuación.

1 Esta invención tiene por objeto nuevos éteres arilí-
licos. La invención tiene más particularmente por objeto éte-
res mixtos de arilo y de alcoilamina. La invención tiene es-
pecíficamente por objeto un procedimiento para preparar las
5 ariloxialcoilpiperidinas de fórmula general I



10 en donde R_2 es hidrógeno o un radical alcoilo inferior;

R_3 es un radical acilo derivado de un ácido orgáni-
co alcoilcarboxílico de 1 a 10 átomos de carbono;

R_4 es un radical fenilo o fenil substituido por uno,
dos o tres radicales halógeno, alcoilo inferior, alcoxi infe-
rior o alcoilendioxi inferior;

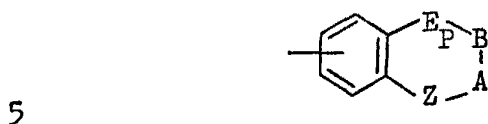
15 Ar es un radical cíclico de carácter aromático homo-
cíclico o heterocíclico seleccionado entre el grupo constitui-
do por:

a) un radical fenilo de fórmula general



en donde D es un halógeno, un radical alcoilo inferior, un
radical alquenil inferior, un radical alqueniloxi, un radical
alquiniloxi inferior, un radical alcoiltio inferior, un car-
boxil, un radical alcocarbonil inferior, un radical nitro,
25 amino, (alcoil inferior amino), di(alcoil inferior) amino,
acil inferior amino, sulfamido, alcoil inferior amino sulfo-
nil, di(alcoil inferior amino) sulfonil, alcoilsulfonil in-
ferior, amino carbonil, ciano, trifluormetil y alcoilendioxi,
30

- 1 y m es un número entero que varia de 0 a 5,
 b) un radical bicíclico de fórmula general



en donde

- Z y A forman juntos un radical etilideno, B y E forman juntos un radical etilideno y p es igual a 1,

10 - Z es un radical imino - NH -, A y B forman juntos un radical etileno o etilideno,

E es un radical metileno y p es un número entero que varia de 0 a 2,

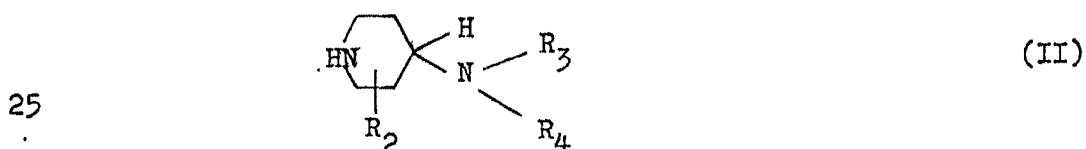
15 - Z es un átomo de azufre, A y B forman juntos un radical etileno o etilideno, E es un radical metileno y p es un número entero que varia de 1 a 3;

X es un radical bivalente seleccionado entre el grupo constituido por $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\underset{\text{R}}{\text{CH}}-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\underset{\text{R}}{\text{CH}}-$, $-\underset{\text{R}}{\text{CH}}-\underset{\text{R}}{\text{CH}}-$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ y $-\underset{\text{R}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

en donde R representa un radical alcoilo inferior y

20 n representa un número entero igual a 1 o 2,

caracterizado porque se hace reaccionar una 4-aminopiperidina de fórmula general II



en donde la definición de los substituyentes R_2 , R_3 y R_4 sigue siendo la proporcionada anteriormente, con un éster ariloxi-alcoilo de fórmula general III:

30
$$\text{Ar} - \text{O} - (\text{X})_n - \text{Y} \quad \text{III}$$

1 en donde Ar, X y n tienen el significado dado anteriormente
e Y es un átomo de halógeno o el radical acilo de un ácido
alcoil - o arilsulfónico para obtener un compuesto de fórmula
5 la general I que se puede, llegado el caso, salificar por
adición de un ácido mineral u orgánico o escindir en sus isó-
meros ópticos o en sus diastereo isómeros con ayuda de méto-
dos físicos o químicos.

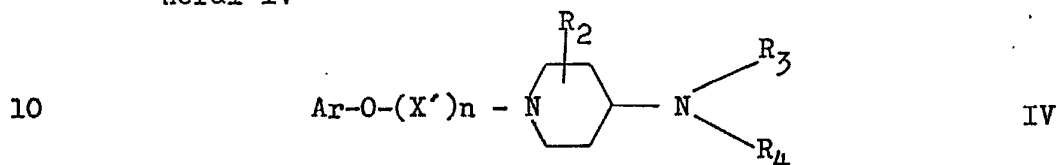
De acuerdo con un modo de realización preferido, el
procedimiento del invento se lleva a cabo en un disolvente
10 inerte en presencia o en ausencia de un agente básico. El di-
solvente es preferentemente un disolvente polar como la di-
metilformamida, la dimetilacetamida, el dimetilsulfóxido, la
hexametilfosforamida o el acetonitrilo. Igualmente, se puede
utilizar un disolvente halogenado como el cloruro de metile-
15 no o el dicloroetano; un disolvente hidrocarbonado aromático
como el benceno o el tolueno o un cicloalcano como el ciclo-
hexano.

Los ésteres de fórmula general II son preferentemen-
te los que se derivan de un ácido fácilmente escindible como
20 por ejemplo el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfóni-
co, el ácido bencenosulfónico o el ácido p-toluensulfónico.
Además, se puede utilizar un halogenuro como un cloruro o un
bromuro. En el caso en que se utilice un bromuro puede ser
preferible realizar la condensación en presencia de un yoduro
25 de metal alcalino y de una dialcoilcetona como por ejemplo
la acetona o la metilisobutilcetona.

El agente básico puede ser una trialcoilamina como
la trietilamina, o una dialcollarilamina como la dimetilani-
lina, o una base pirídica como la piridina, la colidina, la
30 lutidina o la 4-dimetilaminopiridina.

1 El agente básico puede ser igualmente un exceso de la amino-
piridina de fórmula general III o el disolvente de la reacción
cuando éste es básico como por ejemplo la dimetilformamida o
una fosforamida.

5 La invención se refiere también a un procedimiento
de obtención de los compuestos de fórmula general I caracte-
rizado porque se somete un compuesto oxigenado de fórmula ge-
neral IV

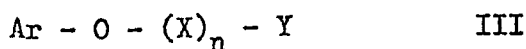


15 en donde Ar, n, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado dado ante-
riormente y X' es un radical oxigenado seleccionado entre el
grupo constituido por los compuestos de fórmula (CHOH-CH_R), -
CH-CHOH, CH-CO-, -CH₂-CO-, -CO-CH₂-CO-CH_R-, CHOH-CH₂ y -CH₂-
CHOH-

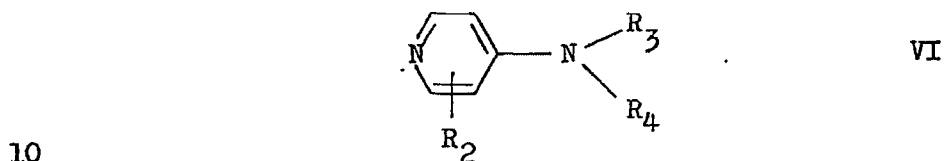
20 en donde R representa un radical alcoilo inferior, en la ac-
ción de un agente reductor para obtener un compuesto de fór-
mula general I que se puede, llegado el caso, salificar me-
diante adición de un ácido mineral u orgánico, o escindirse
en sus isómeros ópticos o en sus diastereoisómeros. De un
modo preferido el agente reductor es hidrógeno en presencia
de un catalizador a base de un metal de la familia del plati-
25 no. Igualmente, puede ser un metal como el hierro, zinc, o
estaño en presencia de un ácido. Igualmente, se puede utilizar
en el caso de un compuesto carbonilado, hidrazina como agen-
te reductor en presencia de hidróxido potásico.

30 La invención comprende también un procedimiento de
preparación de los compuestos de fórmula general I caracte-

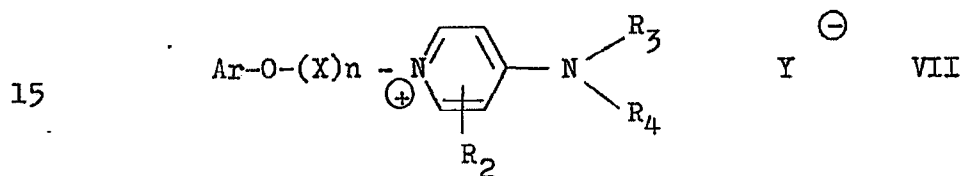
1 zado porque se condensa un éster ariloxialcoilo de fórmula general III



5 en donde los sustituyentes Ar, X, Y y n mantienen los significados anteriormente citados,
con una 4-aminopiridina de fórmula general VI



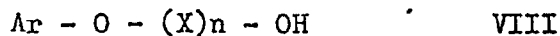
en donde R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado dado anteriormente para formar una sal de piridinio de fórmula general VII



que se reduce en la aminopiperidina de fórmula general I por hidrogenación catalítica o por medio de un hidruro mixto de metal alcalino.

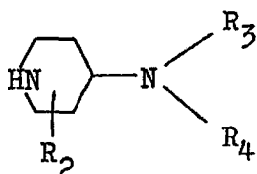
20 En este procedimiento la reducción se realiza preferentemente con ayuda de un borohidruro de metal alcalino o de un aluminohidruro de metal alcalino.

25 La invención comprende también un procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula general I caracterizado porque se condensa un ariloxialcanol de fórmula general VIII



30 en donde los sustituyentes Ar, X y n mantienen los significados dados anteriormente con una 4-aminopiperidina de fórmula general II

1



II

5

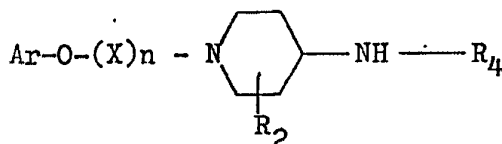
en donde R₂, R₃ y R₄ tienen el significado dado anteriormente, en presencia de un catalizador de hidrogenación para obtener el compuesto de fórmula general I deseado.

10

De un modo preferido el catalizador de hidrogenación es el Niquel de Raney, particularmente el Niquel de Raney WR.

La invención comprende además un procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula general I caracterizado porque se somete una ariloxialcoilpiperidina de fórmula general V

15



V

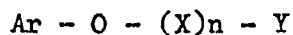
20

a la acción de un agente de acilación que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, para obtener el compuesto de fórmula general I deseado.

25

El agente de acilación es preferentemente un halogenuro de ácido carboxílico como el cloruro de ácido o el ácido alcoilcarboxílico en presencia de un agente deshidratante como un dicicloalcoil o una dialcoilcarbodiimida.

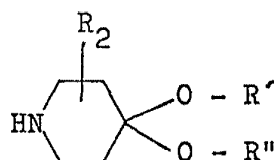
Los compuestos de fórmula general V se obtienen por un procedimiento que consiste en condensar un éster ariloxialcoilo de fórmula general III



30

con una piperidona bloqueada de fórmula general (XII)

1

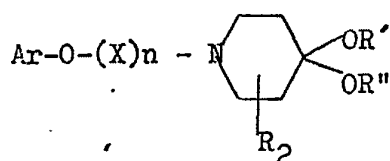


XII

5

en donde R' y R'' son radicales alcoilo inferiores o R' y R'' forman juntos un radical alcoileno de 2 o 3 átomos de carbono, para formar una ariloxialcoilpiperidina de fórmula general XIII

10

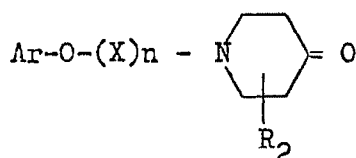


XIII

15

en donde la definición de los substituyentes permanece inalterada, que se somete a una hidrólisis o a un intercambio de función para obtener la 4-piperidona correspondiente que responde a la fórmula general XIV

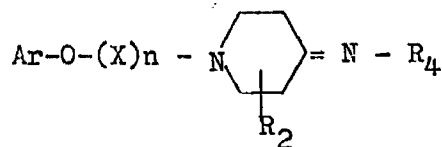
20



XIV

se condensa ésta con una amina aromática de fórmula R₄ - NH₂ para obtener la imina de fórmula general XV

25



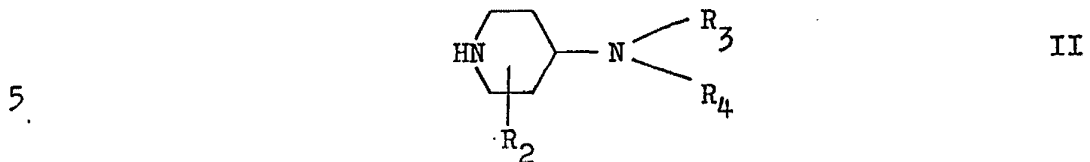
XV

se reduce ésta por acción de un hidruro mixto de metal alcalino para formar el compuesto de fórmula V deseado.

30

La invención también se refiere a la obtención de los compuestos de fórmula general I por un procedimiento que

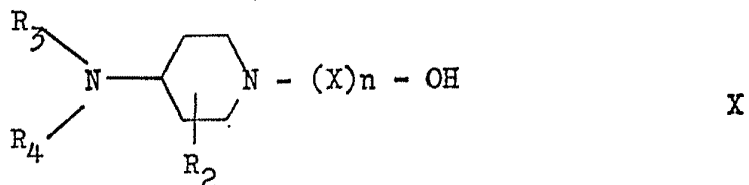
1 se caracteriza porque se hace reaccionar una 4-aminopiperidina de fórmula general II



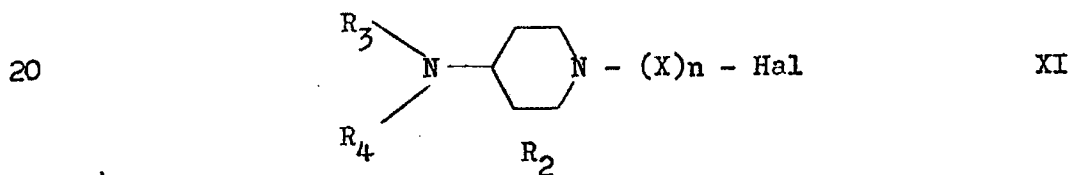
con un derivado alcohólico bifuncional de fórmula general IX



10 en donde X, Y y n tienen el significado dado anteriormente para formar un 4-aminopiperidinoalcohol de fórmula general X



15 en donde los sustituyentes X, R₂, R₃, R₄ y n mantienen los significados dados anteriormente, se somete éste a la acción de un agente de halogenación para formar un halogenuro de fórmula general XI



en donde Hal representa un átomo de halógeno, y se hace reaccionar éste con un fenol de fórmula general XII



para formar el compuesto de fórmula general I deseado.

En éste procedimiento el agente de halogenación es preferentemente un derivado halogenado de oxiácido como por ejemplo el tribromuro de fósforo, el oxiclorigo de fósforo, el cloruro de sulfurilo, el cloruro de tionilo; un halogenuro

30

1 de arilsulfonilo como el cloruro de tosilo o un halogenuro metálico como el cloruro de vanadio.

Por lo que a la invención se refiere, el término "Alcoilo inferior" designa una cadena carbonada recta o rami-
5 ficada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente substituida por un hidroxilo, un aciloxi, un alcoxi, o un dialcoilamino como por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, neo-pentilo, terbutilo, n-hexilo, β -hidroxietilo y dietilaminoetilo.

10 El término halógeno designa preferentemente un flúor o un cloro. Igualmente puede designar el yodo o el bromo.

El término "alquenilo inferior" designa un radical etilénico que comprende uno o varios enlaces dobles que tienen de 2 a 10 átomos de carbono de cadena recta o ramificada como
15 por ejemplo etileno, metileno, isopentenilo, dimetilalilo, butenilo, trialilmetilo, y pentadienilo.

El término "alquinilo inferior" designa una cadena hidrocarbonada que comprende un triple enlace y que tiene de 2 a 6 átomos de carbono como por ejemplo etinilo, 2-propinilo,
20 1-propinilo o 1-metil-2-butinilo.

El resto acilo es preferentemente el del derivado de un ácido orgánico inferior como por ejemplo el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido di-n-propilacético, el ácido isovalérico, el ácido caproico, el
25 ácido dietilaminoacético, el ácido pimélico, el ácido succínico, el ácido β -etoxietoxiacético.

La molécula puede comprender uno o varios centros de asimetría cuando el substituyente X lleva una o dos cadenas alcoilo. Los compuestos pueden escindirse en sus isómeros ópticos y los compuestos pueden presentarse en forma ra-
30

1 cémica u ópticamente activa.

Además, cuando el sustituyente R_2 es un radical alcoilo inferior, existe un nuevo centro de asimetría y tales compuestos pueden escindirse. Por último, el carbono en la
5 posición 4 de la piperidina es asimétrico y los diastereoisómeros pueden separarse por medio de métodos físicos o químicos.

Los compuestos de fórmula general que comprenden como mínimo un átomo de carbono asimétrico pueden escindirse
10 por salificación con ayuda de un ácido ópticamente activo, como por ejemplo el ácido d-tárrico, el ácido l-cetogulónico, el ácido ascórbico, el ácido l-mentoxiacético, el ácido abiético, el ácido NN-dimetil-d-tartrámico, el ácido d-camfosulfónico, el ácido l-glucosafosfórico o el ácido l,6-glucosadifosfórico.
15

La presente invención abarca también las sales de adición de los compuestos de fórmula general I con un ácido mineral u orgánico; los ácidos minerales u orgánicos son preferentemente ácidos utilizables terapéuticamente tales
20 como los ácidos halohídricos, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico; el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido maléico, el ácido fumárico, el ácido metanosulfónico, el ácido isetiónico, el ácido 5-pirrolidonacarboxílico, el ácido isonicotínico, o el ácido l-glucosafosfórico.

25 Los compuestos de fórmula general I así como sus sales tienen unas propiedades farmacológicas interesantes. Los compuestos manifiestan en particular unas propiedades anti-hipertensoras. Estas propiedades las diferencian de las propiedades de las 4-aminopiperidinas anteriormente descritas,
30 particularmente en las BSM 2429 M, 2430 M y 2431 M, que se

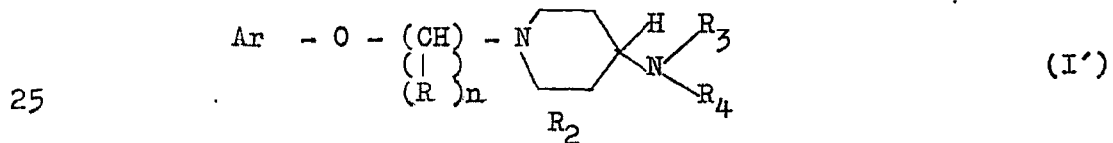
1 presentan como poseedoras de potentes propiedades neurolé-
 ticas y analgésicas. Los compuestos de fórmula general I
 están desprovistos prácticamente de efecto analgésico. Por
 consiguiente, los compuestos pueden encontrar un uso en la
5 terapéutica humana o veterinaria como medicamento de la hiper-
 tensión sin riesgo de efectos secundarios molestos.

 Con miras a la administración terapéutica, los com-
 puestos de fórmula general I se presentan en forma de com-
 posiciones farmacéuticas que forman otro aspecto del invento.

10 Las composiciones farmacéuticas comprendén por lo
 menos un compuesto de fórmula general I o una de sus sales
 en asociación con un excipiente inerte no tóxico farmacéuti-
 camente aceptable.

 Entre las composiciones farmacéuticas se citarán
15 aquellas que son adecuadas para la administración por vía
 bucal, parenteral sublingual o rectal y particularmente las
 ampollas, los frascos, los frascos de dosis múltiples, las
 jeringas auto-inyectables, los comprimidos revestidos o no,
 las píldoras, los polvos, los granulados, los jarabes, los
20 comprimidos sublinguales y los supositorios.

 Entre los compuestos de fórmula general I se pueden
 citar más particularmente los compuestos de fórmula general
 (I')



 en donde R es un hidrógeno o un radical alcoilo inferior;

 n es un número entero que varia de 2 a 4;

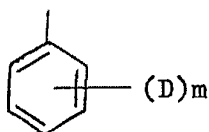
30 R₃ es un radical acilo derivado de un ácido alcoil-

1 carboxílico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, R_2 tiene el significado dado anteriormente;

R_4 es un radical fenilo;

5 Ar es un radical cíclico seleccionado entre el grupo constituido por:

- a) un radical fenilo de fórmula general



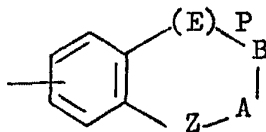
10

en donde D es un halógeno, un radical alcoil inferior, un alquenciloxi inferior, un alquenciloxi inferior, un alcoiltio inferior, un carboxilo, un alcoxi carbonilo inferior, un radical nitro, amino, alcoilamino inferior, di(alcoil inferior) amino, acilamino inferior, sulfamido, (alcoil inferior amino) sulfonilo, di(alcoil inferior) aminosulfonilo, alcoilsulfonilo inferior, aminocarbonilo, ciano, o trifluormetilo, m es un número entero que varia de 0 a 5

15

- b) un radical homo- o heterobicíclico de fórmula general

20



25

en donde ① Z y A forman juntos un radical etilideno, B y E forman juntos un radical etilideno y p es igual a 1,

② Z es un radical imino, A y B forman juntos un radical etilideno, E es un radical metileno y p es un número entero que varia de 0 a 2 o,

30

③ Z es un átomo de azúfre, A y B forman juntos un radical etileno o etilideno, E es un radical metileno y p es

1 un número entero que varia de 0 a 3;

y principalmente los compuestos designados a continuación:

-N-[(2,6-diclorofenoxi)etil]₄-(N'-fenil N'-propio
nilamino)piperidina.

5 -N-[(2,6-dimetoxifenoxi)etil]₄-(4'-fenil-N'-propio
nilamino)piperidina.

-N-[(2,6-dimetilfenoxi)etil]₄-(N'-fenil-N'-propio
nilamino)piperidina.

10 -N-[1(2,6-dimetilfenoxi)propil]₄-(N'-fenil-N'-pro
pionilamino)piperidina.

-N-(α -naftoxi etil) 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)
piperidina.

-N-[2-(2,6-dimetilfenoxi)propil]₄-(N'-fenil-N'-
propionilamino)piperidina.

15 -N-[(8-tiacromaniloxi)etil]₄-(N'-fenil-N'-propio
nilamino)piperidina.

-N-[(2,6-dimetilfenoxi)etil]₄-(N'-fenil-N'-propil
acetilamino)piperidina.

20 - cis dl N-[(2,6-dimetilfenoxi)etil]₃-metil-4-(N'-
fenil N'-propionilamino)piperidina.

Los compuestos de partida que respondena la fórmula
general III o a la fórmula general VIII se describen en la
literatura y particularmente en la patente americana 3.131.218
y en la publicación J. Med. Chem. 6 (1963) 63 - las 4-amino-
25 piperidinas de fórmula general II o de fórmula general V se
obtienen por los procedimientos descritos en la literatura
y particularmente por el procedimiento descrito en la paten-
te alemana 1.470.357.

30 Las formas farmacéuticas que constituyen uno de los
objetos de la presente invención se obtienen por los procedi-

1 mientos habituales de la farmacotecnia. Los excipientes uti-
lizados pueden ser el agua o las soluciones salinas esteriles
para las formas inyectables, el talco, el carbonato cálcico,
la lactosa, el fosfato magnésico, el estearato magnésico, la
5 caseína formolada para los comprimidos o las píldoras; la
manteca de cacao o los estearatos de polietilenglicol para
los supositorios; el jarabe de azúcar, el jarabe de goma o
la glicerina para las formas líquidas bebibles.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero
10 en modo alguno la limitan:

EJEMPLO I

N-[(2,6-diclorofenoxi)etil] 4-(N'-fenil-N'-propio-
nilamino)piperidina.

Etapa A

15 Bromuro de 2,6-diclorofenoxietilo

Se disuelven 7,5 g de diclorofenol en 600 ml de etanol y se
añade a esta solución 10,4 g de sodio y a continuación 250 ml
de etanol manteniendo la temperatura aproximadamente a 15°.
A la solución etanólica se añaden progresivamente 187 g de
20 dibromoetano y la mezcla reaccional se calienta a reflujo du-
rante 7 horas. Después de retornar a la temperatura ambiente,
el disolvente se evapora parcialmente bajo presión reducida.
Se obtiene de éste modo un aceite espeso que se suspende en
agua y se agota a continuación con éter. Las fases etéreas
25 se separan, se lavan, en varias tomas con una solución dilui-
da de hidróxido de sodio y después con agua hasta neutralidad
de las aguas de lavado. La solución etérea se seca entonces,
se filtra y evapora a sequedad. El residuo líquido que pesa
100,8 g se purifica por destilación fraccionada. Se recogen
30 así 74,9 g de bromuro de 2,6-diclorofenoxietilo (Eb_{0,05} = 98 -

1 100°) o sea un rendimiento del 62% de la teoría. El producto es comparable al que se describe en la patente de los Estados Unidos 3.209.023 con un punto de ebullición de 157-160° bajo 11 mm.

5 Etapa B

N-(2,6-diclorofenoxy)etil-4-(N'-fenil-N'-propionilamino) piperidina.

Se suspenden 8,2 g de 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina en 50 ml de metilisobutilcetona. Se añaden 11,2 g de carbonato sódico y algunos miligramos de yoduro potásico y luego 9,45 g de bromuro 2,6-diclorofenoxyetilo. La mezcla se lleva a reflujo del disolvente durante 27 horas y luego se enfria a temperatura ambiente. Se filtra el producto insoluble y el filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida.

10 De este modo, se recogen 14,2 g de N-(2,6-diclorofenoxy)etil-4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina en forma de un aceite que se cristaliza rápidamente. El producto bruto se purifica por recristalización del ciclohexano mediante calor y frío. Después de una hora de reposo en la nevera se separan los cristales por filtración, se escurren, se lavan con ciclohexano frío y se secan a 60°. De este modo se obtienen 11,8 g de producto puro que funde a 103°. El rendimiento es del 80% de la teoría.

20 La N-(2,6-diclorofenoxy)etil-4-(N'-fenil-N'-propionilamino) piperidina es soluble en una solución acuosa de ácido metanosulfúrico. Después de evaporación del disolvente se recoge el metanosulfonato.

EJEMPLO II

30 N-(2,6-dimetilfenoxi)etil-4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina.

1 Etapa A

Bromuro de (2,6-dimetilfenoxi)etilo.

Utilizando el modo operatorio del ejemplo I, etapa A, partiendo
de 53 g de 2,6-dimetilfenol, se obtienen 13,4 g de bromuro de
5 (2,6-dimetilfenoxi)etilo en forma de un líquido que destila
a 135-138° bajo 20 mm Hg.

Etapa B

N- \sphericalangle (2,6-dimetilfenoxi)etil_74-(N'-fenil-N'-propionilamino)
piperidina.

10 Utilizando el modo operatorio descrito en el ejemplo I, etapa
B, partiendo de 12,7 g de bromuro de (2,6-dimetilfenoxi)etilo
y de 12,8 g de 4-(N-fenil N-propionilamino)piperidina, se ob-
tienen 16,1 g de N-(2,6-dimetilfenoxi)etilo 4-(N'-fenil-N'-
propionilamino)piperidina F = 82° (hexano). La mezcla con la
15 4-(N-fenil-N-propionilamino)piperidina baja el punto de fusión.

EJEMPLO III

N- \sphericalangle (2,6-dimetoxifenoxi)etil_74-(N'-fenil-N'-propionilamino)
piperidina.

Etapa A

20 Bromuro de (2,6-dimetoxifenoxi)etilo.

Operando de acuerdo con el modo operatorio del ejemplo I, eta-
pa A, partiendo de 33,5 g de éter 2,6-dimetilico del pirogalol,
se obtienen 121g de bromuro de (2,6-dimetoxifenoxi)etilo en
forma de un líquido Eb_{0,04} = 128 - 131. Este producto ha sido
25 ya descrito por Drain J. Med. Chem. 6 (1963) 63 con un punto
de ebullición de 92° bajo una presión de 0,04 mm.

Etapa B

N- \sphericalangle (2,6-dimetoxifenoxi)etil_74-(N'-fenil-N'-propionilamino)
piperidina.

30 Operando como en el ejemplo I etapa B, partiendo de 12,1 g de

1 bromuro de (2,6-dimetoxifenoxi)etilo y de 10,7 g de 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina se obtienen 15 g de N-[(2,6-dimetoxifenoxi)etil] 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina F = 71 - 72° (ciclohexano).

5 EJEMPLO IV

N-[(2,6-dimetilfenoxi)propil] 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina.

Etapa A

10 Utilizando el modo operatorio del ejemplo I, etapa A, partiendo de 48,8 g de 2,6-dimetilfenol y de 100,95 g de 1,3-dibromopropano, se obtienen 24,7 g de bromuro de (2,6-dimetilfenoxi)propilo $Eb_{0,05} = 94 - 99^\circ$.

Etapa B

15 Utilizando el modo operatorio del ejemplo I, etapa B, partiendo de 14,7 g de 4-(N-fenil-N-propionilamino)piperidina y de 15,51 g de bromuro de (2,6-dimetilfenoxi)propilo, se obtienen 27 g de N-[(2,6-dimetilfenoxi)propil] 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina en forma decristales incoloros insolubles en los disolventes usuales.

20 El producto se purifica por conversión en clorhidrato y luego se vuelve a la base por alcalinización. Después de separación y secado se recogen 17,3 g de base. Una nueva recristalización del hexano por calor y frío proporciona una primera tanda que pesa 11,6 g o sea un rendimiento del 45% de la teoría. PF = 80 - 82°.

25

EJEMPLO V

N-[(3-trifluorometilfenoxi)etil] 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina.

Etapa A

30 Operando de acuerdo con el modo operatorio del ejem-

1 plo I etapa A partiendo de 69 g de 3-trifluormetilfenol, se
obtienen 65 g de bromuro de (3-trifluormetilfenoxi) etilo.
Después de purificación por destilación fraccionada se obtie-
ne una fracción pura que destila a 122-126° a una presión de
5 10 mm Hg (rendimiento 26%).

Etapa B

Operando de acuerdo con el modo operatorio del ejem-
plo I, etapa B, partiendo de 9,85 g de bromuro de (3-trifluor-
metilfenoxi) etilo, se obtienen después de calentamiento du-
rante 24 horas a reflujo 16 g de N-[(3-trifluormetilfenoxi-
10 etil] 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina bruta. El pro-
ducto se transforma en metanosulfonato que funde a 140 y lue-
go a 190° aproximadamente.

El metanosulfonato puede a continuación convertirse
15 de nuevo en base libre por adición de una solución de sosa.

Se transforma la N-[(3-trifluormetilfenoxietil] 4-
(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina en clorhidrato median-
te adición de la cantidad estequiométrica de ácido clorhídri-
co a una solución de 7 g de esta base en etanol. El clorhidra-
to de N-[(3-trifluormetilfenoxi) etil] 4-N'-fenil-N'-propio
20 nilamino) piperidina es muy soluble en agua.

EJEMPLO VI

N-fenoxietil-4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidi-
na.

25 Durante 24 horas se calienta a reflujo del disolven-
te una solución de 19,9 g de cloruro de fenoxietilo en la di-
metilformamida y 14,7 g de 4-(N-fenil-N-propionilamino)pipe-
ridina. Después de enfriamiento y dilución en agua de la mez-
cla reaccional se separan 22 g de producto bruto. Este se
30 purifica por recristalización del diclohexano y proporciona

1 una primera tanda que pesa 13,5 g. La N-fenoxietil-4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina funde a 100-102°.

Por disolución en una solución de ácido clorhídrico y evaporación a sequedad bajo presión reducida se obtiene el clorhidrato de N-fenoxietil-4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina soluble en agua.

EJEMPLO VII

N - (2-cianofenoxi)etil-4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina.

10 Etapa A

Utilizando el modo operatorio del ejemplo I, etapa A, partiendo de 25,8 g de O-cianofenol, se obtienen después de las purificaciones usuales 16,7 g de bromuro de (2-cianofenoxi)etilo que destila a 128-130° bajo una presión de 0,03 mm. El rendimiento es del 33% de la teoría.

15 Etapa B

Utilizando el modo operatorio del ejemplo I etapa B partiendo de 13,5 g de 4-(N-fenil-N-propionilamino)piperidina y de 13 g de bromuro de (2-cianofenoxi)etilo se obtienen 18,9 g de N-[(2-cianofenoxi)etil] 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina en forma de cristales incoloros que funden a 90° (acetato de isopropilo) rendimiento = 66,5%.

20 N-(2-metilfenosietil)-4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina.

EJEMPLO VIII

25 Etapa A

De acuerdo con el modo operatorio del Ejemplo I etapa A se obtienen partiendo de 47 g de O-cresol y de 187 g de dibromoetano, 27 g de bromuro de (2-metilfenoxi) etilo bruto que se purifica por destilación fraccionada. El producto puro se destila a 132-134° bajo una presión de 20 mm Hg.

30

1

Etapa B

Partiendo de 14 g de 4-(N-fenil-N-propionilamino) piperidina y de 13,3 g de bromuro de (2-metilfenoxi)etilo se obtienen 22,6 g de N-(2-metilfenoxietil)-4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina.

5

El producto se purifica por conversión en clorhidrato después de volver a la base. Después de recristalización del hexano se obtienen 14,3 g de N-(2-metilfenoxietil)-4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina que funde a 66°.

10

EJEMPLO IX

N-(2-alilfenoxietil)-4-(N'-fenil-N'-propionilamino) piperidina.

Etapa A

15

Partiendo de 43,5 g de o-alilfenol y de 140 g de dibromoetano, se obtienen 35 g de bromuro de (2-alilfenoxi)etilo bruto que se purifica por destilación fraccionada. Rendimiento 14 g de producto puro Eb 18 - 20 = 150 - 154°.

Etapa B

20

Partiendo de 14 g de bromuro de (2-alilfenoxi)etilo se obtienen 22 g de N-(2-alilfenoxietil) 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina. El producto funde a 66-68° después de la recristalización del ciclohexano (rendimiento 62%).

EJEMPLO X

25

Utilizando el mismo modo operatorio se obtienen los compuestos siguientes:

COMPUESTOS DE FORMULA II

Bromuro de α -naftoxietilo

COMPUESTOS DE FORMULA I

N-(α -naftoxietil)

4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina.

30

F = 110 - 112° (ciclohexano)

	<u>COMPUESTOS DE FORMULA II</u>	<u>COMPUESTOS DE FORMULA I</u>
1	Bromuro de p-fluorfenoxi- etilo.	N-(p-fluorfenoxi)etil 4-(N'-fenil-N'-propionilamino) piperidina. F = 93 ÷ 94° C.
5	Bromuro de 2-(2,6-dimetil- fenoxi)propilo.	N-[2-(2,6-dimetilfenoxi)propil]-4- (N'-fenil-N'-propionilamino)pi- peridina F = 78° C.
10	Bromuro de (4-acetamido- fenoxi)etilo	N-(4-acetamidofenoxietil)-4-(N'- fenil-N'-propionilamino)piperidina. F = 78° C.
	Bromuro de (8-tiacromanil- oxi)etilo	N-(8-tiacromaniloxietil) 4-(N'-fe- nil-N'-propionilamino) piperidi- na aislada en forma de oxalato ácido F = 182 - 184° C.
15	Bromuro de (2,5-dimetil- fenoxietilo).	N-[2,5-dimetilfenoxietilo]-4- (N'-fenil-N'-propionilamino)pipe- ridina F(metanosulfonato) = 210° C.
20	Bromuro de (3,4-metilendioxi- fenoxi)etilo.	N-[3,4-metilendioxifenoxi]-4- etil]-4-(N'-fenil-N'-propionilami- no)piperidina F = 82° C.
25	Bromuro de (2,3,6-trimetilfenoxi) etilo.	N-[2,3,6-trimetilfenoxietil]- 4-(N'-fenil-N'-propionilamino) piperidina F = 76-78° C.
30	Cloruro de (pentafluorfe- noxi)etilo	N-pentafluorfenoxietil-4-(N'-fe- nil-N'-propionilamino)piperidina F = 65° C.

	<u>COMPUESTOS DE FORMULA II</u>	<u>COMPUESTOS DE FORMULA I</u>
1	Cloruro de (p-toliloxi) etilo	N-(p-toliloxietil) 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina F = 93°C.
5	Cloruro de (m-toliloxi) etilo	N-(m-toliloxietil) 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina F = 66-68°C.
10	Cloruro de (2,5-dimetilfenoxietilo)	N-(2,5-dimetilfenoxi) etil-4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina.

Igualmente se ha preparado según el procedimiento del Ejemplo I

- La N- \int (2,6-di-isopropilfenoxi)etil \int 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina F = 73° (éter de petróleo).
- 15 - La N- \int (2,6-di-sec-butilfenoxi)etil \int 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina cuyo clorhidrato funde a 120° (agua).
- La N- \int (2,4,6-trimetilfenoxi)etil \int 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina F = 84° (éter de petróleo).
- La N- \int (O-aliloxifenoxi)etil \int 4-(N'-fenil-N'-propionilamino) piperidina cuyo oxalato ácido funde a 148-150°.
- 20 - La N- \int (2,6-dietilfenoxi)etil \int 4-(N'-fenil-N'-propionilamino) piperidina cuyo metanosulfonato funde a 180°.
- La N- \int (2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)etil \int 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina F = 120° (ciclohexano).
- 25 - La N- \int (2-metil-6-alilfenoxi)etil \int 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina F = 50 - 52°.
- La N- \int (2-isopropil-5-metil-6-metoxicarbonilfenoxi)etil \int 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina F = 100-102° (ciclohexano).

30 También se ha preparado a partir del bromuro de (2,

1 6-dimetilfenoxi)etilo y de 4-(N'-fenil-N'-acetilamino)piperidina, la N-(2,6-dimetilfenoxi)etil 4-(N'-fenil-N'-acetilamino) piperidina F = 134° (ciclohexano).

EJEMPLO XI

5 N-(2,6-dimetil-4-aminofenoxi) etil 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina.

Este compuesto se obtiene por hidrogenación catalítica en presencia de platino, o de paladio de la N-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)etil 4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina obtenida en el Ejemplo X.

El derivado aminado se aísla en forma de diclorhidrato que funde a 206-210°.

EJEMPLO XII

15 4-(2,6-dimetilfenoxi)etil 4-(N'-fenil-N'-dipropilacetilamino)piperidina.

Etapa A

En un matraz de tres aberturas se introducen sucesivamente 79 g de bromuro de 2,6-dimetilfenoxietilo, 49,5 g de 4,4-etilendioxipiperidina, 110 g de carbonato de sodio y 1950 ml de metilisobutilcetona. La mezcla se lleva a reflujo durante 24 horas y luego se separa el precipitado por filtración, se escurre, se aclara con algunos ml de metilisobutilcetona. Se juntan las soluciones orgánicas y se evaporan a vacío.

25 Se obtienen de éste modo 111,8 g de N-(2,6-dimetilfenoxietil) 4,4-etilendioxipiperidina que se purifica por destilación fraccionada. Se obtienen 91,8 g de una fracción que destila a 180° bajo una presión de 0,1 mm o sea el 91% de rendimiento.

Etapa B

30 Se ponen los 91,8 g de N-(2,6-dimetilfenoxietil) 4,4-

1 2-etilendioxipiperidina obtenidos en la Etapa A en suspensión
en 630 ml de ácido clorhídrico 4 N. Se lleva a reflujo duran
te 2 horas. Después de volver a la temperatura ambiente, se
5 agota la mezcla reaccional en dos tomas con éter. Las solu-
ciones acuosas se decantan, alcalinizan abiertamente por adi-
ción de potasa y luego se agotan con éter. Las soluciones
etéreas se secan, se filtran y evaporan a sequedad. De este
modo se obtienen 79 g de N-(2,6-dimetilfenoxietil)4-oxopipe-
ridina bruta que por destilación fraccionada proporciona 69,8
10 g de una fracción pura Eb 140 bajo una presión de 0,05 mm.
El rendimiento es pues del 90%.

Etapa C

En un matraz de tres aberturas se disuelven 10,6 g
de N-(2,6-dimetilfenoxietil) 4-oxopiperidina en 70 ml de to-
15 lueno y algunos mg de ácido p-toluensulfónico bajo atmósfera
de gas inerte. A esta solución se añaden 5,6 g de anilina y
se lleva a reflujo del disolvente durante 4 horas manteniend-
do el barboteo de gas inerte.

Se deja que vuelva a la temperatura ambiente y el
20 disolvente se evapora a sequedad. El residuo que pesa 16,1 g
está constituido esencialmente por la N-(2,6-dimetilfenoxietil)
4-feniliminopiperidina. El producto se utiliza tal cual para
la etapa siguiente.

Etapa D

25 Se disuelven 16,1 g de N-(2,6-dimetilfenoxietil) 4-
feniliminopiperidina en 140 ml de metanol y se añade a la so-
lución 4,4 g de borohidruro de sodio. Se calienta progresi-
vamente a reflujo y luego al cabo de 4 horas de reflujo se
deja que vuelva a la temperatura ambiente. Se mantiene bajo
30 agitación durante 4 horas más y luego se evapora el metanol.

- 1 El residuo cristalino se toma de nuevo mediante una solución de ácido clorhídrico 4 N. El clorhidrato se filtra, se aclara con agua ácida, con éter, y luego se seca con peso constante. Se obtienen de éste modo 9,1 g de clorhidrato de N-(2,6-dime-
- 5 tilfenoxietil)-4-fenilaminopiperidina o sea un rendimiento del 51%. A continuación, el clorhidrato se convierte en base por alcalinización de la solución acuosa. El producto aceitoso se cristaliza por empaste en hexano. Se filtran los cristales, se aclaran y luego se secan a vacío.
- 10 La N-(2,6-dimetilfenoxietil)-4-fenilaminopiperidina funde a 64°,

Etapa E

- En un matraz se introducen 8,1 g de N-(2,6-dimetilfenoxietil)4-fenilaminopiperidina y 20,25 g de anhídrido dipropilacético. La mezcla se lleva a 150° durante 8 horas y
- 15 luego se transvasa el líquido resultante a un aparato de destilación. Se elimina el exceso de anhídrido dipropilacético por destilación luego se toma de nuevo el residuo mediante 60 ml de benceno. Se agita la solución bencénica, con 50 ml
- 20 de sosa 2 N. La fase acuosa se decanta. La fase bencénica se lava con agua, se seca, se filtra y evapora a sequedad.

- Se obtiene así un residuo seco que pesa 14,6 g que se toma de nuevo con éter; el insoluble se filtra y la solución etérea se evapora a sequedad. El residuo que pesa 6,7 g
- 25 se disuelve en 50 ml de isopropanol. Se añade una solución de 1,40 g de ácido oxálico en isopropanol. Se mezcla sin agitación magnética y se mantiene la agitación durante una hora. La mezcla cristalina se filtra entonces, se escurre y se seca. Se obtienen así 6,6 g de oxalato de N-(2,6-dimetilfenoxietil)
- 30 4-(N'-fenil-N'-dipropilacetilamino)piperidina - F = 203°.

1 EJEMPLO XIII

Operando así como en el ejemplo XII, pero substituyendo en la etapa C la paratoluidina por la anilina, se obtiene la N-(2,6-dimetilfenoxietil)-4-(p-metilfenil)iminopiperidina.

5 Después de reducción mediante borohidruro sódico, se somete la N-(2,6-dimetilfenoxietil)4-(p-metilfenilamino)piperidina resultante a una acilación mediante anhídrido propiónico. Se obtiene así la N-(2,6-dimetilfenoxietil)4-(N'-p-metilfenil-N'-propionilamino)piperidina que se purifica mediante el paso por oxalato y luego conversión en base. Después de recristalización del pentano el producto puro funde a 91°.

10 Del mismo modo utilizando la paraanisidina, se obtiene la N-(2,6-dimetilfenoxietil)4-(N'-p-metoxifenil-N'-propionilamino)piperidina que funde a 65-66° (éter de petróleo).

15 Del mismo modo utilizando la 3,4-metilendioxianilina se obtiene finalmente la N-(2,6-dimetilfenoxietil)4-(N'-3,4-metilendioxifenil-N'-propionilamino)piperidina que se purifica en forma de oxalato ácido F = 216 - 218° (isopropanol).

20 Igualmente, utilizando la 3,4,5-trimetoxianilina, se obtiene finalmente la N-(2,6-dimetilfenoxietil)4-(N'-3,4,5,-trimetoxifenil-N'-propionilamino)piperidina que se purifica en forma de oxalato ácido F = 202°.

25 EJEMPLO XIV

Cis dl N-[(2,6-dimetilfenoxi)etil]3-metil-4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina.

Etapa A

30 Operando como en el ejemplo I etapa A, partiendo de 3,25 g de bromuro de 2,6-dimetilfenoxietilo y de 2,7 g de

1 cis dl 3-metil-4-fenilaminopiperidina se obtiene 4,9 g de N-[(2,6-dimetilfenoxi)etil] 3-metil-4-fenilaminopiperidina en forma cis, dl que se utiliza tal cual para la etapa siguiente.

5 Etapa B

Se disuelven 4,9 g de cis dl N-[(2,6-dimetilfenoxi)etil] 3-metil-4-fenilaminopiperidina en 20 ml de tolueno y luego se añaden 2,8 g de anhídrido propiónico y se lleva la mezcla a reflujo durante 15 horas.

10 A continuación se deja que vuelva a la temperatura ambiente, se diluye la mezcla reaccional mediante un poco de agua y luego, se alcaliniza con sosa 2 N, se separa la fase toluénica, se extrae la fase acuosa con tolueno, y luego se juntan las fases toluénicas, se lavan con agua, se secan, se filtran y evaporan a sequedad bajo vacío impulsado. Se obtienen así 5 g de cis dl N-(2,6-dimetilfenoxietil)3-metil-4-(N'-fenil-N'-propionilamino)piperidina que se recristaliza en pentano (rendimiento 3,74 g); el producto puro funde a 108-109°.

15 EJEMPLO XV

20 Estudio farmacológico de los compuestos de la invención:

a/ Determinación de la toxicidad aguda

25 La toxicidad aguda de los compuestos de fórmula general I se ha determinado con ratones de origen suizo que pesan 20 g aproximadamente por vía intraperitoneal. Los animales se han mantenido en observación durante 8 días y se efectuó el recuento de los muertos al cabo de éste plazo en cada lote. A continuación, se determina gráficamente la dosis letal (DL₅₀). Esta oscila según los compuestos entre 25 mg/kg y 200 mg/kg.

30 b/ Investigación de un efecto neurológico

1 En el ratón la primera dosis que produce efectos so
bre el sistema nervioso central se situa en 25 mg/kg por via
intraperitoneal. Con esta dosis la actividad motriz disminuye
un poco. Con la dosis de 50 mg/kg IP los ratones muestran un
5 paso inseguro o vacilante y algunas convulsiones.

 Por el contrario, en la rata se observa una disminu
ción de los reflejos y de la fuerza muscular. En el perro,
los síntomas son poco significativos.

c/ Investigación de un efecto analgésico

10 El efecto analgésico ha sido investigado por el mé-
todo de Haffner en la placa calentadora en el ratón.
El aumento del tiempo de reacción ha aumentado ligeramente,
pero no es proporcional a las dosis.

d/ Efecto hipotensor

15 Los productos de la invención se han administrado
a lotes de perros corrientes previamente anestesiados con
Nembutal en dosis crecientes por via intravenosa. Las dosis
experimentadas oscilan entre 1 mg/kg y 5 mg/kg. Se observa
según los productos una baja de la presión arterial media del
20 20 al 40% y una baja del ritmo cardiaco de 30 a 40%. La du-
ración de estos efectos es de 20 a 45 minutos.

 Los términos en que se ha redactado esta memoria de-
berán ser siempre tomados en sentido amplio, no limitativo.

NOTA DE REIVINDICACIONES

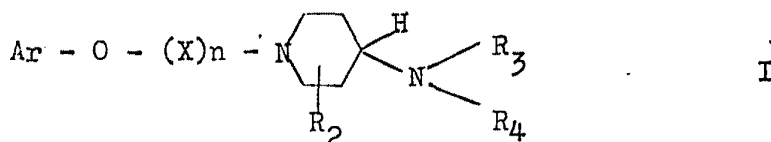
25 Se reivindica como de propia y nueva invención, a fa-
vor de Science Union et Cie., Société Française de Recherche
Medicale, con domicilio en 14, rue du Val d'Or, SURESNES
(Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

1

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de las ariloxialcoilpiperidinas, de fórmula general I

5



en donde R_2 es hidrógeno o un radical alcoilo inferior;

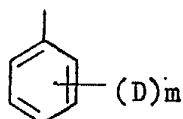
10 R_3 es un radical acilo derivado de un ácido orgánico alcoilcarboxílico de 1 a 10 átomos de carbono;

R_4 es un radical fenilo o fenil substituido por uno, dos o tres radicales halógeno, alcoilo inferior, alcoxi inferior o alcoilendioxo inferior;

15 Ar es un radical cíclico de carácter aromático homocíclico o heterocíclico seleccionado entre el grupo constituido por:

a) un radical fenilo de fórmula general

20



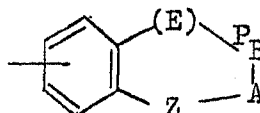
25

en donde D es un halógeno, un radical alcoilo inferior, un radical alquencil inferior, un radical alquenciloxi, un radical alquiloxi inferior, un radical alcoiltio inferior, un carboxilo, un radical alcoxycarbonilo inferior, un radical nitro, amino, (alcoil inferior amino), di-(alcoil inferior)amino, acil inferior amino, sulfamido, alcoil inferior amino sulfonil, di-(alcoil inferior amino) sulfonil, alcoil sulfonil inferior, amino carbonil, ciano, trifluormetil y alcoilendioxo y m es un número entero que varia de 0 a 5,

30

b) un radical bicíclico de fórmula general

1



5

en donde

-Z y A forman juntos un radical etilideno, B y E forman juntos un radical etilideno y p es igual a 1

-Z es un radical imino -NH-, A y B forman juntos un radical etileno o etilideno,

10

E es un radical metileno y p es un número entero que varia de 0 a 2,

-Z es un átomo de azúfre, A y B forman juntos un radical etileno o etilideno, E es un radical metileno y p es un número entero que varia de 1 a 3,

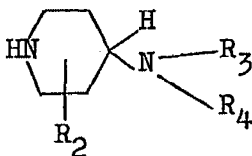
15

y X es un radical bivalente seleccionado entre el grupo constituido por $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\underset{\text{R}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\underset{\text{R}}{\text{CH}}-$, $\underset{\text{R}}{\text{CH}}-\underset{\text{R}}{\text{CH}}$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ y

$-\underset{\text{R}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ caracterizado porque se hace reaccionar una 4-amino-

20

nopiperidina de fórmula general II



25

en donde la definición de los sustituyentes R_2 , R_3 y R_4 sigue siendo la facilitada anteriormente, con un éster ariloxialcoholo de fórmula general III

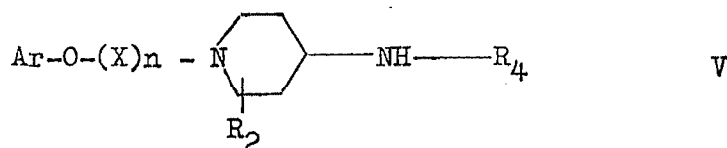


30

en donde Ar, X y n tienen el significado dado anteriormente, y Y es un átomo de halógeno o el radical acilo de un ácido alcohólico - o arilsulfónico, para obtener un compuesto de fórmula general I que se puede, llegando el caso, salificar por

adición de un ácido mineral u orgánico o escindirse en sus isómeros ópticos o sus diastereo isómeros con ayuda de métodos físicos o químicos.

2. Procedimiento de preparación de las ariloxialcoil-piperidinas, de fórmula general I, según la reivindicación anterior caracterizado porque se somete una ariloxialcoilpiperidina de fórmula general V



a la acción de un agente de acilación que tiene de 1 a 10 átomos de carbono para obtener el compuesto de fórmula general I deseado.

3. PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LAS ARILOXIALCOIL-PIPERIDINAS.

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de treinta y dos hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 15 de Noviembre de 1.975

P.A. de Science Union et Cie.,
Société Française de
Recherche Médicale.

Victor Gil Vega,

