

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	458307	10	A 1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		76 12671	29 de Abril de 1.976		FRANCIA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS 4-AMINO-PIPERIDINAS SUSTITUIDAS EN EL NITROGENO DEL CICLO PIPERIDICO POR UNA CADENA ARIL-ALCOOLICA O SUS SALES"

71	SOLICITANTE (S)
	SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	14, rue du Val d'Or, 92150 SURESNES (Francia)

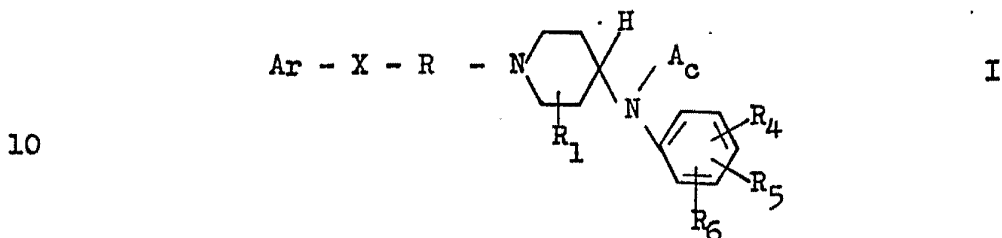
72	INVENTOR (ES)
	D. Michel VINCENT; D. Georges REMOND y D. Michel LAUBIE

73	TITULAR (ES)
	SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE

74	REPRESENTANTE
	VICTOR GIL VEGA

1 La presente invención tiene por objeto nuevas 4-  
amino-piperidinas. La invención tiene más particularmente  
por objeto las 4-amino-piperidinas sustituidas en el ni-  
trógeno del ciclo piperídico por una cadena aril-alcoólica.

5 La invención tiene específicamente por objeto un  
procedimiento de preparación de arilalcoilpiperidinas de  
fórmula general I:



en la cual:

- R<sub>1</sub> es hidrógeno o un radical alcoilo inferior,  
- Ac es un radical acilo derivado de un ácido orgá-  
15 nico alcoil-carboxílico que tiene de 1 a 10 átomos de carbo-  
no,

- R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> idénticos o diferentes representan  
hidrógeno, un radical halógeno, alcoilo inferior, alcoxi  
inferior o alcoholendioxo inferior,

20 - R es un radical alcoileno que tiene de 2 a 4 áto-  
mos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios  
radicales alcoilo inferior,

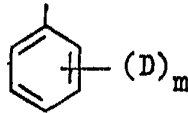
- X es azufre o un grupo  $\begin{matrix} -N- \\ | \\ R' \end{matrix}$

25 en el cual R' es hidrógeno, un radical alcoilo in-

1 ferior, un radical alquenilo inferior o un radical acilo  
derivado de un ácido alcanoico inferior,

5 y - Ar es un radical cíclico de carácter aromático,  
homo-o heterocíclico, seleccionado entre el grupo constituí  
do por:

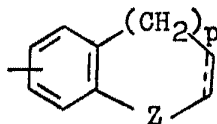
a) un radical fenilo de fórmula general:



10 en la cual D es un halógeno, un radical alcoilo  
inferior, un radical alquenilo inferior, un radical alque-  
niloxi inferior, alcoiloxi inferior, un radical alquiniloxi  
inferior, un radical alcoiltio inferior, un carboxilo, un  
radical alcoxi-carbonilo inferior, un radical nitro, amino,  
15 (alcoil inferior amino), di (alcoil inferior) amino, acil in  
ferior amino, sulfamido, alcoil inferior amino sulfonil, di  
(alcoil inferior amino) sulfonil, alcoil sulfonil inferior,  
amino carbonil, ciano, trifluormetil y alcoilendioxi,

y m es un número entero de 0 a 5.

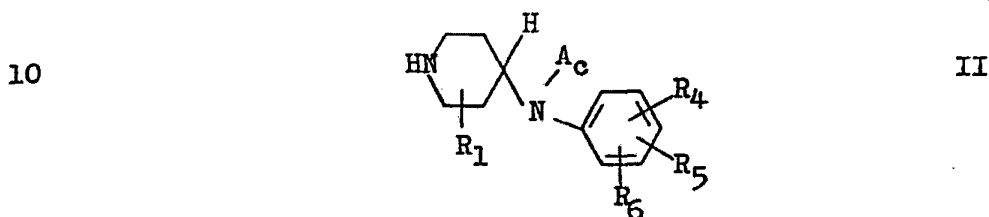
20 b) un radical bicíclico de fórmula general:



25

1 en la cual Z es un radical imino -NH-  
y p es un número entero que varia de 0 a 2,  
o Z es un átomo de azufre  
y p es un número entero que varia de 1 a 3,  
5 y el trazo interrumpido representa un doble enlace eventual.

c) un radical tienilo eventualmente sustituido por un radical alcoilo; caracterizado porque se hace reaccionar una 4-amino piperidina de fórmula general II:



en la cual:

- R<sub>1</sub> es hidrógeno o un radical alcoilo inferior,  
15 - Ac es un radical acilo derivado de un ácido orgánico  
alcoyl carboxílico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono,  
no,

- R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan hidrógeno o un radical  
halógeno, alcoilo inferior, alcoxi inferior o alcoillendioxi  
20 inferior, con un éster de arilalcoilo de fórmula general III:



en la cual los sustituyentes Ar, X y R tienen el significado dado anteriormente, e

25 Y es un átomo de halógeno o el radical acilo de un ácido alcoyl o aril-sulfónico,

1 para obtener un compuesto de fórmula general I que se puede,  
llegado el caso, bien salificar por adición de un ácido mi-  
neral u orgánico, o escindir en sus isómeros ópticos o en  
sus diastereo isómeros con ayuda de métodos físicos o quí-  
5 micos, o acilar con ayuda de un ácido orgánico carboxílico  
que tiene de 1 a 10 átomos de carbono cuando X representa  
un grupo -NH-.

De acuerdo con un modo de realización preferido,  
el procedimiento de la invención se realiza en un disolvente  
10 inerte, en presencia o en ausencia de un agente básico. El  
disolvente es preferentemente un disolvente polar como la  
dimetilformamida, la dimetilacetamida, el dimetilsulfóxido,  
la hexametilfosforamida o el acetonitrilo. Se puede utili-  
zar igualmente un disolvente halogenado como el cloruro de  
15 metileno o el dicloroetano; un disolvente hidrocarbonado  
aromático como el benceno o el tolueno o un cicloalcano  
como el ciclohexano.

Los ésteres de fórmula general II son preferente-  
mente los que se derivan de un ácido fácilmente escindible  
20 como por ejemplo el ácido metanosulfónico, el ácido etano-  
sulfónico, el ácido bencenosulfónico o el ácido p.toluen-  
sulfónico. Se puede utilizar igualmente un halogenuro como  
un cloruro o un bromuro. En el caso en que se utilice un  
bromuro, puede ser preferible efectuar la condensación  
25 en presencia de un yoduro de metal alcalino y de una dial-

1 coilcetona como por ejemplo la acetona o la metilisobutil-  
cetona.

El agente básico puede ser una trialcoilamina  
como la trietilamina, o una dialcoilarilamina como la di-  
5 metilanilina, o una base pirídica como la piridina, la co-  
lidina, la lutidina o la 4-dimetilaminopiridina.

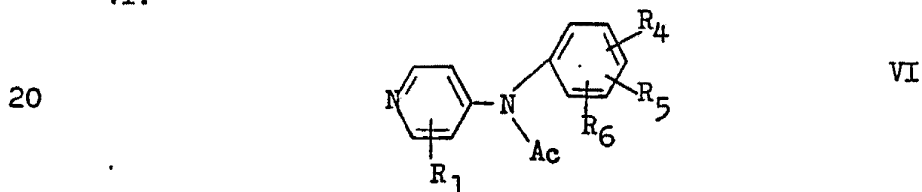
El agente básico puede igualmente tratarse de un  
exceso de la aminopiperidina de fórmula general II o el  
disolvente de la reacción cuando este es básico como por  
10 ejemplo la dimetilformamida o una fosforamida.

La invención comprende también un procedimiento  
de preparación de los compuestos de fórmula general I, ca-  
racterizado porque se condensa un éster de aril alcoil de  
fórmula general III:

15 
$$\text{Ar} - \text{X} - \text{R} - \text{Y} \quad \text{III}$$

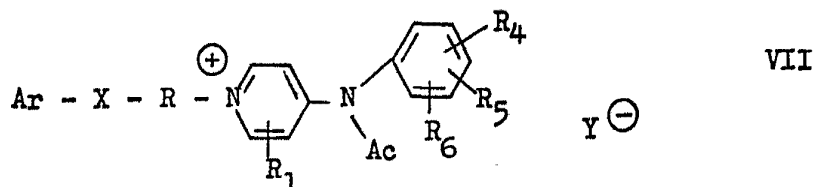
en la cual Ar, X, R e Y tienen el significado dado  
anteriormente, con una 4-aminopiridina de fórmula general

VI:



en la cual los sustituyentes  $R_1$ , Ac,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$   
25 tienen el significado dado anteriormente, para formar una  
sal de piridinio de fórmula general VII:

1



5

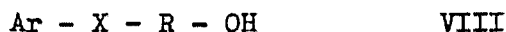
en la cual los sustituyentes Ar, X, R, R<sub>1</sub>, Ac, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> mantienen los significados anteriores, que se reduce en 4-aminopiperidina de fórmula general I por hidrogenación catalítica o por medio de un hidruro mixto de metal alcalino.

10

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

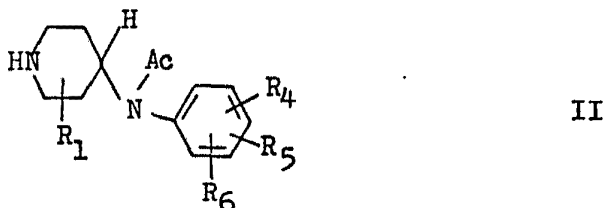
La invención comprende también un procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula general I, caracterizado porque se condensa un arilalcanol de fórmula general VIII:

15



en la cual los sustituyentes Ar, X y R mantienen los significados anteriores, con una 4-aminopiperidina de fórmula general II:

20

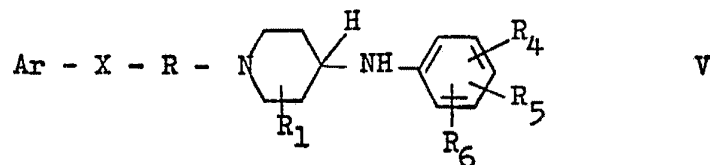


25

1            en la cual Ac, R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen el significado  
dado anteriormente, en presencia de un catalizador de hidro-  
genación para obtener el compuesto de fórmula general I de-  
seado.

5            De un modo preferido, el catalizador de hidrogena-  
ción es el Niquel de Raney y particularmente el Niquel de  
Raney WR.

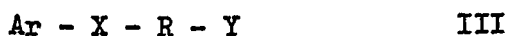
La invención comprende además un procedimiento de  
obtención de los compuestos de fórmula general I, caracteri-  
zado porque se somete una arilalcoilpiperidina de fórmula  
10            general V:



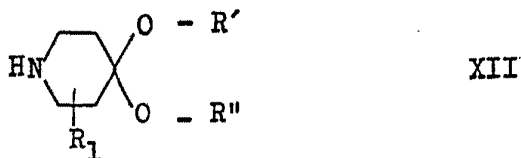
15            en la cual Ar, X, R, R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen los  
significados dados anteriormente,  
a la acción de un agente de acilación que tiene de 1 a 10  
átomos de carbono, para obtener el compuesto de fórmula ge-  
neral I deseado.  
20

El agente de acilación es preferentemente un halo-  
genuro de ácido carboxílico como el cloruro de ácido o el  
ácido alcoilcarboxílico mismo en presencia de un agente  
deshidratante como un dicalcoil o un dialcoilcarbodi-  
25            imida.

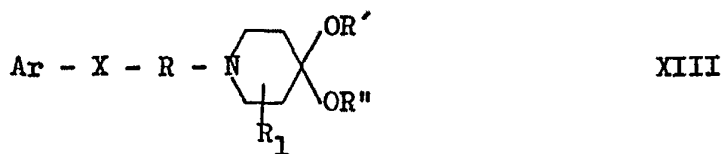
1 Los compuestos de fórmula general V se obtienen por un procedimiento que consiste en condensar un éster de aril alcoilo de fórmula general III:



5 en la cual Ar, X, Y y R tienen los significados dados anteriormente, con una piperidona bloqueada de fórmula general XII:

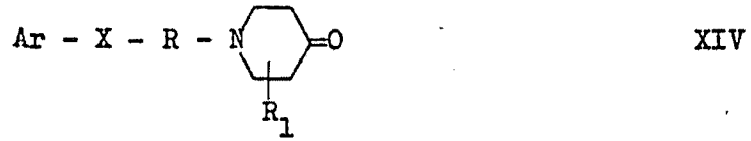


15 en la cual R' y R'' son radicales alcoilo inferiores o R' y R'' forman juntos un radical alcoileno que tiene de 2 a 3 átomos de carbono, para formar una arilalcoilpiperidina de fórmula general XIII:

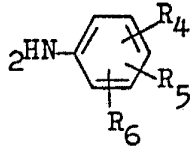


25 en la cual la definición de los sustituyentes permanece inalterada, que se somete a una hidrólisis o a un intercambio de función para obtener la 4-piperidona correspondiente que responde a la fórmula general XIV:

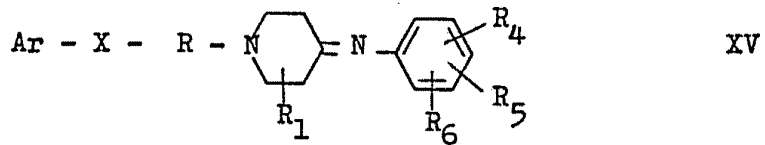
1



5 se condensa esta con una amina aromática de fórmula

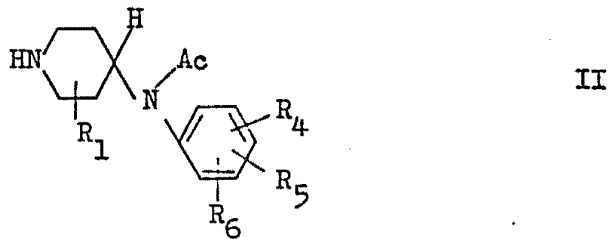


10 para obtener la imina de fórmula general XV:



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

La invención abarca también la obtención de compuestos de fórmula general I por un procedimiento caracterizado porque se hace reaccionar una 4-aminopiperidina de  
20 fórmula general II:

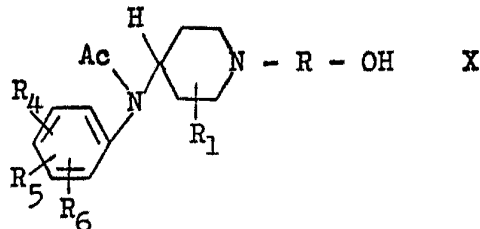


25

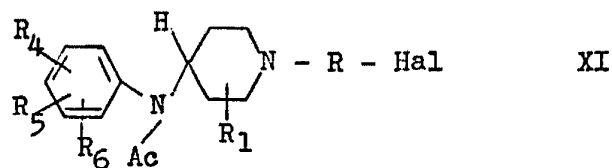
1            en la cual los sustituyentes  $R_1$ , Ac,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$   
tienen el significado dado anteriormente, con un derivado  
alcoílico bifuncional de fórmula general IX:



5            en la cual R e Y tienen el significado dado ante-  
riormente, para formar un 4-aminopiperidinoalcohol de fór-  
mula general X:



15            en la cual los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y R  
tienen el significado dado anteriormente, y luego se some-  
te este a la acción de un agente de halogenación para formar  
un halogenuro de (4-aminopiperidino)alcoilo de fórmula ge-  
neral XI:



25            en la cual Hal representa un átomo de halógeno, y  
R,  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  tienen el significado dado anteriormente,  
y se hace reaccionar este con un derivado arilado de fórmula  
general IV:



1            en la cual Ar y X tienen el significado dado anteriormente, para formar el compuesto de fórmula general I deseado.

5            En este procedimiento, el agente de halogenación es preferentemente un derivado halogenado de oxiácido como por ejemplo el tribromuro de fósforo, el oxiclorigenado de fósforo, el cloruro de sulfurilo, el cloruro de tionilo; un halogenuro de arilsulfonilo como el cloruro de tosilo o un halogenuro metálico como el cloruro de vanadio.

10           La condensación entre el derivado halogenado de fórmula general XI y el derivado arilado de fórmula general IV se realiza preferentemente en medio básico y principalmente en presencia de un agente alcalino tal como el hidróxido de sodio o el hidróxido de potasio.

15           La invención abarca igualmente la preparación de las sales de los compuestos de fórmula general I con un ácido mineral u orgánico, de preferencia con un ácido terapéuticamente compatible.

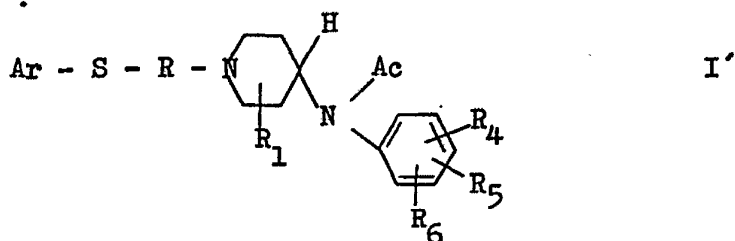
20           La invención comprende también la preparación de los compuestos de fórmula general I bajo una forma ópticamente activa cuando R representa una cadena alcoileno ramificada o cuando  $R_1$  representa un radical alcoilo inferior.

25           Además, el carbono portador de la función amina en 4 de la piperidina es asimétrico y los compuestos de fórmula general I pueden ser escindidos en sus isómeros ópticos,

1 principalmente por salificación por medio de un ácido orgánico carboxílico, sulfónico o fosfórico ópticamente activo.

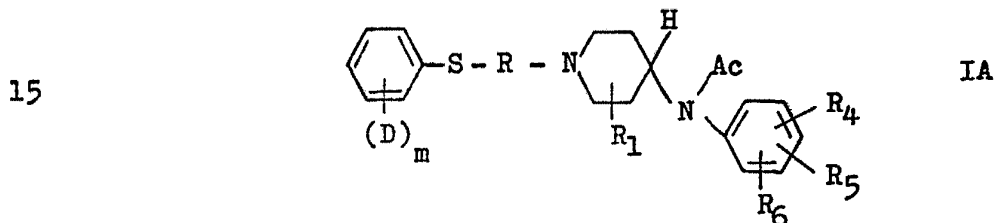
Entre los compuestos de fórmula general I, se podrán citar más particularmente:

5 - Las ariltioalcoilenpiperidinas sustituidas de fórmula general I':



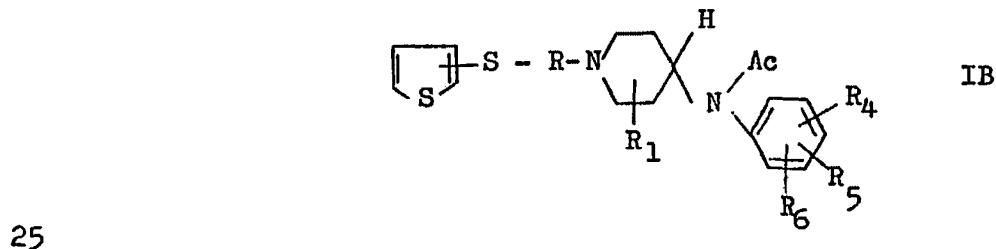
en la cual Ar, R, R<sub>1</sub>, Ac, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen el significado dado anteriormente;

- Las ariltioalcoilenpiperidinas sustituidas de fórmula IA:



en la cual los sustituyentes D, m, R, R<sub>1</sub>, Ac, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen el significado dado anteriormente;

20 - Las ariltioalcoilenpiperidinas sustituidas de fórmula IB:



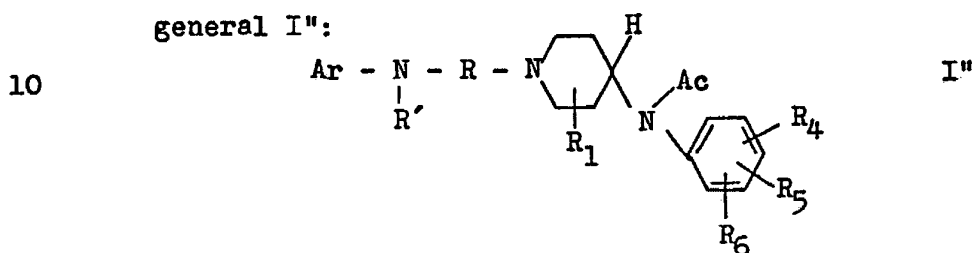
1 en la cual los sustituyentes R, R<sub>1</sub>, Ac, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>  
tienen el significado dado anteriormente,

y específicamente:

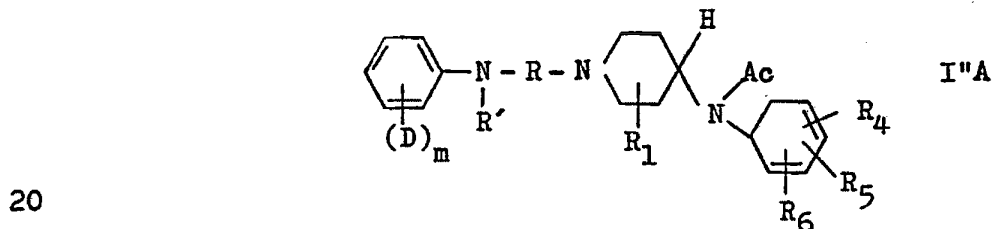
5 - la 1-[2-(2-tieniltio)etil] 4-(N-fenil N-propionilamino)  
piperidina;

- la [2-(2,6-dimetilfeniltio)1-etil] 4-(N-fenil N-propio-  
nilamino)piperidina, y

- las arilaminoalcoilenpiperidinas sustituidas de fórmula  
general I":



15 en la cual los sustituyentes Ar, R', R, R<sub>1</sub>, Ac, R<sub>4</sub>,  
R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen el significado dado anteriormente,  
y principalmente los compuestos de fórmula I"A:



en la cual los sustituyentes D, m, R, R<sub>1</sub>, Ac, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>,  
R<sub>6</sub> tienen el significado dado anteriormente,

y R' representa hidrógeno, un radical metilo, etilo  
o alilo o un resto acetilo;

25 y más específicamente:

- 1 - la 1-(N-fenil N-metilaminoetil)4-(N-fenil N-propionil-  
amino)piperidina;
- la 1-[2-(2,6-diclorofenilamino)etil]4-(N-fenil N-pro-  
pionilamino)piperidina;
- 5 - la 1-[N-fenil N-acetilamino)etil]4-(N-fenil N-propio-  
nilamino)piperidina;
- la 1-[2-(2,6-dimetilfenilamino)etil]4-(N-fenil N-pro-  
pionilamino)piperidina; y
- la 1-[N-fenil N-alilamino)etil]4-(N-fenil N-propionil  
10 amino)piperidina.

Por lo que a la invención se refiere, el término  
"alcoilo inferior" designa una cadena carbonada lineal o  
ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, eventual-  
mente sustituida por un hidroxil, aciloxil, alcoxil, o dialcoil  
15 amino como por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo,  
neo-pentilo, terbutilo, n-hexilo,  $\beta$ -hidroxietilo y dietil-  
aminoetilo.

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

20 El término "alquenilo inferior" designa un radical  
etilénico que comprende uno o varios dobles enlaces que  
tienen de 2 a 10 átomos de carbono de cadena lineal o rami-  
ficada como por ejemplo, alilo, metalilo, isopentilo; dime-  
tilalilo, butenilo, trialilmetilo, y pentadienilo.

25 El término "alquinilo inferior" designa una cadena

1 hidrocarbonada que comprende un triple enlace y que tiene de 2 a 6 átomos de carbono como por ejemplo etinilo, propin-2-il, propin-1-il o 1-metil butin-2-il.

5 El resto acilo es preferentemente el del derivado de un ácido orgánico inferior como por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido di n-propilacético, ácido isovalérico, ácido caproico, ácido dietilaminoacético, ácido pimélico, ácido succinico, ácido  $\beta$ -etoxietoxiacético.

10 Cuando Ar representa un radical bicíclico, se puede tener según el significado de los sustituyentes Z, A, B y p un radical indolinil, indolil, azadihidronaftalénico, aza-tetrahidronaftalénico, un radical benzotienil, un radical dihidrobenzotienil, un radical benzotiopiranyl o dihidrobenzotiopiranyl.

15 Cuando Ar representa un radical tienil eventualmen- te sustituido por un radical alcoilo inferior, puede tratar- se de los radicales 3-metiltienil, 4-metiltienil, 5-etiltie- nil o 2-isopropiltienil. En el caso en que Ar representa un radical tienilo, el grupo tio va preferentemente fijado al  
20 carbono 2 o al carbono 3.

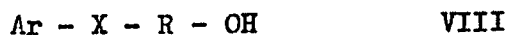
Los compuestos de fórmula general I así como sus sales tienen unas propiedades farmacológicas interesantes. Manifiestan en particular unas propiedades anti-hipertenso- ras. Estas propiedades las diferencian de las propiedades de  
25 las 4-aminopiperidinas anteriormente descritas, principal-

1 mente en las BSM 2429 M, 2430 M y 2431 M, que se presentan  
como poseedores de propiedades neurolépticas y analgésicas  
potentes. Los compuestos de fórmula general I están despro-  
vistos prácticamente de efecto analgésico. Pueden pues en-  
5 contrar un empleo en terapéutica humana o veterinaria como  
medicamento de la hipertensión sin riesgo de efectos secunda-  
rios latosos.

Con miras a la administración terapéutica, los com-  
puestos de fórmula general I se presentan en forma de com-  
10 posiciones farmacéuticas.

Los compuestos de fórmula general I que comprenden  
por lo menos un átomo de carbono asimétrico pueden escindir-  
se por salificación con ayuda de un ácido ópticamente acti-  
vo como por ejemplo el ácido d-tárrico, el ácido l-cetoglu-  
15 tónico, el ácido ascórbico, el ácido l-mentoxiacético, el  
ácido abiético, el ácido N,N-dimetil-d-tartrámico, el ácido  
d-camfosulfónico, el ácido glucosa-1-fosfórico o el ácido  
glucosa-1,6-difosfórico.

Los compuestos de partida que responden a la fórmu-  
20 la general III se obtienen a partir de un tiofenol Ar-SH o  
de una anilina Ar NH R' por acción de un epoxialcano para  
formar el arilalcanol de fórmula general VIII:



25 y luego se transforma este último en derivado funcional por  
acción de un agente halogenante como el tribromuro de fós-

1 foro o el ácido yodhídrico o por acción de un agente sulfonante como el cloruro del ácido p. toluensulfónico o el cloruro del ácido bencenosulfónico o el cloruro del ácido metanosulfónico.

5 Las 4-aminopiperidinas de fórmula general II o de fórmula general V se obtienen por los procedimientos descritos en la literatura y principalmente por el procedimiento descrito en la patente alemana 1.470.357.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero en modo alguno la limitan.

EJEMPLO 1

1-[2-(2-tienil-tio) etil] 4-(N-fenil N-propionilamino) piperidina.

Fase A

15 2-tienil-tiol

En un matraz de tres bocas, se introducen 100 ml de tetrahidrofurano y 10,6 ml de tiofeno. La solución se refrigera a  $-40^{\circ}$  y luego se añade en 5 mn 59 ml de una solución de butillitio a 2,35 M en n-hexano. Se deja una hora en contacto manteniendo la temperatura a unos  $-30^{\circ}$  y luego se refrigera a  $-70^{\circ}$  y se añaden 4,1 g de azufre. Se deja en contacto durante una hora y media. A continuación se vierte la mezcla reaccional que se ha vuelto de color castaño agitándola en 200 ml de agua helada. Se decanta la fase acuosa y se agota la fase hexánica con algunos ml de agua. Las so-

1      luciones acuosas se juntan, se enfrían a 0° y se acidifican  
mediante adición de ácido sulfúrico 4N. Se agota la solución  
acuosa con éter en tres tomas, se juntan las fases etéreas  
que se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se  
5      filtran y eváporan a sequedad. El residuo se purifica por  
destilación fraccionada. Se recogen 3,6 g de 2-tienil-tiol  
que destila a 60-65° bajo 15 mm Hg.

El producto se utiliza tal cual para la continuación de la síntesis.

10      Fase B

1-[2-(2-tienil-tio) etil] 4-(N-fenil N-propionilamino) pi-  
peridina

En un matraz de tres bocas provisto de una agitación mecánica, se introducen sucesivamente 3,6 g de 2-tienil  
15      tiol, 3,6 g de sosa y 15 ml de agua. A esta solución se añaden 6 g de clorhidrato de 1-(N-β-cloroetil) 4-(N-fenil N-propionilamino) piperidina disuelto en 25 ml de agua. Se  
lleva la mezcla a reflujo durante 3 horas. Aparece un precipitado aceitoso que se agota después de enfriamiento, con  
20      éter en tres tomas. Las soluciones etéreas se juntan, se lavan con una solución acuosa alcalina y luego dos veces con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. El disolvente se evapora a sequedad y se obtienen 6,7 g de producto bruto de consistencia aceitosa.

25      Se disuelve el producto bruto en una solución acuosa

1 sa de ácido metanosulfónico, se separa el insoluble por agotamiento con éter y luego se alcaliniza la fase acuosa mediante adición de una solución 2N de hidróxido de sodio. Se agota entonces con éter la fase acuosa, se separa la fase  
5 etérea, se seca y se filtra. Después de evaporación a sequedad, se recuperan 5,4 g de producto purificado.

Para el análisis, el producto se cristaliza sucesivamente con éter de petróleo y luego con ciclohexano.

La 1-[2-(2-tienil-tio) etil] 4-(N-fenil N-propionilamino) piperidina se obtiene con un rendimiento del 58%,  
10 que funde a 78°.

Análisis para:  $C_{20} H_{26} N_2 OS_2 = 374,57$

	C	H	N	S %
Calculado	64,13	7,00	7,48	17,12
15 Encontrado	64,07	7,05	7,40	17,18

Del mismo modo, partiendo de 3,4-dimetoxitiofenol, se obtiene la 1-[2-(3,4-dimetoxifeniltio) etil] 4-(N-fenil N-propionilamino)piperidina;

- partiendo del 4-dimetilaminotiofenol, se obtiene la 1-[2-(4-dimetilaminofeniltio) etil] 4-(N-fenil N-propionilamino) piperidina;

- partiendo del 3,4-metilendioxitiofenol, se obtiene la 1-[2-(3,4-metilendioxifeniltio) etil] 4-(N-fenil N-propionilamino) piperidina;

25 - partiendo del 2,5-dimetiltiofenol, se obtiene la 1-[2-

1 (2,5-dimetilfeniltio) etil 7 4-(N-fenil N-propionilamino) pi-  
peridina;

- partiendo del 2-etoxicarboniltiofenol, se obtiene la 1-7(2-  
etoxicarbonilfeniltio) etil 7 4-(N-fenil N-propionilamino)

5 piperidina;

- partiendo del 2-metoxitiofenol, se obtiene la 1-7(2-me-  
toxifeniltio) etil 7 4-(N-fenil N-propionilamino) piperidina;

- partiendo del 2-metoxi-5-clorotiofenol, se obtiene la 1-7  
(2-metoxi-5-clorofeniltio) etil 7 4-(N-fenil N-propionilami-  
10 no)piperidina.

La 1-N-( $\beta$ -cloroetil) 4-(N-fenil N-propionilamino)  
piperidina (F = 260°) se obtiene por cloración por medio del  
cloruro de tionilo de la ( $\beta$ -hidroxietil) 4-(N-fenil N-propio-  
nilamino)piperidina, así mismo obtenida por acción del óxido  
15 de etileno sobre la 4-(N-fenil N-propionilamino)piperidina.

#### EJEMPLO 2

1-72-(2,6-dimetilfeniltio) etil 7 4-(N-fenil N-propionil-  
-----  
amino)piperidina.  
-----

#### Fase A

20

2-(2,6-dimetilfeniltio) 1-hidroxietano

Se disuelven 35 g de 2,6-dimetiltiofenol en una so-  
lución de 15,6 g de pastillas de sosa en 210 ml de agua, bajo  
agitación y atmósfera inerte. A continuación se añade en pe-  
25 queñas porciones 34 g de cloroetanol y se lleva a reflujo

1 del disolvente durante una hora la suspensión opalescente.

A continuación se deja enfriar la mezcla, se separa el producto aceitoso formado por agotamiento con éter en varias tomas. Las soluciones etéreas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y evaporan a sequedad. Se obtiene el 2-(2,6-dimetilfeniltio)1-hidroxietano con un rendimiento del 95%. Se utiliza tal cual para la continuación de la síntesis.

Fase B

10 2-(2,6-dimetilfeniltio) 1-bromoetano

Se introducen en un matraz, 18,2 g de 2-(2,6-dimetilfeniltio)1-hidroxietano y 50 ml de cloroformo. Después de una completa disolución se enfría a 0° y se añaden 14,3 g de tribromuro de fósforo manteniendo la mezcla reaccional a 0°. Al final de la adición, se deja subir la temperatura de la mezcla reaccional a la temperatura ambiente y luego se lleva a reflujo del disolvente durante una hora.

A continuación se deja enfriar a temperatura ambiente, se deja fluir la mezcla en agua helada y se extrae el precipitado mediante una mezcla de éter-cloroformo. Se separan las fases orgánicas que se lavan con una solución de carbonato de sosa al 5%, y luego con agua, se seca sobre sulfato de sodio y evapora a sequedad. Se obtiene un residuo seco que pesa 24,2 g. El producto bruto se purifica por destilación a vacío. Se recogen 21,2 g de 2-(2,6-dimetilfe-

1 niltio) 1-bromoetano, o sea un rendimiento del 86%. El producto se destila a 155° bajo 16 mm Hg.

Análisis para: C<sub>10</sub> H<sub>13</sub> Br S = 245,18

	C	H	S	Br%
5 Calculado:	48,99	5,34	13,08	32,59
Encontrado:	49,58	5,33	13,22	32,35

Espectro I.R.: compatible con la estructura, ausencia de producto hidroxietilado de partida.

Fase C

10 1-[2-(2,6-dimetilfeniltio)etil] 4-(N-fenil N-propionilamino) piperidina.

Se disuelven 8,5 g de 2-(2,6-dimetilfeniltio) 1-bromoetano en 200 ml de metilisobutilcetona. Se añaden a la misma 8,1 g de 4-(N-fenil N-propionilamino)piperidina y luego 15 11,2 g de carbonato de sodio anhidro y algunos mg de yoduro de potasio. Se lleva la mezcla a reflujo del disolvente durante 2 horas, y luego se separa por filtración el precipitado y evapora a sequedad el filtrado. Se obtiene así un residuo seco que pesa 14,6 g que se disuelve en el mínimo 20 de éter. La solución etérea se agota con ácido clorhídrico normal. El clorhidrato de 1-[2-(2,6-dimetilfeniltio) etil] 4-(N-fenil N-propionilamino)piperidina se precipita. El precipitado se separa por filtración, se pone de nuevo en suspensión en agua y luego se adiciona con una solución de sosa 2N 25 hasta franca alcalinidad. Se agota la fase acuosa con éter

1 en 3 tomas, se separan las fases etéreas que se vuelven a  
juntar, se lavan con agua y luego se secan y evaporan a se-  
quedad a vacío.

5 Se obtienen 9,4 g de base que cristaliza después  
de trituración con algunas gotas de éter isopropílico.

El producto se recrystaliza con éter isopropílico.  
Se obtiene así una primera tanda que pesa 6,6 g y que funde  
a 85°.

Análisis para:  $C_{24} H_{32} N_2 OS = 396,58$

	C	H	N	S%
10 Calculado:	72,69	8,13	7,07	8,09
Encontrado:	72,90	7,98	7,06	8,49

Espectro infrarrojo: compatible con la estructura banda  
amida terciaria a  $1640 \text{ cm}^{-1}$

15 La materia prima, el 2,6-dimetiltiofenol, se obtie-  
ne a partir de la xilidina por diazotación y luego descompo-  
sición de la sal de diazonio en presencia de etilxantato de  
potasio. Finalmente, el derivado xantico así formado se des-  
compone por la potasa y luego se acidifica.

20 El producto destila a 94-96° bajo 20 mm Hg.

Análisis para:  $C_8 H_{10} S = 138$

	C	H	S%
20 Calculado:	69,52	7,29	23,20
Encontrado:	69,80	7,49	20,81

25

1 EJEMPLO 3

1-(2-feniltioetil)-4-(N-fenil N-propionilamino) piperidina.

Utilizando el procedimiento del ejemplo 2, partiendo del bencenotiol, se obtienen sucesivamente:

5 - el (2-hidroxietyl)tiofenol

- el (2-bromoetiltio)benceno  $Eb_{13} = 132-136^{\circ}$

Análisis para:  $C_8H_9 Br S = 217,12$

	C	H	S	Br%
Calculado:	44,26	4,18	14,76	36,80
10 Encontrado:	44,58	4,20	15,00	36,41

- la 1-(2-feniltioetil) 4-(N-fenil N-propionilamino) piperidina, cuyo clorhidrato funde a  $183^{\circ}$ . El clorhidrato de 1-(2-feniltioetil) 4-(N-fenil N-propionilamino) piperidina es soluble en agua.

15 EJEMPLO 4

1-[2-(2,6-diclorofenilamino)etil] 4-(N-fenil N-propionilamino) piperidina.

Utilizando el modo operatorio del ejemplo 2, partiendo de la 2,6-dicloroanilina, se obtienen sucesivamente:

20 - la N-(2-hidroxietyl) 2,6-dicloroanilina;

- la N-(2-bromoetyl) 2,6-dicloroanilina;

- la 1-[2-(2,6-diclorofenilamino) etil] 4-(N-fenil N-propionilamino) piperidina, que funde a  $82-84^{\circ}$  (éter de petróleo).

1                    Análisis para: C<sub>22</sub> H<sub>27</sub> Cl<sub>2</sub> ON<sub>3</sub> = 420,38

	C	H	N	Cl
Calculado:	62,85	6,47	9,99	16,86
Encontrado	63,10	6,57	9,97	16,68

5    Espectro IR: compatible con la estructura  
          banda NH a 3320 cm<sup>-1</sup>  
          banda carbonilo de amida terciaria a 1640 cm<sup>-1</sup>

EJEMPLO 5

10    1-[2-(2,6-dimetilfenilamino)etil] 4-(N-fenil N-propionil-  
          amino) piperidina.

          Operando de acuerdo con el modo operatorio del ejem-  
plo 2, partiendo de la xilidina, se obtienen sucesivamente:  
- el N-(β-hidroxi-etilamino) 2,6-dimetilbenceno que destila  
a 105-110° bajo 0,15 mmHg;  
15 - el N-(β-bromoetilamino) 2,6-dimetilbenceno, que funde a  
240-250° (con sublimación) en forma de bromhidrato.

Análisis para: C<sub>10</sub> H<sub>14</sub> N Br, Br H = 309,06

	C	H	N	Br%
Calculado:	38,86	4,89	4,53	51,71
Encontrado:	38,98	5,17	4,64	51,60

20    - la 1-[2-(2,6-dimetilfenilamino)etil] 4-(N-fenil N-propio  
          nilamino) piperidina, que funde a 68-70°. Este compuesto  
es soluble en la cantidad estequiométrica de ácido metano-  
sulfónico que proporciona el metanosulfonato por evaporación  
25 del disolvente.

1                    Análisis para:  $C_{24} H_{33} N_3 O = 379,55$

	C	H	N%
Calculado:	75,94	8,76	11,07
Encontrado:	75,55	8,52	11,00

5                    EJEMPLO 6

1- $\int$ 2-(N-fenil N-metilamino) etil  $\int$  4-(N-fenil N-propionil-  
-----  
amino) piperidina.  
-----

Operando de acuerdo con el modo operatorio del ejem-  
plo 2, partiendo de la N-metilnilina, se obtienen sucesiva-  
mente:

- 10
- el N-( $\beta$ -hidroxietil) N-metilaminobenceno;
  - el N-( $\beta$ -cloroetil) N-metilaminobenceno;
  - la 1- $\int$ 2-(N-fenil N-metilamino) etil  $\int$  4-(N-fenil N-propio-  
nilamino)piperidina, que funde a 88-90° (éter isopropílico).

15                    El producto es soluble en una solución acuosa de áci-  
do metano-sulfónico, que proporciona por evaporación un resi-  
duo de metanosulfonato.

20                    Análisis para:  $C_{23} H_{31} N_3 O = 365,52$

	C	H	N%
Calculado:	75,57	8,54	11,49
Encontrado:	75,70	8,51	11,41

25                    El mismo producto puede también obtenerse partiendo  
de la 1-(2-fenilaminoetil) 4-(N-fenil N-propionilamino)piperi-  
ridina por metilación con ayuda de una mezcla de formol y á-  
cido fórmico.

1 EJEMPLO 7

1-[2-(fenilamino) etil] 4-(N-fenil N-propionilamino) pi-  
peridina.

5 Operando de acuerdo con el modo operatorio del ejem-  
plo 2, partiendo de anilina, se obtienen sucesivamente:

- la ( $\beta$  -hidroxietil) anilina;
- la ( $\beta$  -bromoetil) anilina;
- la 1-[2-(fenilamino)etil] 4-(N-fenil N-propionilamino) piperidina, que funde a 74-76°C.

10 El producto es soluble en ácido metanosulfónico en solución en una mezcla de agua y de propilenglicol.

Análisis para: C<sub>22</sub> H<sub>29</sub> N<sub>3</sub>O = 351,49

	C	H	N%
Calculado:	75,17	8,31	11,95
15 Encontrado:	75,06	8,50	11,94

EJEMPLO 8

1-[2-(N-acetil N-fenilamino)etil] 4-(N-fenil N-propionil-  
amino) piperidina.

20 Por acción del anhídrido acético sobre la 1-[2-(fe-  
nilamino) etil] 4-(N-fenil N-propionilamino) piperidina, se  
obtiene la 1-[N-fenil N-acetilamino)etil] 4-(N-fenil N-pro-  
pionilamino) piperidina, que funde a 146° (ciclohexano).

El producto es soluble en la cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico.

25

1 Espectro IR: ausencia de banda NH

presencia de una banda carbonilo más intensa a  $1640 \text{ cm}^{-1}$ .

Análisis para:  $\text{C}_{24} \text{H}_{31} \text{N}_3 \text{O}_2 = 393,53$

5

	C	H	N%
Calculado:	73,25	7,95	10,67
Encontrado:	73,49	8,05	10,69

Del mismo modo, partiendo de la 1- $\int$ 2-(2,6-dimetilfenilamino) etil  $\int$  4-(N-fenil N-propionilamino) piperidina, se obtiene por acción del cloruro de butirilo, la 1- $\int$ 2-(N-2,6-dimetilfenil N-butililamino) etil  $\int$  4-(N-fenil N-propionilamino) piperidina y por acción del cloruro de dipropilacetilo se obtiene la 1- $\int$ 2-(N-2,6-dimetilfenil N-dipropilacetilamino) etil  $\int$  4-(N-fenil N-propionilamino)piperidina.

15

EJEMPLO 9

1- $\int$ 2-(N-fenil N-alilamino)etil  $\int$  4-(N-fenil N-propionilamino) piperidina.

Utilizando el modo operatorio del ejemplo 2, se obtienen sucesivamente:

20

- la N-alilnilina;
- la N-alil N- $\beta$ -hidroxietilanilina;
- la N-alil N- $\beta$ -bromoetilnilina;
- la 1- $\int$ 2-(N-fenil N-alilamino) etil  $\int$  4-(N-fenil N-propionilamino) piperidina.

25

El mismo producto puede igualmente obtenerse par-

1     tiendo de la N-alilalanina por acción del sodio en amoniaco  
líquido, y luego por acción de la 1-(β-cloroetil) 4-(N-fenil  
N-propionilamino)piperidina sobre el derivado de sosa así  
formado.

5     EJEMPLO 10

cis dl 1-∟2-(2,6-dimetilfenilamino)etil∟3-metil-4-(N-fenil  
N-propionilamino)piperidina.

Por acción del anhídrido propiónico sobre 2,7 g de  
cis dl 3-metil-4-fenilaminopiperidina, se obtienen 2,6 g de

10    cis dl 3-metil-4-(N-fenil N-propionilamino)piperidina.

Esta se condensa con el N-(β-bromoetilamino) 2,6-  
dimetilbenceno para formar la cis dl 1-∟2-(2,6-dimetilfenil-  
amino) etil∟3-metil-4-(N-fenil N-propionilamino)piperidina.

EJEMPLO 11

15    Estudio farmacológico de los compuestos de acuerdo con el  
invento.

a) Toxicidad aguda de los compuestos

La dosis letal media de los compuestos de acuerdo  
con el invento ha sido determinada sobre lotes de ratones  
20    machos (raza suiza) pesando 20 g aproximadamente, que reciben  
por vía intraperitoneal el producto estudiado en suspensión  
en un disolvente acuoso o por vía bucal en solución en agua  
gomosa.

25    Los animales se mantienen en observación durante 8  
días y se censan las muertes en cada lote. La dosis letal



1 A 100 mg/kg, la respiración disminuye un poco y se observa  
midriasis. Dosis más elevadas traen consigo la mortalidad.

Los compuestos de la invención no manifiestan por  
consiguiente ningún efecto neurológico determinado. No son  
5 ni neuro-depresores ni depresores del centro respiratorio  
en un grado significativo.

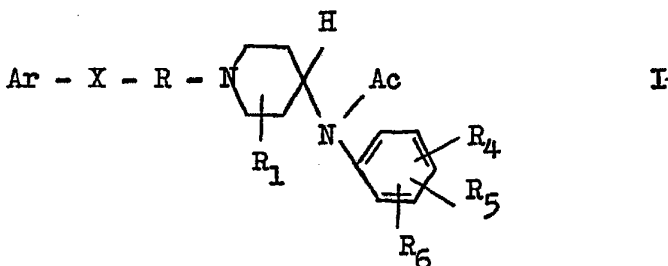
La forma en que está redactada esta memoria debe  
de tomarse en sentido amplio no limitativo.

1

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de Science Union et Cie., Société Française de Recherche Medicale, con domicilio en 14, rue du Val d'Or, 5 92150 SURESNES (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

1. Un procedimiento de preparación de nuevas 4-amino-piperidinas sustituidas en el nitrógeno del ciclo piperidico por una cadena aril-alcoilica o sus sales, de 10 fórmula general I :



15

en la cual:

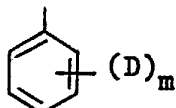
- R<sub>1</sub> es hidrógeno o un radical alcoilo inferior,
- Ac es un radical acilo derivado de un ácido orgánico alcoilcarboxílico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono,
- R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> idénticos o diferentes representan hidrógeno, un radical halogeno, alcoilo inferior, alcoxi inferior o alcoilendioxo inferior,
- R es un radical alcoileno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios radicales alcoilo inferior,
- X es azufre o un grupo  $\begin{matrix} -N- \\ | \\ R' \end{matrix}$



1            en el cual R' es hidrógeno, un radical alcoilo inferior, un radical alqueno inferior o un radical acilo derivado de un ácido alcano inferior,

5            y - Ar es un radical cíclico de carácter aromático homocíclico, seleccionado entre el grupo constituido por:

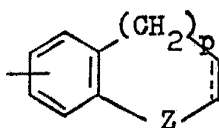
a) un radical fenilo de fórmula general:



10            en la cual D es un halógeno, un radical alcoilo inferior, un radical alqueno inferior, un radical alquenoiloxi inferior, alcoilo inferior, un radical alquenoiloxi inferior, un radical alcoiltio inferior, un carboxil, un radical alcocarbonil inferior, un radical nitro, amino, (alcoilo inferior amino), di(alcoilo inferior)amino, acil inferior amino, sulfamido, alcoilo inferior amino sulfonil, di(alcoilo inferior amino) sulfonil, alcoil sulfonil inferior, aminocarbonil, ciano, trifluormetil y alcoilendioxo,

y m es un número entero de 0 a 5.

20            b) un radical bicíclico de fórmula general:



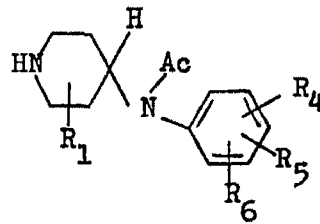
25

1 en la cual Z es un radical imino -NH-  
y p es un número entero que varia de 0 a 2,  
o Z es un átomo de azufre  
y p es un número entero que varia de 1 a 3,  
5 y la línea a trazos representa un doble enlace eventual.

c) un radical tienilo eventualmente sustituido por un radical alcoilo,

caracterizado porque se hace reaccionar una 4-amino-piperidina de fórmula general II:

10



II

en la cual:

- 15 - R<sub>1</sub> es hidrógeno o un radical alcoilo inferior,  
- Ac es un radical acilo derivado de un ácido orgánico  
alcoilcarboxílico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono,  
- R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan hidrógeno o un radical  
halógeno, alcoilo inferior, alcoxi inferior o alcoilendioxi  
20 inferior, con un éster arilalcoilo de fórmula general III:



en la cual los sustituyentes Ar, X y R tienen el significado dado anteriormente,

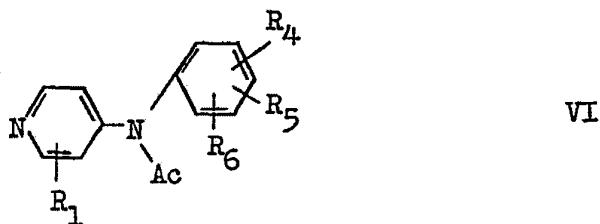
25 e Y es un átomo de halógeno o el radical acilo de un ácido alcoilo o arilsulfónico,

1 para obtener un compuesto de fórmula general I que se puede,  
llegado el caso, bien salificar por adición de un ácido mi-  
neral y orgánico, bien escindir en sus isómeros ópticos o  
en sus diastereoisómeros con ayuda de métodos físicos o quí-  
5 micos, o bien acilar con ayuda de un ácido orgánico carboxí-  
lico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono cuando X repre-  
senta un grupo -NH-

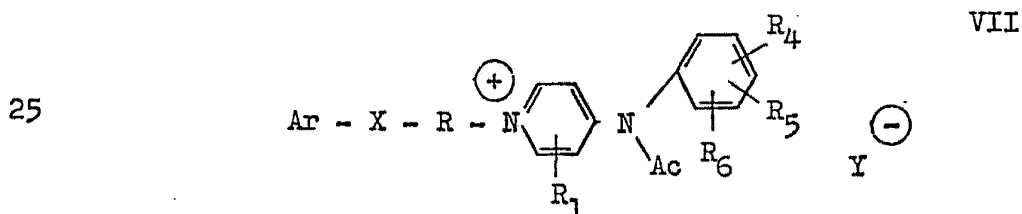
2. Un procedimiento de preparación de nuevas  
4-amino-piperidinas sustituidas en el nitrógeno del ciclo  
10 piperídico por una cadena aril-alcoólica o sus sales, se-  
gún la reivindicación 1, caracterizado porque se condensa  
un éster de arilalcoilo de fórmula general III:



en la cual Ar, X, R e Y tienen el significado dado  
15 anteriormente, con una 4-aminopiridina de fórmula gene-  
ral VI:



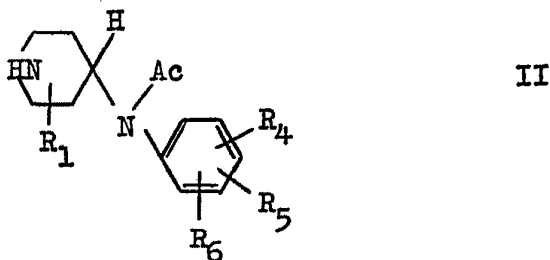
20 en la cual los sustituyentes  $R_1$ , Ac,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$   
tienen el significado dado anteriormente,  
para formar una sal de piridinio de fórmula general VII:



25

1 en la cual los sustituyentes Ar, X, R, R<sub>1</sub>, Ac,  
R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> mantienen los significados dados anteriormente,  
que se reduce en 4-aminopiperidina de fórmula general I  
5 por hidrogenación catalítica o por medio de un hidruro mix-  
to de metal alcalino.

3. Un procedimiento de preparación de nuevas  
4-amino-piperidinas sustituidas en el nitrógeno del ciclo  
piperídico por una cadena aril-alcoólica o sus sales, se-  
gún la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reac-  
10 cionar una 4-aminopiperidina de fórmula general II:

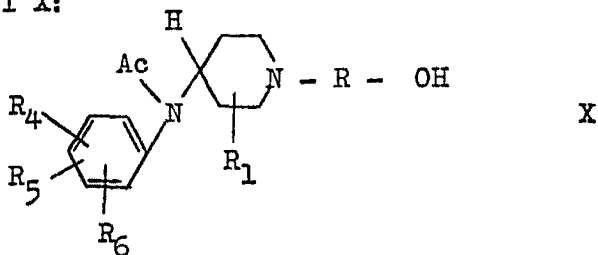


15

en la cual los sustituyentes R<sub>1</sub>, Ac, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>  
tienen el significado dado anteriormente,  
con un derivado alcoólico bifuncional de fórmula general IX:

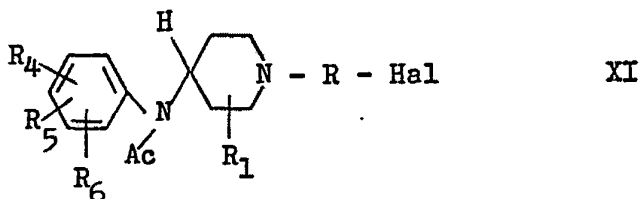


20 en la cual R e Y tienen el significado dado ante-  
riormente, para formar un 4-aminopiperidino alcohol de  
fórmula general X:



25

1 en la cual los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R$   
tienen el significado dado anteriormente,  
y luego se somete este a la acción de un agente de halogena-  
ción para formar un halogenuro de (4-aminopiperidino) alcoi-  
5 lo de fórmula general XI:



10 en la cual Hal representa un átomo de halógeno, y  
 $R$ ,  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  tienen el significado dado anteriormente,  
y se hace reaccionar este con un derivado arilado de fórmula  
general IV:



15 en la cual Ar y X tienen el significado dado ante-  
riormente, para formar el compuesto de fórmula general I de-  
seado.

4. "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS  
4-AMINO-PIPERIDINAS SUSTITUIDAS EN EL NITROGENO DEL CICLO  
20 PIPERIDICO POR UNA CADENA ARIL-ALCOOLICA O SUS SALES".

Tal y como se deja descrito en la memoria preceden-  
te, que consta de treinta y ocho hojas foliadas y mecanogra-  
fiadas por una sola de sus caras.

25 Madrid, 29 de Abril de 1.977

P.A. de SCIENCE UNION ET CIE.,  
SOCIETE FRANCAISE DE  
RECHERCHE MEDICALE

Victor Gil vega: