

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



(19) ES	(11) NÚMERO 400696	(10) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACIÓN 13 JUN. 1975	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NÚMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
589.118	23 de junio de 1975	NORTEAMERICA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D   A61K	(48) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(54) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-PIPERIDINOALQUIL-(1-BENZOFURANOS ó 1,4-BENZODIOXANOS).

(71) SOLICITANTE (S)
CIBA-GEIGY A.G.

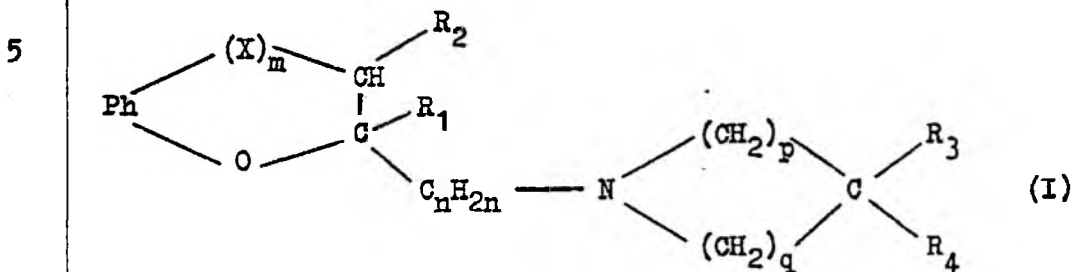
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, SUIZA.

(72) INVENTOR (ES)
Dr. Charles Ferdinand Huebner.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO

La invención se refiere a la obtención de nuevos 2-piperidinoalquil-(1-benzofuranos ó 1,4-benzodioxanos) de fórmula general I



10

15

20

25

30

donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, que en caso dado está sustituido por 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de entre alquilo inferior, hidroxilo, mercapto, alcoxi inferior, alquilendioxo inferior, benciloxi, alquiltio inferior, halógeno, trifluormetilo, nitro o amino, X significa oxígeno o azufre, m es el número entero 0 ó 1 y n significa 1 a 4, cada uno de los símbolos p y q representan un número entero de 1 a 3, donde (p+q) es el número 4, cada uno de los símbolos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior o HPh, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alcanciloxi inferior o superior, R<sub>4</sub> significa alquilo inferior, HPh-alquilo inferior, HPh o naftilo, que en caso dado está sustituido como Ph, furilo, tienilo, piridilo, benzofurilo, benzotienilo, quinolilo o isoquinolilo, cuyos restos heterocíclicos están en caso dado sustituidos como Ph, así como las sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

Un resto 1,2-fenileno Ph está preferentemente monosustituido, ilustrándose los sustituyentes por los siguientes grupos: alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo, n- o i-

5 -propilo, o -butilo; hidroxilo, mercapto; alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, etoxi, n- ó i-propoxi o -butoxi, alquilendioxi inferior, por ejemplo, metilendioxi, 1,1- ó 1,2-etilendioxi, benciloxi, alquiltio inferior, por ejemplo, metiltio o etiltio, halógeno, por ejemplo, flúor, cloro o bromo; trifluormetilo, nitro o amino.

10 De los números enteros mencionados es m preferentemente 1, cuando la fórmula I representa 1,4-benzodioxanos ó 1,4-benzoxatianos, o cero cuando aquella fórmula significa 1-benzofuranos. El grupo alquileo  $C_nH_{2n}$  significa preferentemente metileno, 1,1- ó 1,2-etileno, 1,2- ó 1,3-propileno, 1,2-1,3- ó 1,4-butileno, y cada uno de los símbolos p y q está preferentemente por el número 2.

15 Cada uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  significa preferentemente hidrógeno, pero también alquilo inferior, especialmente metilo u otro resto alquilo inferior arriba mencionado. Uno de estos símbolos, especialmente  $R_2$ , puede estar también por fenilo en caso dado sustituido, siendo los sustituyentes aquéllos de un resto H-Ph.

20 El símbolo  $R_3$  está preferentemente por hidroxilo libre, eterado o esterificado, tal como alcoxi inferior, por ejemplo, por uno de los restos alcoxi inferior arriba mencionados; alcanoiloxi inferior o superior, por ejemplo, acetoxi, propioniloxi o pivaliloxi; octanoiloxi, decanoiloxi, undecanoiloxi, lauroiloxi, miristoiloxi, palmitoiloxi o estearoiloxi; 25 pero también por hidrógeno.

Un grupo alquilo inferior  $R_4$  es preferentemente un grupo alquilo secundario o terciario con 3 a 7 átomos de carbono, tal como i-propilo, i- ó ter.butilo, -pentilo ó -hexilo.

30 Un grupo aralquilo  $R_4$  es preferentemente un grupo  $HPh-C_nH_{2n}$ ,

por ejemplo, bencilo, 1- ó 2-feniletilo. Grupos R<sub>4</sub> especialmente preferentes son los grupos fenilo HPh, que ya se han mencionado más arriba; pero también los grupos 1- ó 2-naftilo, que pueden estar sustituidos como indicado para HPh. Los grupos R<sub>4</sub> heterocíclicos son preferentemente 2- ó 3-furilo ó -tiazolilo preferentemente insustituidos; 2-, 3- ó 4-piridilo; 2- ó 3-(1-benzofuril ó 1-benzotienil); 2-, 3- ó 4-quinolilo ó 1-, 3- ó 4-isoquinolilo, pudiendo estos grupos estar sustituidos por 1 a 3 grupos alquilo inferior, preferentemente metilo.

Como en los compuestos de fórmula general I existe como mínimo un átomo de nitrógeno, se pueden presentar en forma de sales de adición de ácido, especialmente de sales de aplicación terapéutica, por ejemplo, de aquéllas que se derivan de los ácidos mencionados más abajo.

La expresión "inferior" define en los restos orgánicos o compuestos mencionados más arriba o a continuación aquéllos con un máximo de 7, preferentemente 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono. La expresión "superior" define restos con 8 a 20, preferentemente 10 a 16 átomos de carbono.

Los compuestos de la invención muestran valiosos efectos farmacológicos, por ejemplo, analgéticos y principalmente neurolépticos, encontrándose muy distanciadas las propiedades favorables de los efectos secundarios extrapiramidales (en dependencia de la dosis). Esta exacta separación de la forma de efecto no se ha observado hasta ahora en otros medios neurolépticos, por ejemplo, haloperidol. Estas propiedades se pueden demostrar en ensayos con animales, preferentemente en mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros y, especialmente, monos, como objeto de ensayo. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los animales por vía enteral,

por ejemplo, oral, o parenteral, por ejemplo, subcutánea, intraperitoneal o intravenosamente, por ejemplo, en forma de cápsulas de gelatina, suspensiones conteniendo fécula, soluciones acuosas o suspensiones. Aquí se emplean dosis orales de aproximadamente 0,1 - 10 mg/kg/día, preferentemente aproximadamente 0,5 hasta 5 mg/kg/día, especialmente 1 a 2,5 mg/kg/día. Los compuestos mencionados, por ejemplo, el 2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, o su hidrocloruro, originan en las dosis orales arriba mencionadas, especialmente entre aproximadamente 0,5 y 5 mg/kg/día, una reducción del reflejo accionador de la palanca de los monos (squirrel monkeys). Este ensayo se realiza como sigue: Monos se exponen en intervalos de tiempo determinados a un shock eléctrico, que se alimenta a través de los pies. Los animales pueden evitar este impulso eléctrico si accionan un pulsador. A los monos se les entrena para que empujen un pulsador antes de presentarse la descarga eléctrica. Cada presión del pulsador desplaza el shock eléctrico en 20 segundos. Si el mono no oprime el pulsador en el transcurso de 20 segundos, sufrirá shocks eléctricos breves (0,5 segundos) cada 20 segundos hasta que vuelva a empujar el pulsador. Bajo condiciones de control empujan los monos la palanca con una velocidad relativamente constante, de manera que rara vez reciben más de 5 ó 6 shocks durante un período de ensayo de 15 minutos. Los nuevos compuestos investigados en sus efectos neurolépticos inhiben el comportamiento evitador, aprendido en los animales de ensayo. El bloqueo de esta propiedad se evidencia en la disminución de la capacidad para evitar el shock eléctrico, sufriendo los animales de ensayo un número de shocks considerablemente superior.

Además, los nuevos compuestos, por ejemplo, el éster

propiónico del compuesto de dioxano arriba mencionado provoca en una de las dosis orales arriba mencionadas, especialmente entre aproximadamente 5 y 10 mg/kg/día, efectos analgéticos en el ratón. Estos efectos se pueden demostrar según el ensayo de retirada del rabo o el ensayo de curvatura por fenilquinona. En el primero de los ensayos se dirige sobre el rabo de ratas masculinas un rayo térmico y se mide la duración de la irradiación. El final de este intervalo de tiempo es el momento, en el cual el animal retira su rabo de la zona de radiación. El estímulo de calor no se emplea nunca más de 10 segundos. El valor de medición (valor de control) se determina en cada animal antes de la medicación. Para la determinación de la existencia de efectos analgéticos se calcula el valor promedio de los valores de control y se agregan tres valores de desviación standard. Los valores de tiempo obtenidos después de la medicación de los animales, que se encuentran por encima del valor promedio elevado antes mencionado, evidencian la presencia de un efecto analgético.

En el ensayo de curvatura se le inyectan a ratones masculinos intraperitonealmente 2,5 mg/kg de fenilquinona 20 minutos después de la administración oral de los compuestos de la invención. Se determina el número de ratones, que 5-15 minutos después de la inyección se curvan de dolor, presentando los animales de ensayo sin variar el efecto analgético existente.

Los compuestos de la invención se pueden emplear, por lo tanto, como medios analgéticos y preferentemente como medicos neurolépticos, por ejemplo, en el tratamiento de estados agresivos, excitación, miedo y dolor en animales, preferentemente en mamíferos. Los compuestos de la presente invención se pue

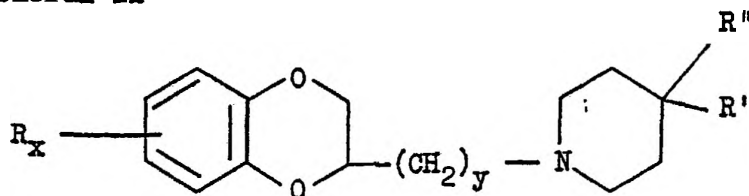
den emplear también como productos intermedios para la obtención de otros valiosos compuestos, especialmente farmacológicamente activos.

5           Compuestos preferentes son aquéllos de fórmula general I, donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, que en caso  
dado está sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados  
de entre alquilo inferior, hidroxilo, mercapto, alcoxi inferior,  
alquilendioxi inferior, benciloxi, alquiltio inferior, halógeno,  
10           trifluormetilo, nitro o amino, X significa oxígeno o azufre, m representa el número entero 0 ó 1, n representa el número entero 1 hasta 4, cada uno de los símbolos p y q representa un número entero de 1 a 3, donde (p+q) es el número 4, cada uno de los símbolos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, al  
15           canciloxi inferior o superior, R<sub>4</sub> significa alquilo inferior, HPh-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>, HPh o furilo, tienilo o piridilo, en caso dado sustituido por uno o dos restos alquilo inferior, y las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

20           Preferentes son además los compuestos de fórmula general I, donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, que en caso  
dado está sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados  
de entre alquilo, alcoxi o alquiltio en cada caso con un máximo de 4 átomos de carbono, halógeno o trifluormetilo, X signi-  
25           fica oxígeno, m representa el número entero 0 ó 1, n representa el número entero entre 2 a 4, cada uno de los símbolos p y q significa el número 2, cada uno de los símbolos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significa hidrógeno o alquilo con un máximo de 4 átomos de carbono, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con un máximo de  
30           4 ó alcanciloxi con un máximo de 16 átomos de carbono, R<sub>4</sub> sig-

nifica sec. ó terc.alquilo con 3 a 7 átomos de carbono, HPh-CH<sub>2</sub>, HPh, 2- ó 3-furilo ó -tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, y las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

5 Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula general II



(II)

10 donde R significa hidrógeno, alquilo, alcoxi o alquiltio, en cada caso con un máximo de 4 átomos de carbono, halógeno o trifluormetilo, x significa el número 1 ó 2, y significa el número entero de 2 a 4, R'' significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con un máximo de 4 ó alcanoiloxi con un máximo de 16 átomos de carbono, R' significa sec. ó terc.alquilo con 3 a 7 átomos de carbono, R<sub>x</sub>-bencilo, R<sub>x</sub>-fenilo, 2- ó 3-furilo ó -tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, y las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

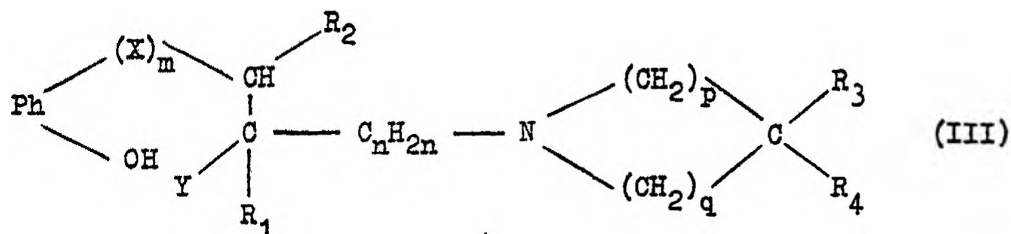
20 Tienen especial preferencia los compuestos de fórmula general II, donde R significa hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, etiltio, flúor, cloro o trifluormetilo, x representa el número 1 ó 2, y representa el número 2 ó 3, R'' significa hidrógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi o alcanoiloxi con 2 a 12 átomos de carbono, R' significa i-propilo, i- ó terc.butilo, bencilo, R<sub>x</sub>-fenilo, 2- ó 3-furilo ó -tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, y las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

25 Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula general II, donde R significa hidrógeno, metilo, metoxi,

30

flúor, cloro o trifluormetilo, en cada caso en la posición 7 u 8, x significa el número 1 ó 2, y representa el número 2 ó 3, R" significa hidróxi, metoxi o alcanciloxi con 3 a 10 átomos de carbono, R' significa m- ó p-R<sub>x</sub>-fenilo, y las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos.

Los compuestos de la presente invención se obtienen según métodos en sí conocidos, cerrando el anillo en un compuesto de fórmula VII



donde Y significa un grupo hidróxi esterificado, capaz de reacción.

Un grupo hidróxi esterificado, capaz de reacción, es, por ejemplo, un grupo hidróxi esterificado con un ácido inorgánico fuerte u orgánico, ante todo un hidrácido halogenado, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido iodhídrico, ácido sulfúrico o un ácido sulfónico aromático, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico o ácido p-bromobenzenosulfónico. El cierre de anillo se efectúa preferentemente en presencia de agentes de condensación básicos, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido o carbonato sódico, potásico o cálcico, hidruros, alcóxidos inferiores o alcanoatos inferiores de metal alcalino, tales como hidruro sódico, metilato sódico o acetato sódico, o de bases de nitrógeno terciarias orgánicas, tales como trialquilo inferior-aminas o pi-

ridinas, por ejemplo, trietilamina o lutidina.

5 Los compuestos obtenidos según la presente invención se pueden transformar entre sí en forma en sí conocida. Así se pueden, por ejemplo, esterificar los compuestos obtenidos, en los cuales R<sub>3</sub> significa hidroxilo, es decir, hacer reaccionar sus sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de litio, con derivados reactivos de ácidos alifáticos, por ejemplo, sus haluros o anhídridos. Los ésteres obtenidos se pueden hidrolizar según métodos en sí conocidos, preferentemente con álcalis acuosos.

10 Según las condiciones del procedimiento se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma, asimismo incluida en la invención, de sus sales de adición de ácido. Las sales obtenidas se pueden transformar en el compuesto libre en forma en sí conocida, por ejemplo, con bases más fuertes, tales como un hidróxido de metal o de amonio, una sal básica o intercambiadores de iones, tales como hidróxido o carbonato de metal alcalino. Por otra parte, la base libre obtenida puede formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Para la obtención de sales de adición de ácido se emplean especialmente ácidos que den sales terapéuticamente utilizables. Tales ácidos son, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácidos minerales fuertes, por ejemplo, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, o iodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o ácido perclórico; ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos o ácidos sulfónicos, tales como ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, maléico, hidroximaléico o pirúvico; ácido fenilacético, ácido benzóico, ácido p-aminobenzóico,

ácido antranílico, ácido p-hidroxibenzóico, salicílico ó p-aminosalicílico, ácido p-amóico, ácido nicotínico, ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; ácido halogenobencenosulfónicos, toluenosulfónicos, naftalinsulfónicos, ácido sulfanílico o ácido ciclohexansulfanílico o ácido ascórbico.

Estas u otras sales del nuevo compuesto, tales como, por ejemplo, los picratos, pueden servir también para la purificación de los compuestos libres obtenidos, transformando el compuesto libre en sales, separando éstas y liberando de las sales de nuevo el compuesto libre.

Debido a la estrecha relación entre el nuevo compuesto en forma libre y en forma de sus sales de adición de ácido se entenderán en lo anterior y a continuación bajo el compuesto libre según sentido y finalidad en caso dado también las correspondientes sales de adición de ácido.

Los productos de partida de fórmula III son nuevos, pero se pueden obtener según métodos en sí conocidos, por ejemplo, como descrito en el ejemplo.

Así se pueden obtener los productos de partida de fórmula III por reacción según Mannich de las piperidinas arriba mencionadas con aldehídos y/o cetonas correspondientes, bromación de las piperidinoalcanonas obtenidas, condensación de las  $\alpha$ -bromocetonas obtenidas con monoacetil-pirocatequina, reducción del producto de condensación cetónico con borohidruro sódico al alcohol correspondiente y su esterificación, por ejemplo, con cloruro de ácido p-toluenosulfónico.

Los productos de partida y los productos finales de fórmulas I a III, que son mezclas de isómeros, se pueden separar en los distintos isómeros según métodos en sí conocidos,

5 por ejemplo, por destilación fraccionada, cristalización y/o cromatografía. Los productos racémicos se pueden separar en los antípodas ópticos, por ejemplo, en la separación de sus sales diastereoisómeras, por ejemplo, por cristalización fraccionada de los d- ó l-tartratos o sales  $\alpha$ -metilbencilamónicas.

10 Las reacciones arriba mencionadas se efectúan según métodos en sí conocidos, en presencia o bajo ausencia de diluyentes, preferentemente en aquéllos que sean inertes con respecto a los reactantes y los disuelvan, catalizadores, agentes de condensación y de neutralización y/o en una atmósfera inerte, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o a temperaturas más elevadas, preferentemente al punto de ebullición del disolvente empleado, a presión normal o más elevada.

15 La invención se refiere asimismo a modificaciones del presente procedimiento, según las cuales un producto intermedio obtenible en cualquier etapa del procedimiento es utilizado como producto de partida y se realizan las etapas de procedimiento que quedan, o según el cual un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o donde un producto de partida se emplea en forma de un S-óxido, de una sal o de un antípoda ópticamente puro.

25 En el procedimiento de la presente invención se emplean preferentemente aquellos productos de partida, que conducen a los compuestos descritos inicialmente como especialmente valiosos, especialmente aquéllos de fórmula II.

30 Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención se pueden utilizar, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos, que contengan una cantidad eficaz de la sustancia activa junto o en mezcla con exci-

5 pientes que sen adecuados para la administración enteral o pa-  
renteral. Preferentemente se emplean tabletas o cápsulas de  
gelatina, que contienen la sustancia activa junto con diluyen-  
tes, por ejemplo lactosa, dextrosa, azúcar de caña, manitol,  
sorbitol, celulosa y/o glicina y lubricantes, por ejemplo, tie-  
10 rra de sílice, talco, ácido estearínico o sales del mismo, ta-  
les como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilengli-  
col; las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo,  
silicato de magnesio-aluminio, pasta de fécula, gelatina, tra-  
ganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica de sodio  
y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, agentes disgregantes,  
por ejemplo, féculas, agar, ácido algínico o una sal del mis-  
mo, tal como alginato sódico, enzimas de los aglutinantes y/o  
15 mezclas efervescentes, o agentes de absorción, colorantes, sa-  
zonantes y edulcorantes. Preparados inyectables son preferente-  
mente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los su-  
positorios en primera línea emulsiones o suspensiones grasas.  
Los preparados farmacológicos pueden estar esterilizados y/o  
contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, es-  
20 tabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores de la so-  
lubilidad, sales para regular la presión osmótica y/o tampo-  
nes. Los preparados farmacéuticos presentes, que, si se desea,  
pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente valio-  
sas, se obtienen en forma en sí conocida, por ejemplo, median-  
25 te procedimientos convencionales de mezclado, granulación o  
grageado, y contienen desde aproximadamente un 0,1 % hasta  
aproximadamente un 75 %, especialmente desde aproximadamente  
un 1 % hasta aproximadamente un 50 % de la sustancia activa.

30 Los ejemplos siguientes sirven para la ilustración  
de la invención. Las temperaturas se indican en grados cen-

tigrados. Si no se define de otra manera la evaporación de los disolventes se efectúa bajo presión más reducida.

Ejemplo 1

5 Una solución de 7 g de metilato sódico en 200 cc de metanol se mezcla con 20 g de 1-[4-(2-acetoxifenoxi)-3-tosiloxibutil]-4-hidroxi-4-fenilpiperidina, la mezcla se hierve durante 6 horas bajo reflujo y se evapora a un pequeño volumen. La mezcla de reacción se diluye con agua, se extrae con cloruro metilénico, el extracto se seca y se evapora. El resi-  
10 duo se trata con ácido clorhídrico etanólico y el residuo se recristaliza varias veces en etanol-dietiléter. Se obtiene el hidrocloreto del 2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, que funde a 203°. La base libre correspondiente funde, después de recristalizar en isopropanol a 142°.

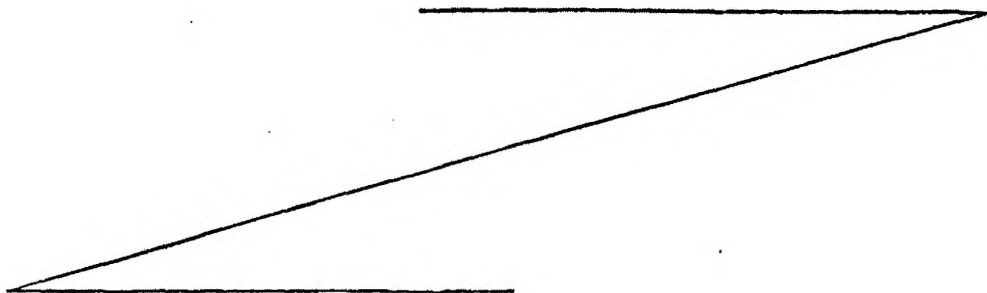
15 El producto de partida se obtiene como sigue: Una solución de 20 g de hidrocloreto de 4-hidroxi-4-fenilpiperidina, 10 cc de acetona, 5,6 g de paraformaldehído y 100 cc de nitrómetano se hierve durante 12 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se diluye con 500 cc de ciclohexano y el precipitado se separa. Se obtiene el hidrocloreto de la 4-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-2-butanona.

20 Una suspensión de 20 g del compuesto mencionado en último lugar en 100 cc de ácido acético se mezcla gota a gota, bajo fuerte agitación, con 3,7 cc de bromo en 25 cc de ácido acético, manteniéndose la temperatura en 25°. Después de una  
25 hora desaparece todo el color del bromo. Por destilación se separa la mitad del ácido acético. El concentrado se diluye con dietiléter y el precipitado obtenido se separa. Se obtiene el hidrocloreto de la 1-bromo-4-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-2-butanona.  
30

Una suspensión enfriada con hielo de 10 g de hidru-  
ro sódico al 56 % en ácido mineral y 100 cc de dimetilforma-  
mida se mezcla lentamente, consecutivamente con 16 g de o-ace-  
tilpirocatequina y 20 g de hidrocloreuro de la 1-bromo-4-(4-hi-  
droxi-4-fenilpiperidino)-2-butanona. La mezcla de reacción  
se agita durante 12 horas a 5° y después se mezcla con 2 g de  
borohidruro sódico. Se deja subir la temperatura de la mez-  
cla a temperatura ambiente, después de una hora se vierte so-  
bre hielo y se extrae con cloruro metilénico. El extracto se  
seca y evapora. Se obtiene el 1-(2-acetoxifenoxi)-4-(4-hidro-  
xi-4-fenilpiperidino)-2-butanol en forma de un aceite. 20 g  
de éste se disuelven en 70 cc de piridina, la solución se en-  
fría en un baño de hielo y se mezclan, bajo agitación, en por-  
ciones con 10 g de cloruro del ácido p-toluenosulfónico. Des-  
pués de 3 horas se diluye la mezcla con 500 cc de agua de hie-  
lo, el material sólido obtenido se separa, se lava varias ve-  
ces con agua y se seca sobre pentóxido de fósforo. Se obtie-  
ne la 1-[4-(2-acetoxifenoxi)-3-tosiloxibutil]-4-hidroxi-4-  
fenilpiperidina.

#### Ejemplo 2

Según el método descrito en el ejemplo anterior se  
obtienen también los siguientes compuestos de fórmula II, par-  
tiendo de cantidades equivalentes de productos de partida co-  
rrespondientes. En la tabla y es 2.



Nr.	R	x	R'	R''	Sal	P.f.
1	H	1	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OH	HCl	190
2	H	1	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	"	155
3	H	1	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	HBr	235
4	7-Cl		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	"	135-8
5	H	1	Bencilo	"	HCl	214
6	H	1	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	184-5
7	8-CH <sub>3</sub>	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	HCl	202-3
8	7-CH <sub>3</sub>	1	"	"	"	225
9	8-OCH <sub>3</sub>	1	"	"	"	199-0
10	6,7-Cl	2	"	"	-	225-227
11	6,7,8-Cl	3	"	"	HCl	I.R.*
12	H	1	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	"	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	182-5
13	H	1	2-Piridilo	"	HCl	260-2
14	H	1	3-Piridilo	"	"	245-0
15	H	1	3-CF <sub>3</sub> -4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	"	"	219-0
16	H	1	1-Benzotienilo-2	"	-	175-8
17	H	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl	224-5
18	H	1	"	OCH <sub>3</sub>	"	247

\* 3580, 1280 y 1033 cm<sup>-1</sup>.

Los compuestos mencionados en la tabla son los siguientes:

- 1-3) 2-[2-(4-hidroxi-4-[p-tolil, p-metoxifenil ó p-fluorfenil]-piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano;
- 4) 7-cloro-2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano;
- 5-6) 2-[2-(4-hidroxi-4-[bencil ó p-clorofenil]-piperidi-

no)-etil]-1,4-benzodioxano;

7-11) 8-metil-, 7-metil-, 8-metoxi-, 6,7-dicloro- ó 6,7,8-tricloro-2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano;

5 12-16) 2-[2-(4-hidroxi-4-[t-butil, 2-piridil, 3-piridil, p-cloro-m-trifluorfenilo ó 1-benzotien-2-il]-piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano;

17) 2-[2-(4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano y

10 18) 2-[2-(4-metoxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano.

En forma análoga se obtienen también los compuestos siguientes:

15 C-2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano. P.f. 141-143° (recristalizado en isopropanol).  $[\alpha]_D^{20} = -44,8^\circ$  (metanol). Su hidrocioruro funde a 225-227°.  $[\alpha]_D^{20} = -36,5^\circ$  (metanol).

d-2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano. P.f. 141-143°.  $[\alpha]_D^{20} = +44,8^\circ$  (metanol). Su hidrocioruro funde a 225-227°.  $[\alpha]_D^{20} = +36,5^\circ$  (metanol).

20 2-[3-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-propil]-1,4-benzodioxano. P.f. 95-98° (en isopropanol). Su hidrocioruro funde, después de recristalizar en isopropanol, a 155-157°.

2-[2-(4-hidroxi-4-tienil-2-piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano. P.f. 117-118° (en isopropanol).

25 Hidrocioruro de 2-[2-(4-bencilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, que en el espectro IR presenta bandas en 2447 y 748  $\text{cm}^{-1}$ .

30 Hidrocioruro de 2-[2-(4-p-fluorfenil-etilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, que en el espectro IR muestra bandas en 2485 y 695  $\text{cm}^{-1}$ .

Ciclamato de 2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzoxatiano, P.f. 176°.

Ciclamato de 2-[2-(4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzoxatiano. P.f. 146-148°.

5 Maleato de 2-[2-(4-etoxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano. P.f. 160-162°.

2-[2-(4-hidroxi-4-(2-benzotienil)-piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano. P.f. 175-178° (en etanol-acetona).

10 Dihidrocloruro de 2-[2-(4-hidroxi-4-(2-piridil)-piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano. P.f. 260-262° (en una mezcla de etanol-dietiléter). El 3-piridil-isómero obtenido en forma análoga funde a 245-250° (descomposición).

2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidinometil)-1,4-benzodioxano, que después de recrystalizar en metanol funde a 215-217°.

15 2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-2,3-dihidrobenzofurano. P.f. 107° (después de recrystalizar en isopropanol-éter de petróleo). Su hidrocioruro funde a 185-187° (recrystalizado en etanol-dietiléter).

### Ejemplo 3

20 Una mezcla de 2 g de hidrocioruro de 2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, 4 cc de anhídrido de ácido propiónico y 4 cc de piridina se hierve bajo agitación durante 10 minutos al reflujo. La mezcla de reacción se diluye con dietiléter, el material semisólido se separa por destilación, se lava con dietiléter y se recrystaliza en isopropanoldietiléter. Se obtiene el hidrocioruro del

25 2-[2-(4-propioniloxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, que funde, bajo descomposición, a 170°.

### Ejemplo 4

30 Una solución de 3 g de 2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpi-

peridino)-etil]-1,4-benzodioxano en 50 cc de tetrahydrofurano se mezcla bajo agitaci3n con 8 cc de butillitio 1,6-n en hexano. Despu3s de 3 horas se agrega una soluci3n de 2,4 g de cloruro n-decanoilico en 10 cc de tetrahydrofurano, la mezcla se hierve durante 48 horas bajo reflujo y se trata con 10 cc de soluci3n acuosa saturada de cloruro am3nico. La fase org3nica se separa, se evapora y el residuo se cromatografa en placas de gel de s3lice. Se eluye con cloroformo-3ster ac3tico (4:1). El material se recoge en  $R_{cm} = 4,5$ . Se obtiene el 2-[2-(4-n-decanoiloxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano anal3ticamente puro en forma de un aceite amarillo claro.

Para la obtenci3n de inyecciones con un efecto de larga duraci3n se puede disolver el producto en aceite de s3samo.

15 Ejemplo 5

Obtenci3n de 10.000 tabletas con un contenido cada una de 5 mg de sustancia activa:

Componentes:

20	Hidrocloruro de 2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano	50 g
	Lactosa	1157 g
	F3cula de ma3z	75 g
	Poli3tilenglicol 6000	75 g
	Polvo de talco	75 g
25	Estearato de magnesio	18 g
	Agua purificada	q.s.

30 Procedimiento: Todos los componentes pulverulentos se pasan a trav3s de un tam3z de 0,6 mm de ancho de malla. Despu3s se mezcla la sustancia activa con la lactosa, el talco, el estearato de magnesio y con la mitad de la f3cula en un mez-

clador adecuado. La otra mitad de la fécula se suspende en 40 cc de agua y la suspensión se agrega a la solución hirviendo de polietilenglicol en 150 cc de agua. La pasta obtenida se agrega a los polvos y se granula, en caso dado bajo adición de una cantidad de agua adicional. El granulado se seca durante la noche a 35°, se pasa a través de un tamiz de 1,2 mm de ancho de malla y se prensa a tabletas con un diámetro de 6,4 mm, dotadas de ranura de rotura.

Obtención de 10.000 cápsulas con un contenido cada una de 2,5 mg de sustancia activa.

Componentes:

	Hidrocloruro de 2-[2-(4-hidroxi-4-fenil-piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano ( $\alpha = -36,5^\circ$ )	25 g
	Lactosa	1875 g
15	Polvo de talco	100 g

Procedimiento: Todos los componentes pulverulentos se pasan a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Después se homogeniza la sustancia activa primeramente con el talco y después con la lactosa en un mezclador adecuado. Cápsulas de gelatina del nº 3 se llenan en una máquina llenadora en cada caso con 200 mg de la mezcla obtenida.

En forma análoga se obtienen tabletas y cápsulas de gelatina dura con los demás compuestos descritos en los ejemplos.

25 Ejemplo 6

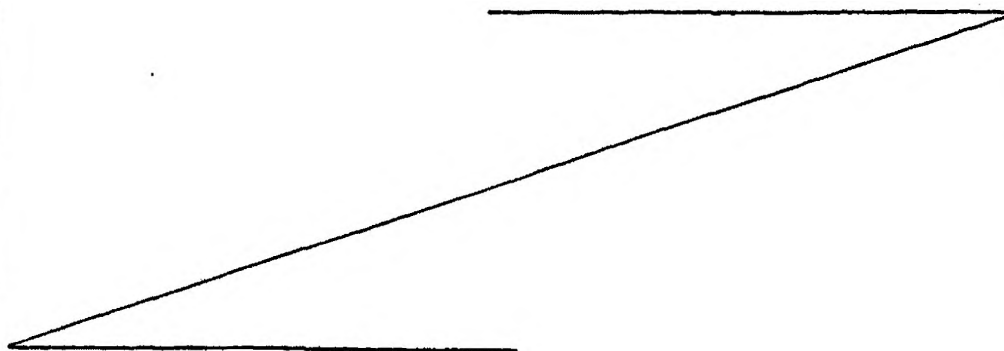
Una mezcla de 2,2 g de hidrocloruro de 2-[2-(4-hidroxi-4-piridil-2-piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, 4 cc de piridina y 4 cc de anhídrido de ácido propiónico se hierve bajo agitación durante 20 minutos al reflujo. La mezcla de reacción se diluye con dietiléter y el precipitado obtenido se re-

cristaliza en isopropanol. Se obtiene el hidrocioruro del 2-[2-(4-propioniloxi-4-piridil-2-piperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, que funde bajo descomposición a 125-130°.

Ejemplo 7

5 Una solución de 4 g de 2-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano en 50 cc de tetrahidrofurano anhidro se mezcla bajo agitación a 0° con n-butillitio 1,6-n en hexano. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, se mezcla bajo agitación con 1,5 cc de cloruro pivaloílico en 10 cc de tetrahidrofurano y se hierve durante 24 horas bajo reflujo. Después de enfriar se mezcla la mezcla de reacción con 10 cc de solución acuosa saturada de cloruro amónico y después con 200 cc de dietiléter. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca, se evapora y el residuo se disuelve en 15 isopropanol. La solución se acidifica con ácido clorhídrico etanólico 6-n y el precipitado se separa. Se obtiene el hidrocloruro del 2-[2-(4-pivaloilloxi-4-fenilpiperidino)-etil]-1,4-benzodioxano, que funde a 195-200° bajo descomposición.

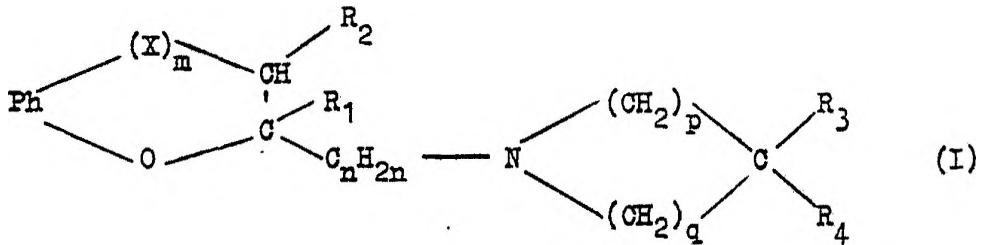
20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la obtención de 2-piperidinoalquil-(1-benzofuranos ó 1,4-benzodioxanos) de fórmula general I

5



10

15

20

25

30

donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, que en caso dado está sustituido por 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de entre alquilo inferior, hidroxilo, mercapto, alcoxi inferior, alquilendioxi inferior, benciloxi, alquiltio inferior, halógeno, trifluorometilo, nitro o amino, X significa oxígeno o azufre, m es el número entero 0 ó 1 y n significa 1 a 4, cada uno de los símbolos p y q representan un número entero de 1 a 3, donde (p+q) es el número 4, cada uno de los símbolos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior o HPh, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alcanciloxi inferior o superior, R<sub>4</sub> significa alquilo inferior, HPh-alquilo inferior, HPh o naftilo, que en caso dado está sustituido como Ph, furilo, tienilo, piridilo, benzofurilo, benzotienilo, quinolilo o isoquinolilo, cuyos restos heterocíclicos están en caso dado sustituidos como Ph, así como las sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido terapéuticamente utilizables de estos compuestos, caracterizado porque un compuesto de fórmula III

m/e



1 a 5, caracterizado porque un producto intermedio obtenido en cualquier etapa del procedimiento se emplea como producto de partida y se realizan las etapas de procedimiento que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de una sal o de un antípoda ópticamente puro.

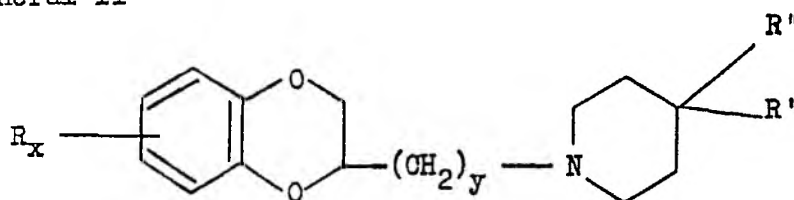
7ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, que en caso dado puede estar sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre alquilo inferior, hidroxilo, mercapto, alcoxi inferior, alquilendioxio inferior, benciloxi, alquiltio inferior, halógeno, trifluorometilo, nitro o amino, X significa oxígeno o azufre, m representa el número entero 0 ó 1, n representa el número entero 1 a 4, cada uno de los símbolos p y q significa un número entero de 1 a 3, donde (p+q) es el número 4, cada uno de los símbolos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior o superior, R<sub>4</sub> significa alquilo inferior, HPh-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>, HPh o furilo, tienilo o piridilo en caso dado sustituido por uno o dos restos alquilo inferior, y sus sales de adición de ácido.

8ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula general I indicada en la reivindicación 1, donde Ph significa un resto 1,2-fenileno, que en caso dado puede estar sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo, alcoxi o alquiltio en cada caso con un máximo de 4 átomos de carbono, halógeno o trifluorometilo, X significa oxígeno, m representa el número entero 0 ó 1, n representa el nú

ME

mero entero 2 a 4, cada uno de los símbolos p y q significa el número 2, cada uno de los símbolos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significa hidrógeno o alquilo, con un máximo de 4 átomos de carbono, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con un máximo de 4 átomos de carbono o alcanoiloxi con un máximo de 16 átomos de carbono, R<sub>4</sub> significa sec. o terc.alquilo con 3 a 7 átomos de carbono, HPh-CH<sub>2</sub>, HPh, 2- ó 3-furilo ó -tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, y sus sales de adición de ácido.

9<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general II



donde R significa hidrógeno, alquilo, alcoxi o alquiltio en cada caso con un máximo de 4 átomos de carbono, halógeno o trifluormetilo, x significa los números 1 ó 2, y el número entero de 2 a 4, R" significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con un máximo de 4 o alcanoiloxi con un máximo de 16 átomos de carbono, R' significa sec. ó terc.alquilo con 3 a 7 átomos de carbono, R<sub>x</sub>-bencilo, R<sub>x</sub>-fenilo, 2- ó 3-furilo ó -tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, y sus sales de adición de ácido.

10<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula general II, indicados en la reivindicación 9, donde R significa hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, etiltio, flúor, cloro o trifluormetilo, x representa el número 1 ó 2, y representa el número 2 ó 3, R" significa hidrógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi o alcanoiloxi con 2 a 12 átomos de car-

m/e

bono, R' significa i-propilo, 1- ó tere.butilo, bencilo, R<sub>x</sub>-fe-  
nilo, 2- ó 3-furilo ó -tienilo, 2-, 3- ó 4-pirídilo, y sus sa-  
les de adición de ácido.

5 11<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicacio-  
nes 1.a 6, caracterizado porque se preparan los compuestos de  
fórmula general II indicada en la reivindicación 9, donde R  
significa hidrógeno, metilo, metoxi, flúor, cloro o trifluor-  
metilo, en cada caso en la posición 7 u 8, x representa el nú-  
mero 1 ó 2, y representa el número 2 ó 3, R" significa hidro-  
10 xi, metoxi o alcanoiloxi con 3 a 10 átomos de carbono, R' sig-  
nifica m- ó p-R<sub>x</sub>-fenilo, y sus sales de adición de ácido.

12<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicacio-  
nes 1 a 3, 5 y 6, caracterizado porque se preparan el 2-2-(4-  
hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil7-1,4-benzodioxano y sus sales  
15 de adición de ácido.

13<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de 2-piperidi-  
noalquil-(1-benzofuranos ó 1,4-benzodioxanos), tal y como que-  
da sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20 Esta Memoria consta de 26 hojas, escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid

13 JUL 1977

CIBA-GEIGY A.G.

J.M. GOMEZ ACEBO / POMB  
p.p. Firmado: Alejandro Calle López

mCe.