

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

- 6 NOV. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	462.040
FECHA DE PRESENTACION	1.9.77

PATENTE DE INVENCION

⑩ PRIORIDADES: ⑪ NUMERO	⑫ FECHA	⑬ PAIS
75701	1 de Septiembre de 1.976	LUXEMBURGO

⑭ FECHA DE PUBLICIDAD	⑮ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑯ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D; A61K	

⑰ TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE PERHIDRO-AZA-HETEROCICLOS.

⑱ SOLICITANTE (S)
CIBA-GEIGY A.G.-

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Klybeckstrasse 141- 4002 Basilea (Suiza).-

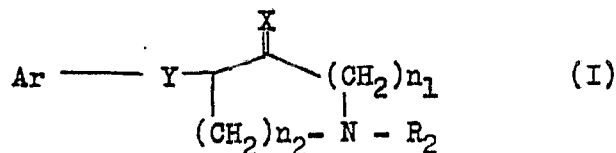
⑲ INVENTOR (ES)
Romeo Paioni.

⑳ TITULAR (ES)

㉑ REPRESENTANTE
Don José Miguel Gómez-Acebo Pombo.-

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de perhidro-aza-heterociclos y sus sales.

Los compuestos obtenibles según la presente invención corresponden a la fórmula



10.

donde X significa el resto oxo o hidrógeno y el resto OR₁, donde R₁ significa hidrógeno o un resto hidrocarburo en caso dado sustituido, alifático, en caso dado sustituido, aralifático, o en caso dado sustituido, aromático, o un resto acilo,

15.

R₂ significa hidrógeno o un resto hidrocarburo en caso dado sustituido alifático, Y significa oxígeno o azufre, n₁ y n₂ en cada caso representan valores 1 hasta 3, donde n₁ + n₂ es como máximo cuatro y Ar significa un resto hidrocarburo en caso dado sustituido aromático.

20.

Los restos hidrocarburos alifáticos R₁ y R₂ son, en primer lugar alquilo inferior, pero también pueden ser alqueno inferior o alquino inferior.

Los restos hidrocarburo alifáticos son especialmente fenil-alquilo inferior, además, fenil-alqueno inferior o fenil-alquino inferior.

25.

Los restos hidrocarburo aromáticos son especialmente fenilo, además, naftilo, tales como 1- ó 2-naftilo, naftilo hidrogenado, tales como 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo, 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo, antranilo, tales como 1-, 2- ó 9-antrilo, 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno, tales como 9,10-

30.

5. dihidro-1,10-etanoantracen-1-ilo ó 9,10-dihidro-9,10-etenoantracenilo, tales como 9,10-dihidro-9,10-etenoantracen-1-ilo, -2-ilo ó -9-ilo. Los sustituyentes en la parte fenilo del fenil-alquilo inferior, fenil-alquenilo inferior y fenil-alquinilo inferior, o en un anillo aromático del naftilo de la clase indicada o en uno o dos anillos aromáticos de antrilo, 9,10-dihidro-9,10-etanoantracenilo o 9,10-dihidro-9,10-etenoantracenilo, en cada caso de la clase arriba indicada, son, por ejemplo, alquilo inferior en caso dado sustituido, tal como por halógeno, tal como alquilo inferior o trifluorometilo, hidroxilo en caso dado eterado o esterizado, tal como hidroxilo, alcoxi inferior, metilendioxi o halógeno, y/o carboxi en caso dado funcionalmente modificado, tal como carboxi, carboxi esterificado, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilo, carboxi amidado, por ejemplo, carbamoilo en caso dado N-sustituido, tal como carbamoilo, N-alquilo inferior-carbamoilo o N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, además, por ejemplo, nitro o ciano, donde los restos indicados, en cada caso, se pueden presentar 1, 2 ó 3 veces y ser iguales o diferentes entre sí, y los restos sustituidos pueden llevar uno o varios sustituyentes en cualquier posición adecuada para la sustitución.

15. Los sustituyentes de alquilo inferior, así como alquenilo inferior o alquinilo inferior son, por ejemplo, hidroxilo en caso dado eterado o esterificado, tal como hidroxilo, alcoxi inferior, feniloxi y/o halógeno, o carboxi en caso dado funcionalmente modificado, tal como carboxi, carboxi esterificado, por ejemplo alcoxi inferior-carbonilo, carboxi amidado, por ejemplo, carbamoilo, N-alquilo inferior-carbamoilo o N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, o ciano.
- 25.
- 30.

En relación con la presente invención contienen los restos denominados "inferiores" preferentemente hasta 7 especialmente hasta 4, los restos acilo hasta 5 átomos de carbono.

5. Las expresiones generales empleadas en relación con la presente invención tienen, por ejemplo, los siguientes significados:

10. El alquilo inferior puede estar sin ramificar o ramificado, especialmente en el átomo α -carbono y es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo, terc.butilo.

15. El alquenilo inferior contiene uno o varios enlaces dobles y es, por ejemplo, alilo, 1- ó 2-metilalilo ó 3,3-dimetilalilo, mientras alquinilo inferior significa por ejemplo, propargilo.

20. El fenil-alquilo inferior es, por ejemplo, bencilo, 1- ó 2-feniletilo, mientras fenil-alquenilo inferior es, por ejemplo, cinamilo, y fenil-alquinilo inferior es, por ejemplo, 3-fenilpropargilo, pudiendo el resto R_1 ser, por ejemplo, también estirilo o feniletinilo.

Alcoxi inferior es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec.butiloxi o terc.butiloxi, además, n-pentiloxi o neopentiloxi.

25. Halógeno es especialmente cloro o bromo, pero también puede ser fluor, además, iodo.

30. El alcoxi inferior-carbonilo es, por ejemplo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, mientras N-alquilo inferior- y N,N-dialquilo inferior-carbamoilo es, por ejemplo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo o N,N-dietilcarbamoilo.

5. Alcoxi inferior-alquilo inferior es, por ejemplo, metoximetil, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 1-metoxi-2-propilo, 1-etoxi-2-propilo o 1-etoxi-2-butilo, estando el alcoxi inferior separado del átomo de carbono de enlace de la parte alquilo inferior preferentemente como mínimo por 2, generalmente 2 - 3 átomos de carbono.
10. El feniloxi-alquilo inferior es, por ejemplo, feniloximetilo o, especialmente, 2-feniloxietilo, pudiendo el fenilo en tales restos estar sustituido, por ejemplo, como un resto aromático en un grupo aralifático R_1 .
- El halógeno-alquilo inferior es, por ejemplo, fluorometilo, trifluormetilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2-cloroetilo ó 2-bromoetilo.
15. El carboxi-alquilo inferior es, por ejemplo, carboximetilo, 2-carboxietilo ó 1-carboxi-2-propilo, mientras alcoxi inferior-carbonilo-alquilo inferior es, por ejemplo, metoxycarbonilmetilo, 2-metoxycarboniletilo, 1-metoxycarbonil-2-propilo, 1-etoxycarbonil-2-butilo, 1-etoxycarbonil-3-butilo, 2-etoxycarboniletilo ó 1-etoxycarbonil-2-propilo.
20. El carbamoil-alquilo inferior, en caso dado sustituido por nitrógeno es, por ejemplo, carbamoilmetilo, carbamoiletilo, 1-carbamoil-2-propilo, N-metilcarbamoilmetilo, N-etilcarbamoilmetilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, 2-N-metilcarbamoilmetilo, 2-N-etilcarbamoiletilo, 2-N,N-dimetilcarbamoiletilo, 1-N-metilcarbamoil-2-propilo ó 1-N,N-dimetilcarbamoil-2-propilo.
25. Ciano-alquilo inferior significa, por ejemplo, cianometilo, 1- ó 2-cianoetilo, 3-cianopropilo y 1-ciano-2-propilo.
30. Los restos acilo R_1 corresponden a la fórmula

- C(=O)-R, donde R significa un resto hidrocarburo en caso dado sustituido, alifático, cicloalifático, aromático o aralifático, tal como alquilo inferior, en caso dado sustituido, además, alquenilo inferior o alquinilo inferior, cicloalquilo, en caso dado sustituido, mono- o policíclico, fenilo en caso dado sustituido o fenil-alquilo inferior, así como fenil-alquenilo inferior o fenil-alquinilo inferior. Sustituyentes de alquilo inferior así como alquenilo inferior o alquinilo inferior son, por ejemplo, hidroxilo en caso dado eterado o esterificado, tal como hidroxilo, alcoxi inferior y/o halógeno, aquellos del cicloalquilo, fenilo, fenil-alquilo inferior, fenil-alquenilo inferior y fenil-alquinilo inferior, alquilo inferior en caso dado sustituido, por ejemplo, por halógeno, tal como alquilo inferior o trifluormetilo, hidroxilo en caso dado eterado o esterificado, tal como hidroxilo, alcoxi inferior o halógeno, y/o carboxi funcionalmente modificado, tal como carboxi esterificado, tal como, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilo, carboxi amidado, por ejemplo, carbamoilo, N-alquilo inferior-carbamoilo o N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, o ciano, donde los restos sustituidos pueden llevar uno o varios sustituyentes en cualquier posición adecuada para la sustitución.

- El cicloalquilo monocíclico es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, mientras el cicloalquilo policíclico es por ejemplo, biciclo[2,2,1]heptilo (norbornilo), biciclo[2,2,2]octilo o adamantilo, tal como l-adamantilo.

- Las sales de los compuestos de fórmula I son las sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, con ácidos inorgánicos adecuados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido

5. bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o con ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos adecuados, tales como alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos o heterocíclicos, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido malico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido pirúvico, ácido benzoico, ácido antranílico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido embónico, ácido metanosulfónico,
10. ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido etilensulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido naftalinsulfónico, ácido sulfanílico o ácido ciclohexilaminsulfónico. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán bajo los compuestos libres y bajo las sales según sentido y finalidad, en caso dado, también las correspondientes sales o bien los compuestos libres.
15. Los compuestos de la presente invención se pueden presentar en forma de mezclas de isómeros, por ejemplo, mezclas de compuestos de la configuración cis y trans, o de isómeros unitarios, por ejemplo, de la configuración cis o trans, además en forma de racematos o de antípodas ópticos.
20. Los nuevos compuestos de fórmula general I tienen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente poseen eficacias entidepresivas, lo que se puede demostrar a base de correspondientes ensayos farmacológicos. Así producen estas sustancias una inhibición de la recepción de noradrenalina, tal como se puede mostrar por ejemplo, mediante la inhibición de la evacuación de noradrenalina en el cerebro
25. de la rata provocada por la 3-hidroxi-4-metil- α -metil-fenetil-
- 30.

- amina [A. CARLSSON, H. CORRODI, K. FUXE y T. HOEKFELT: Europ. J. Pharmacol. 5, 367 (1969)] después de administración peroral de 100 mg/kg. Además producen una potenciación de los efectos serotoninérgicos, lo que se puede mostrar mediante potenciación del tremor cerebral inducido por 5-hidroxitriptofano en el ratón después de administración intraperitoneal de 3 hasta 100 mg/kg. Especialmente particular de estas sustancias es una inhibición de la recepción de serotonina, tal como se puede mostrar mediante la inhibición de la evacuación producida por 2-hidroxi-4-metil- α -etil-fenetilamina de la serotonina [A. CARLSSON et. al.: Europe. J. Pharmacol. 5 357 (1969)] en el cerebro de la rata después de administración peroral de dosis de 3 hasta 100 mg/kg.

- Estas propiedades farmacológicas caracterizan los nuevos compuestos, y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, como antidepresivos que en forma de preparados farmacéuticos se pueden emplear para el tratamiento de depresiones de distinta clase.

- La invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula I en los cuales X significa el resto oxo o hidrógeno y el resto OR_1 , donde R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, carboci-alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo-alquilo inferior, carbamoilo-alquilo inferior, N-alquilo inferior-carbamoil-alquilo inferior, N,N-dialquilo inferior-carbamoilo-alquilo inferior o ciano-alquilo inferior, además, fenilo o fenil-alquilo inferior, en caso dado ramificado en el átomo α -carbono, o feniloxi-alquilo inferior, donde en cada caso el fenilo puede estar sustituido en caso dado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, N-al-

5. quilo inferior-carbamoilo, N,N-dialquilo inferior-carbamoilo o ciano y donde R_1 es además acilo, donde el acilo está por el grupo $-C(=O)-R$, donde R significa alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior o halógeno-alquilo inferior, además, fenilo o fenil-alquilo inferior, donde el fenilo, en cada caso, puede estar sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogeno y/o trifluormetilo, R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior, o propargilo, Y tiene el significado arriba indicado y Ar significa fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo
10. o antrilo de la clase indicada, donde en cada caso el fenilo o un anillo aromático de naftilo o antrilo puede estar en caso dado sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, N-alquilo inferior-carbamoilo, N,N-dialquilo
15. inferior-carbamoilo, nitro o ciano, pudiendo estos sustituyentes estar en cada caso 1, 2 ó 3 veces presentes y bien ser iguales o diferentes entre sí, y n_1, n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen el significado arriba indicado, así como sus sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido
20. farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere ante todo a los compuestos de fórmula I en los cuales X significa el grupo oxo o hidrógeno y el resto OR_1 , donde R_1 significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, así carbamoil-alquilo inferior, en caso dado sustituido por N-alquilo inferior o N,N-dialquilo inferior, por ejemplo, carbamoilmetilo, l-carbamoil-2-propilo, l-N-metilcarbamoil-2-propilo ó l-N,N-dimetilcarbamoil-2-propilo, o ciano-alquilo inferior, por ejemplo, cianometilo ó l-ciano-2-propilo, además, fenilalquilo inferior preferente ramificada en la parte alquilo inferior, por

25.

30.

- ejemplo, 1-metil-2-fenil-etilo ó 1-metil-3-fenil-propilo, carbamoilfenil-alquilo inferior o carbamoilfeniloxi-alquilo inferior, por ejemplo, 2-(2- ó 4-carbamoilfenil)-etilo ó 2-(2- ó 4-carbamoilfeniloxi)-etilo, o acilo, donde el acilo está por el grupo $-C(=O)-R$, donde R significa alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo, alcoxi inferior-alquilo inferior ó halógeno-alquilo inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono en las partes alquilo inferior, además, fenilo o fenil-alquilo inferior o halógeno-alquilo inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono en las partes alquilo inferior, además, fenilo o fenil-alquilo inferior, donde el fenilo puede estar sustituido por alquilo inferior o alcoxi inferior en cada caso con hasta 4 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, halógeno y/o trifluormetilo, R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono o propargilo, donde Y tiene el significado de arriba y Ar es fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, donde el fenilo, naftilo o el anillo aromático del tetrahidronaftilo, en caso dado, está sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi, alcoxi inferior-carbonilo, N-alquilo-inferior-carbamoilo o N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, donde el alquilo inferior tiene en cada caso hasta 4 átomos de carbono, o está sustituido por halógeno, trifluormetilo, carbamoilo, nitro o ciano, donde estos sustituyentes se pueden presentar, en cada caso, 1 ó dos veces y bien ser iguales o diferentes, y n_1 , n_2 así como n_1+n_2 tienen los significados de arriba, así como sus sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. La invención se refiere ante todo a los compuestos de fórmula I en los cuales X significa el resto oxo o hidrógeno y el resto OR_1 , donde R_1 sig-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

- nifica hidrógeno, alquilo inferior, por ejemplo, metilo, ciano-alquilo inferior, por ejemplo, cianometilo, o carbamoil-alquilo inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, por ejemplo, carbamoilmetilo,
5. además, fenilo, que en caso dado está sustituido en la forma indicada más abajo para Ar, o acilo, donde el acilo está por el grupo $-C(=O)-R$, donde R significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo o etilo, R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de
10. carbono, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo, además, propargilo, y Ar significa fenilo, naftilo ó 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, que en caso dado están sustituidos como máximo dos veces por alquilo inferior, alcoxi inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, halógeno, trifluormetilo, carbamoilo, nitro o ciano, donde los mencionados sustituyentes
15. están aromáticamente enlazados y en cada caso una vez o en el caso de alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno también dos veces presentes y pueden ser iguales o diferentes entre si, Y, n_1 , n_2 así como n_1+n_2 tienen los significados de
20. arriba, Y significa preferentemente oxígeno y n_1+n_2 juntos significan 3, así como sus sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.
25. La invención se refiere en primer lugar a los compuestos de fórmula I en los cuales X significa el resto oxo o hidrógeno y el resto OR_1 , donde R_1 significa hidrógeno o alquilo inferior, especialmente metilo, R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior, especialmente metilo, o propargilo, y Ar significa fenilo, naftilo o 5,6,7,8-tetrahidronaftilo,
30. donde el fenilo puede estar como máximo sustituido preferen-

- temente dos veces por alquilo inferior, especialmente metilo, alcoxi inferior, especialmente metoxi, o halógeno, especialmente cloro, fluor o bromo, o sustituido por trifluormetilo, pudiendo los sustituyentes mencionados ser iguales o diferentes entre si e Y, n_1 , n_2 , así como $n_1 + n_2$ tener los significados arriba mencionados, siendo Y sin embargo preferentemente oxígeno, n_1 y n_2 juntos 3, y n_1 ante todo 1 y n_2 2, así como sus sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.
- 5.
10. La invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula I mencionados a continuación:
trans-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-pirrolidina,
trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-pirrolidina,
trans-3-hidroxi-4-feniltio-pirrolidina,
15. trans-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-1-metil-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-feniltio-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-feniltio-1-metil-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-piperidina,
20. trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina,
trans-4-hidroxi-3-(3,4-dimetil-fenoxi)-piperidina,
trans-4-hidroxi-3-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(m-clorofenoxi)-piperidina,
trans-3-metoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-piperidina,
25. trans-3-metoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina,
trans-3-acetiloxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-piperidina,
trans-3-acetiloxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-propargil-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-piperidina,
30. trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina,

- trans-3-metoxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-piperidina,
trans-3-metoxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-l-metil-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-l-metil-
5. piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(p-fluor-fenoxi)-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(p-fluor-fenoxi)-l-metil-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(2-bromo-4-metoxi-fenoxi)-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(2-bromo-4-metoxi-fenoxi)-l-metil-piperidina,
10. trans-3-hidroxi-4-(p-trifluormetil-fenoxi)-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(p-trifluormetil-fenoxi)-l-metil-piperidina,
trans-4-hidroxi-5-(3,4-dimetil-fenoxi)-hexahidro-1H-azepina,
trans-4-hidroxi-5-(3,4-dimetil-fenoxi)-hexahidro-1-metil-1H-
azepina,
15. trans-4-hidroxi-5-(p-trifluormetil-fenoxi)-hexahidro-1-1H-
azepina,
trans-4-hidroxi-5-(p-trifluormetil-fenoxi)-hexahidro-1-metil-
1H-azepina,
cis-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-piperidina,
20. cis-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-l-metil-piperidina,
cis-3-metoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-piperidina,
cis-3-metoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-l-metil-1-piperidina,
cis-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-piperidina,
cis-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-l-metil-piperidina,
25. cis-3-metoxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-piperidina,
cis-metoxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-l-metil-piperidina,
cis-3-hidroxi-4-(m-cloro-fenoxi)-piperidina,
cis-3-hidroxi-4-(m-cloro-fenoxi)-l-metil-piperidina,
cis-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-piperidina,
30. cis-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-l-metil-piperidina,

cis-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-piperidina,
 cis-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-1-metil-piperidina,

5.

cis-3-hidroxi-4-(p-fluor-fenoxi)-piperidina,
 cis-3-hidroxi-4-(p-fluor-fenoxi)-1-metil-piperidina,
 4-(3,4-dimetil-fenoxi)-3-piperidona,
 4-(2,3-dimetil-fenoxi)-3-piperidona,
 4-(m-cloro-fenoxi)-3-piperidona,
 4-(1-naftiloxi)-3-piperidona,

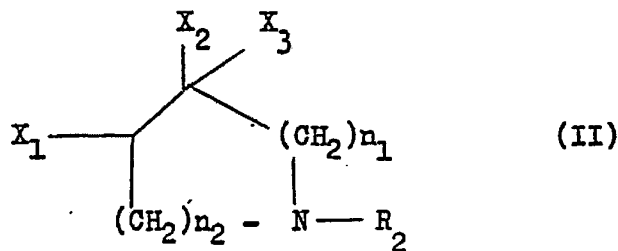
10.

4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-3-piperidona,
 4-(p-fluor-fenoxi)-3-piperidona,
 3-(3,4-dimetil-fenoxi)-4-piperidona,

así como sus sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15.

Los nuevos compuestos de fórmula I se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



20.

donde X_1 y X_2 juntos significan epoxi y X_3 significa hidrógeno, o X_1 significa hidroxilo libre o esterificado, capaz de reacción, X_2 significa el grupo $-\text{OR}_1$ capaz de reacción y X_3 significa hidrógeno o X_2 y X_3 juntos significan en resto oxo y R_2 tiene siempre el significado indicado bajo la fórmula I, con un compuesto de fórmula:

25.



30.

donde Ar e Y tienen los significados de arriba, o una sal del mismo. Las sales del producto de partida de fórmula III son,

en primer lugar las sales de metal, especialmente de metal alcalino, por ejemplo, las sales de sodio o de potasio.

5. Un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción X_1 es un grupo hidroxil esterificado por un ácido fuerte, especialmente un ácido inorgánico fuerte, tal como un hidrácido halogenado, especialmente ácido clorhídrico, bromhídrico o iodhídrico, o ácido sulfúrico, o un ácido sulfónico orgánico fuerte, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico o ácido 4-bromobencenosulfónico, y representa en primer lugar halógeno, por ejemplo, cloro, bromo o iodo, o sulfoniloxi alifática o aromáticamente sustituido, por ejemplo, metilsulfoniloxi ó 4-metil-fenilsulfoniloxi.

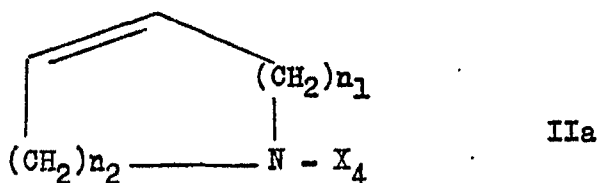
10. La reacción empleando productos de partida en los cuales X_1 significa hidroxil esterificado capaz de reacción ó X_1 y X_2 juntos significan epoxi, se realiza en forma en sí conocida, trabajándose ventajosamente en presencia de un medio básico, tal como de una base inorgánica, por ejemplo, de un carbonato de metal alcalino o de metal alcalino térreo o de un hidróxido alcalino o alcalino-térreo, o de una base orgánica, tal como de un alcanolato inferior de metal alcalino y/o de un exceso de un reactante básico, generalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes y, si es necesario, bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo en un margen de temperatura desde unos -20° hasta unos $+150^\circ$,
15. preferentemente desde temperatura ambiente hasta unos 100° ,
20. en un recipiente abierto o cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, en una atmósfera de nitrógeno.

25. Disolventes inertes adecuados son, por ejemplo, los hidrocarburos, tales como benceno, los líquidos etéricos, tales como tetrahidrofurano, dioxano o di-alquilo inferior-éter
30.

- del etilenglicol o del dietilenglicol, por ejemplo, dietilenglicoldimetiléter, además, los alcanones inferiores, tales como acetona o metiletacetona, además las amidas del ácido carboxílico, tales como N,N-dimetilformamida, además, los nitrilos de ácidos carboxílicos, tal como acetonitrilo, además,
5. amidas del ácido fosfórico, tal como triamida del ácido hexametilfosfórico, además, tetrametilúrea, sulfolano o los alcanoles inferiores, tales como metanol, etanol, n- o iso-propanol, n- o sec. o terc.butanol, o las mezclas de tales disolventes.
10. Si un compuesto de fórmula III no se emplea como sal, se empleará en la reacción un agente de condensación adecuado, tales como bases inorgánicas u orgánicas o mezclas de las mismas. Bases inorgánicas son, por ejemplo, los carbonatos, hidróxidos y óxidos de metales alcalinos, alcalino-térreos así
15. como térreos, por ejemplo, carbonato de litio, sodio, potasio o calcio, además, las aminas, preferentemente las aminas terciarias, tales como tri-alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina, etildiisopropilamina o tris-(2-hidroxi-1-propil)amina, 1-alquilo inferior-piperidinas, por ejemplo, 1-etilpiperidina, además, alcanolatos de metal alcalino, tales como
20. por ejemplo, metilato o etilato o terc.butanolato de sodio, metilato, etilato o terc.butanolato de potasio.
- Si se hace reaccionar un compuesto de fórmula II, donde X_1 significa hidroxilo libre, X_2 significa el grupo OR_1 y X_3 significa hidrógeno y R_2 , n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen los significados indicados bajo la fórmula I, pero sin embargo R_2 es preferentemente distinto a hidrógeno, con un compuesto
25. de fórmula III, tal como fenol, p-cresol, m-cresol, 3,4-dimetilfenol, p-metoxifenol, p-clorofenol, m-clorofenol, p-fluorfenol, p-nitrofenol o 2-naftol, entonces se emplea como medio de con-
- 30.

5. densación trifenilfosfina en presencia de un éster de ácido azodicarboxílico, tal como un éster de alquilominferior de ácido azodicarboxílico, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo. La reacción se efectúa en un disolvente, tal como un alcohol inferior, tal como etanol, bajo condiciones anhidro y convenientemente bajo un gas protector, tal como nitrógeno, manteniéndose la temperatura en un margen de -20° hasta $+50^{\circ}$.

10. Los productos de partida de fórmula II necesarios para el procedimiento de la presente invención se pueden obtener en forma conocida, aquellos de fórmula II, por ejemplo, por tratamiento de un compuesto de fórmula



15. donde X_4 significa un resto hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido o un grupo disociable, obtenido por reacción con un haluro de acilo, por ejemplo, cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo o -bencilo, son un medio de oxidación, tal

20. como un peróxido, por ejemplo, peróxido de hidrógeno. Se trabaja convenientemente en un disolvente, por ejemplo, en uno de carácter inerte, por ejemplo, en un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro metilénico. Ventajosamente se trabaja en presencia de un ulterior agente fomentador de la oxidación,

25. por ejemplo, de un anhídrido de ácido adecuado, tal como por ejemplo, anhídrido del ácido trifluoracético, y en un margen de temperatura desde unos -10° hasta $+50^{\circ}$. Aquí se obtiene un epóxido correspondiente a la fórmula II, donde X_1 y X_2 juntos significan epoxi que, en caso deseado, por reacción con

30. un ácido correspondiente al significado de X_1 , tal como ácido

- clorhídrico, o un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico, o un ácido carboxílico, tal como un ácido alcancarboxílico, tal como ácido acético, o un ácido arilcarboxílico, tal como ácido benzoico, en caso dado en un disolvente, tal como dioxano, se puede transformar en un compuesto de fórmula II, donde X_1 por una parte significa un resto ácido de la clase indicada y X_2 significa hidroxilo, o, por otra parte, X_1 significa hidroxilo y X_2 significa el resto $-OR_1$, donde R_1 está por acilo.
- 5.
10. Si conforme al significado de X_4 se obtiene un derivado N-acílico de un compuesto de fórmula II, entonces éste se transforma por desacilación, tal como por solvolisis, por ejemplo, por hidrólisis mediante compuestos ácidos o alcalinos, en un compuesto de fórmula II, donde R_2 es hidrogeno. Aquí se
15. pueden formar los productos de partida de fórmula II preferentemente en configuración trans.
- Los productos de partida de fórmula II, donde X_1 y X_2 significan hidroxilo, se pueden obtener en la forma usual, por ejemplo, por oxidación de un compuesto de fórmula IIa mediante
20. un permanganato, por ejemplo, permanganato potásico en solución acuosa tamponada, en un margen de temperatura adecuado, por ejemplo, a temperatura más baja, tal como a unos -40° , y disociación a continuación del resto X_4 , tal como mediante hidrólisis en medio ácido. Aquí se pueden obtener los productos de
25. partida preferentemente en la configuración cis. Si la oxidación se efectúa en forma conocida con un peróxido en solución ácido, tal como en presencia de un ácido carboxílico, tal como ácido fórmico, pudiéndose emplear convenientemente el ácido carboxílico como perácido, por ejemplo, ácido per-fórmico, se
30. puede obtener un producto de partida de fórmula II donde X_1 y

X_2 significan hidroxil, preferentemente en la configuración trans.

5. Productos de partida de fórmula II, donde X_1 significa hidroxil esterificado capaz de reacción y X_2 significa el grupo $-OR_1$, donde R_1 significa acilo, se obtienen en la forma usual, por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmula II con un ácido carboxílico, tal como un ácido alcano inferior-carboxílico, tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido n-butírico, ácido cloroacético, ácido dicloroacético,
10. o un ácido arilcarboxílico, tal como ácido benzoico, o un derivado reactivo del mismo, en presencia o bajo ausencia de un disolvente, tal como de un hidrocarburo, tal como benceno.

15. Otros productos de partida de fórmula II, donde R_1 significa un resto hidrocarburo alifático o aralifático, en caso dado sustituido, se pueden obtener en la forma usual, por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmula II, donde X_2 corresponde al significado de O-Me y Me es el resto de un metal, tal como de un metal alcalino, tal como sodio o potasio, o de un resto amónico, en un disolvente, tal como
20. etanol, n-butanol, benceno o tolueno, con un compuesto hidroxil esterificado, capaz de reacción, que se deriva de un hidrocarburo alifático o aralifático, en caso dado sustituido.

25. Otros productos de partida de fórmula II, donde R_1 significa un resto hidrocarburo aromático, en caso dado sustituido, se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula II, donde X_2 significa hidroxil, con un compuesto hidroxil aromático correspondiente, tal como fenol, un fenol sustituido o 2-naftol, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo en un disolvente anhidro, tal como etanol,
30. a temperaturas de -20 hasta $+50^\circ$ bajo una atmósfera de nitró-

geno.

- De los productos de partida de fórmula II, donde X_1 es hidroxil esterificado, capaz de reacción y X_2 y X_3 juntos significan el resto oxo, se conocen algunos representantes, tales como la 1-metil-3-bromo-4-piperidona [Chemical Abstracts 58, 12544c], la 3-bromo-4-piperidona y la 1-etil-3-bromo-4-piperidona [ambas Chemical Abstracts 72, 100685g], y los compuestos isómeros 1-metil-, 1-etil- y 1-propil-4-bromo-3-piperidona se pueden obtener según la publicación alemana DOS 2.205.065 por bromización de las correspondientes 1-alkil-3-piperidonas conocidas [Helv. Chem. Acta 37, 181 (1954)] en ácido acético glacial. En forma análoga se pueden obtener ulteriores representantes de ambos tipos de compuestos así como homólogos de anillo.
- Otros productos de partida de fórmula II, donde X_2 significa hidroxil y X_3 significa hidrógeno y X_1 tiene el significado de arriba, y que se presentan en forma cis o trans, se pueden obtener por ejemplo, mediante reducción estereoespecífica de los compuestos de fórmula II mencionados más adelante, donde X_2 y X_3 juntos significan el resto oxo y X_1 , R_2 , n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen el significado de arriba.
- Así es posible, por ejemplo, por reducción de un compuesto oxo de estos con níquel Raney en alcalis acuosos, por ejemplo, lejía sódica 1-n durante varias horas, obtener un producto de reacción de fórmula II donde la proporción de cis-isómeros está incrementada o hasta es predominante, mientras la reducción mediante una amalgama, tal como una amalgama de alcali, tal como amalgama de sodio al 4 %, tal como en solución acuosa, por ejemplo, durante varias horas bajo enfriamiento con hielo y agitación con adición a continuación de una

base inorgánica, tal como bicarbonato sódico, y ulterior agitación durante varias horas, suministra un producto de reacción de fórmula II en el cual está elevada la proporción del trans-isómero o hasta es predominante.

5. También el empleo de hidruros organometálicos de los metales de transición, tal como del estaño, por ejemplo, hidruro de estaño difenílico, en un disolvente etérico humedecido con agua, tal como dietiléter, abre la posibilidad de la reducción de desarrollo estereoespecífico en el sentido antes mencionado.

10. También los productos de partida de fórmula II arriba descritos, donde X_2 significa el grupo $-OR_1$, se pueden presentar en la configuración cis o trans, para cuya obtención se parte de productos de partida de fórmula II, donde X_2 es hidroxilo y los cuales se presentan en la configuración cis o trans.

15. Además se pueden obtener los productos de partida de fórmula II, donde R_1 significa acilo y que se presentan en la configuración cis o trans, mediante aquellos métodos de esterificación en los cuales se presenta simultáneamente una inversión de la configuración.

20. Así se puede, por ejemplo, esterificar un compuesto de fórmula II, donde X_2 significa hidroxilo y que está presente en la configuración trans, con un ácido carboxílico de fórmula $R-COOH$, por ejemplo, un ácido alcano inferior-carboxílico, tal como ácido fórmico o ácido acético, o un ácido arilcarboxílico, tal como ácido benzoico, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo en tetrahidrofurano, obteniéndose un compuesto de fórmula II en la configuración cis.

25. Según las condiciones del procedimiento y los produc-

30.

tos de partida se obtienen los nuevos compuestos en forma libre o en la forma asimismo comprendida por la presente invención de sus sales, pudiéndose presentar los nuevos compuestos o las sales del mismo también como hemi-, mono-, sesqui- o polihidratos.

5.

Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden formar en forma en sí conocida, por ejemplo, por tratamiento con medios básicos, tales como hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos de metal alcalino o intercambiadores de iones, en los compuestos libres y éstos a su vez,

10.

siempre que lleven sustituyentes ácidos que contengan grupos hidroxilo fenólicos o grupos carboxilo, con sustancias básicas, fuertes, adecuadas, en las sales con bases. Por otra parte, las bases libres obtenidas pueden formar con ácidos orgánicos o

15.

inorgánicos, por ejemplo, con los ácidos arriba mencionados, las sales de adición de ácido. Para la obtención de las sales de adición de ácido, así como las sales con bases se emplean especialmente aquellos ácidos y bases que sean adecuadas para la formación de sales de aceptación farmacéutica.

20.

Estas u otras sales, especialmente, las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos, por ejemplo, los picratos o percloratos, pueden servir también para la purificación de las bases libres obtenidas transformando las bases libres en sales, separando éstas y limpiándolas, y liberando de las sales de nuevo la base.

25.

Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la selección de los productos de partida y el modo de trabajo, como antípodas ópticos o racematos o, siempre que contengan como mínimo dos átomos de carbono asimétricos, también como mezcla de racematos.

30.

5. Las mezclas de racematos obtenidas se pueden separar en base a las diferencias físico-químicas de los diastereoisómeros en forma conocida, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada, en los dos racematos estereoisómeros (diasterómeros).

10. Los racematos obtenidos se pueden descomponer en los antípodas según métodos en si conocidos, por ejemplo, por recristalización en disolventes ópticamente activos, por tratamiento con microorganismos adecuados o por reacción con una sustancia ópticamente activa formadora de sales con el compuesto racémico, especialmente ácido, y separación de la mezcla de sal así obtenida, por ejemplo, a base de sus distintas solubilidades, en las sales diastereómeras, de las cuales se pueden liberar los antípodas libres por actuación de medios adecuados.

15. Acidos ópticamente activos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido o,o-di-p-toluil-tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico, ácido glutamínico, ácido asparagínico o ácido quínico. Ventajosamente se aísla el mas eficaz de los dos antípodas.

20.

25. Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales de fórmula I como isómeros puros o mezclas de isómeros. Estas pueden ser, por ejemplo, las mezclas de compuestos de configuración cis y tras.

30. Las mezclas de isómeros de la clase anterior se separan en la forma usual, por ejemplo, mediante cristalización y/o metodos cromatográficos, tal como mediante una columna de gel de sílice empleando mezclas de disolventes usuales como eluyente, en los isómeros puros.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o en las cuales un componente de reacción se presente en caso dado en forma de sus derivados, tales como sales.

5.

Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones según la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los grupos de productos finales especialmente mencionados al principio y, en especial, a los productos finales especialmente descritos o destacados, por ejemplo, los productos de partida se pueden presentar en la configuración cis o trans.

10.

Los nuevos compuestos se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que sean adecuados para administración enteral, por ejemplo, oral o rectal, o para administración parenteral y contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia activa, en caso dado junto con excipientes farmacéuticamente compatibles, pudiendo los excipientes ser inorgánicos o orgánicos, sólidos ó líquidos. Así se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contienen la sustancia activa, es decir, un compuesto de fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, junto con un diluyente, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y/o lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol. Las tabletas pueden contener asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como féculas de maíz, trigo, arroz o maranta, gelatina, traganta, celulosa metflica, celulosa sodiocarboximetflica y/o po-

15.

20.

25.

30.

- livinil-pirrolidona y, si se desea, agentes de disgregación, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, y/o mezclas efervescentes, o medios de absorción, colorantes sazonantes y edulcorantes.
5. Además, los nuevos compuestos farmacológicamente eficaces se pueden emplear en forma de preparados de administración parenteral o de soluciones de infusión. Tales soluciones son preferentemente soluciones acuosas isotónicas o suspensiones, pudiéndose éstas, por ejemplo, los preparados liofilizados que
10. contienen la sustancia activa sola o junto con un excipiente, por ejemplo manita, preparar antes de su uso. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/o contener agentes auxiliares, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores de la disolución,
15. sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los preparados farmacéuticos, que, si se desea, pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente activas, se preparan en la forma usual, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, granulación, grageado, disolución o liofilización convencionales
20. y contienen desde aproximadamente un 0,1 hasta 100 %, especialmente desde un 1 % hasta un 50 % de sustancia activa, los liofilizados hasta un 100 % de sustancia activa.

La dosificación puede depender de distintos factores, tales como forma de aplicación, especie, edad y/o estado individual.

25. Las dosis a administrar diariamente se encuentran en la aplicación oral entre unos 0,5 mg/kg hasta unos 50 mg/kg, para seres de sangre caliente con un peso de unos 70 kg especialmente entre 0,05 y unos 3,0 g.

Los ejemplos a continuación sirven para la ilustración de la invención.

30.

Las temperaturas se indican en grados centígrado.

Ejemplo 1

5. 4,5 g (0,015 moles) de 3-hidroxi-4-cloro-1-(β , β , β -tricloroetoxicarbonil)-pirrolidina se disuelven en 45 cc de ácido acético al 90 % y bajo enfriamiento con un baño de agua de hielo, en porciones, con 4,5 g de polvo de zinc. La mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente, después se filtra mediante un agente auxiliar de filtración a base de tierra de diatomeas y el filtrado se evapora en alto vacío hasta sequedad obteniéndose la 3-hidroxi-4-cloro-pirrolidina con residuo blanco.

10. El producto en bruto obtenido se recoge en 200 cc de acetonitrilo y junto con 2,85 g (0,03 moles) de fenol y 60 cc de lejía sódica 2-n se hierve durante 15 horas bajo reflujo.

15. Después de enfriar se concentra la mezcla de reacción en vacío a la trompa de agua hasta aproximadamente la mitad, después se diluye con agua y se agita tres veces, cada una con 100 cc de cloruro metilénico. La fase orgánica se lava 3 veces con lejía sódica 1-n y 3 veces con solución acuosa de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua. El residuo oleñoso se disuelve en poco cloroformo y se purifica a través de una pequeña columna de gel de sílice. Eluyendo con una mezcla de cloroformo-metanol (1:1) se aísla la trans-3-hidroxi-4-fenoxi-pirrolidina que con una

20. solución de ácido fumárico en metanol-éter dá un fumarato neutro del p.f. 145 - 146°.

25. Si en la reacción anteriormente descrita en lugar de 0,03 moles de fenol se emplean 0,03 moles del correspondiente fenol sustituido o bien de 1-naftenomo tiofenol, se obtienen,

30. en forma análoga, los compuestos siguientes:

- trans-3-hidroxi-4-(p-carbamoilfenoxi)-pirrolidina, p.f. 182 - 184^o, fumarato neutro, p.f. 202-203^o,
- trans-3-hidroxi-4-(p-metoxifenoxi)-pirrilidina, p.f. 126 - 128^o, fumarato neutro, p.f. 168-169^o,
5. trans-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-pirrolidina, p.f. 116-118^o, fumarato neutro, p.f. 120-122^o,
- trans-3-hidroxi-4-(o-metilfenoxi)-pirrolidina, p.f. 100-103^o, fumarato neutro, p.f. 100-103^o, fumarato neutro, p.f. 82-84^o,
- trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-pirrolidina, p.f. 97-99^o,
10. fumarato neutro, p.f. 158-159^o,
- trans-3-hidroxi-4-feniltio-pirrolidina, fumarato neutro, p.f. 140 - 141^o,
- trans-3-hidroxi-4-(m-clorofenoxi)-pirrolidina, fumarato ácido p.f. 128-219^o,
15. trans-3-hidroxi-4-(3,5-dimetilfenoxi)-pirrolidina, fumarato ácido p.f. 179 - 179^o.
- La 3-hidroxi-4-cloro-1-(β , β , β -tricloroetoxicarbonil)-pirrolidina, empleada como producto de partida, se puede obtener como sigue:
20. a) 40,0 g (0,25 moles) de N-bencil-3-pirrolidina se disuelven en 400 cc de benceno. A esta solución se agregan O₂ y bajo atmósfera de nitrógeno 53,0 g (0,25 moles) de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo en el transcurso de 30 minutos. La mezcla de reacción se sigue agitando aún durante 1 hora a O₂, después
25. se lava a temperatura ambiente 2 veces, cada una con 100 cc de una mezcla de agua y ácido clorhídrico 2-n (3:1), después dos veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua. El residuo oleinoso se destila en alto vacío, obteniéndose después de separar 24 g de cloruro bencílico la N-(β , β , β -tricloroetoxicarbonil)-3-pirrolidina
- 30.

del punto de ebullición 84 - 85°C/0,12 mm Hg.

- b) 12 cc de peróxido de hidrógeno al 90 % (0,48 moles) se disuelven en 40 cc de cloruro metilénico y a 0° se mezcla con
5. 63,5 cc (0,45 moles) de anhídrido de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 15 minutos a 0° se gotea una suspensión, mantenida a 0°, de 196 g de hidrogenofosfato disódico anhidro en 800 cc de cloruro metilénico donde se han disuelto 41,8 (0,17 moles) de N-(β, β, β -tricloroetoxicarbonilo)-3-pirrolidina. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 2
10. horas a temperatura ambiente, después se introduce y agita en 900 cc de agua y se sigue agitando durante otra hora. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se agita tres veces, cada una con 200 cc de cloruro metilénico; las fases orgánicas reunidas se lavan consecutivamente con solución acuosa de cloruro
15. sódico, solución acuosa de sulfato de hierro (II) y después con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua, con lo que se obtiene la 3,4-epoxi-1-(β, β, β -tricloroetoxicarbonil)-pirrolidina como cristales blancos del p.f. 52 - 55°
20. c) 4,0 g de 3,4-epoxi-1-(β, β, β -tricloroetoxicarbonil)-pirrolidina se disuelven en 15 cc de dioxano y se trata con 50 cc de ácido clorhídrico 6-n. La reacción ligeramente exotérmica se mantiene mediante un baño de agua a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agita durante 15 horas, a continuación
25. se diluye con agua y se extrae tres veces con 100 cc de cloruro metilénico. La fase orgánica se lava con lejía sódica 0,1-n, después con solución acuosa de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico, después se evapora en vacío a la trompa de agua y a continuación en alto vacío hasta sequedad, obteniéndose
30. se la 3-hidroxi-4-cloro-1-(β, β, β -tricloroetoxicarbonil)-pi-

rrolidina, como aceite ligeramente amarillo.

Ejemplo 2

5. 5,7 g (0,018 moles) de trans-3-hidroxi-4-cloro-1-(α , β , β -tricloroetoxicarbonil)-piperidina se disuelven en 60 cc de ácido acético al 90 % y bajo agitación se mezcla enfriando con un baño de agua de hielo en porciones con 4,7 g de polvo de zinc y la mezcla de reacción se agita a continuación durante 3 horas a temperatura ambiente, después se filtra a través de una capa de tierra de diatomeas y el filtrado se evapora en alto vacío hasta sequedad, obteniéndose la trans-3-hidroxi-4-cloro-piperidina como residuo blanco.

10. El producto en bruto obtenido se recoge en 300 cc de acetonitrilo y junto con 3,4 g (0,036 moles) de fenol y 100 cc de lejía sódica 2-n se calienta durante 15 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción obtenida se evapora en vacío a la trompa de agua a aproximadamente 1/3 de su volumen original, después se diluye con agua y se agita tres veces, cada una con 200 cc de cloruro metilénico. La fase orgánica se lava 3 veces con lejía sódica 1-n y 2 veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua. El residuo oleñoso se disuelve en poco cloroformo y se aplica sobre una pequeña columna de gel de sílice. Eluyendo con una mezcla de cloroformo-metanol (1:1) se aísla, después de evaporar el disolvente, la trans-3-hidroxi-4-fenoxi-piperidina, que con ácido fumárico forma un fumarato neutro del p.f. 180 - 183°.
15. En forma análoga se obtienen los compuestos a continuación empleando en cada caso 0,036 moles de los fenoles sustituidos, correspondientes, o bien análogos, en lugar del fenol insustituidos:
20. 25. 30.

- trans-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-piperidina, fumarato ácido
p.f. 242-244^o,
- trans-3-hidroxi-4-feniltio-piperidina, p.f. 135-136^o, fumarato
neutro p.f. 171-173^o,
5. trans-3-hidroxi-4-(2-metil-4-carbamoxilpenoxi)-piperidina,
p.f. 210-212^o,
- trans-3-hidroxi-4-(p-metoxifenoxi)-piperidina, p.f. 154-156^o,
fumarato neutro p.f. 171-173^o,
- trans-3-hidroxi-4-(o-metoxifenoxi)-piperidina, hidrocloreuro
p.f. 213-215^o,
10. trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetoxifenoxi)-piperidina, fumarato
neutro p.f. 173-175^o,
- trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-piperidina, p.f. 125-127^o,
fumarato ácido, p.f. 175-177^o,
15. trans-3-hidroxi-4-(m-clorofenoxi)-piperidina, p.f. 109-111^o,
fumarato ácido p.f. 138-140^o,
- trans-3-hidroxi-4-(3,4-diclorofenoxi)-piperidina, p.f. 196-198^o,
fumarato ácido p.f. 180-182^o,
- trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi)-piperidina,
p.f. 125-127^o, fumarato neutro p.f. 202-203^o,
20. trans-3-hidroxi-4-(p-nitrofenoxi)-piperidina, hidrobromuro
p.f. 248-250^o, fumarato ácido, p.f. 179-180^o,
- trans-3-hidroxi-4-(p-fluorfenoxi)-piperidina, p.f. 121-123^o,
fumarato ácido p.f. 159-161^o,
25. trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-piperidina,
p.f. 168-169^o, fumarato neutro, p.f. 208-210^o,
- trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetilfenoxi)-piperidina, p.f. 127-129^o,
fumarato neutro, p.f. 176-178^o,
- trans-3-hidroxi-4-(2,6-dimetilfenoxi)-piperidina, fumarato
ácido, p.f. 178-180^o,
- 30.

trans-3-hidroxi-4-(p-terc.-butilfenoxi)-piperidina, p.f.

138-140^o, fumarato ácido, p.f. 192-194^o,

trans-3-hidroxi-4-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-piperidina, p.f.

132-135^o, fumarato ácido, p.f. 200-202^o.

5.

La trans-3-hidroxi-4-cloro-1-(α, β, β -tricloroetoxi-carbonil)-piperidina empleada como producto de partida se puede obtener como sigue:

- a) 124,5 g (1,5 moles) de 1,2,5,6-tetrahidropiridina se disuelven en 1200 cc de benceno. En esta solución se introducen 124 g de hidrogenocarbonato sódico, la mezcla se enfría entonces bajo atmósfera de nitrógeno a 0^o y en el transcurso de 3½ horas se mezcla, gota a gota, lentamente a esta temperatura con una solución de 316 g (1,5 moles) de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo en 250 cc de benceno. La suspensión blanca que se forma se agita aún a continuación durante 15 horas a 0^o y después se vierte sobre 2000 cc de agua de hielo. La fase bencénica se separa y la fase acuosa se agita dos veces, cada una con 1000 cc de cloruro metilénico; las fases orgánicas reunidas se lavan con solución saturada de sal común, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua obteniéndose la 1-(α, β, β -triclorotoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina como aceite ligeramente rojizo.
- b) 100 g (0,38 moles) de 1-(α, β, β -tricloroetoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina se disuelven en 1200 cc de cloruro metilénico y en porciones se mezcla con 157 g (0,77 moles) de ácido m-cloroperbenzoico al 85 %. La reacción ligeramente exotérmica se mantiene en un baño de agua a temperatura ambiente. Terminada la adición (duración unas 2 horas) se sigue agitando la mezcla de reacción, en la que se forma la suspensión blanca, durante 15 horas a temperatura ambiente. El ácido m-cloro-

30.

benzoico que se obtiene se separa por filtración, el filtrado se lava con solución acuosa saturada de carbonato sódico, después con solución acuosa de sulfato de hierro (II), después con lejía sódica 0,1-n y finalmente con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua. El aceite residual se disuelve en 100 cc de benceno y se filtra a través de una capa de gel de sílice.

5. Eluyendo con benceno-acetato de etilo (1:1) y evaporando el disolvente se obtiene la 3,4-epoxi-1-(β , β , β -tricloroetoxicarbonil)-piperidina como aceite ligeramente teñido de naranja.

10. c) 5,0 g (0,018 moles) de 3,4-epoxi-1-(β , β , β -tricloroetoxicarbonil)-piperidina se disuelven en 50 cc de dioxano y se mezcla con 60 cc de ácido clorhídrico 6-n. La reacción ligeramente exotérmica se mantiene con un baño de agua a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita durante 15 horas, a continuación se diluye con agua y se extrae tres veces. cada una con 100 cc de cloruro metilénico. La fase orgánica se lava con lejía sódica 0,1-n, después con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico, después se evapora primeramente el vacío a la trompa de agua y a continuación en alto vacío hasta sequedad, obteniéndose la trans-3-hidroxi-4-cloro-1-(β , β , β -tricloroetoxicarbonil)-piperidina como aceite ligeramente amarillo.

15. Ejemplo 3

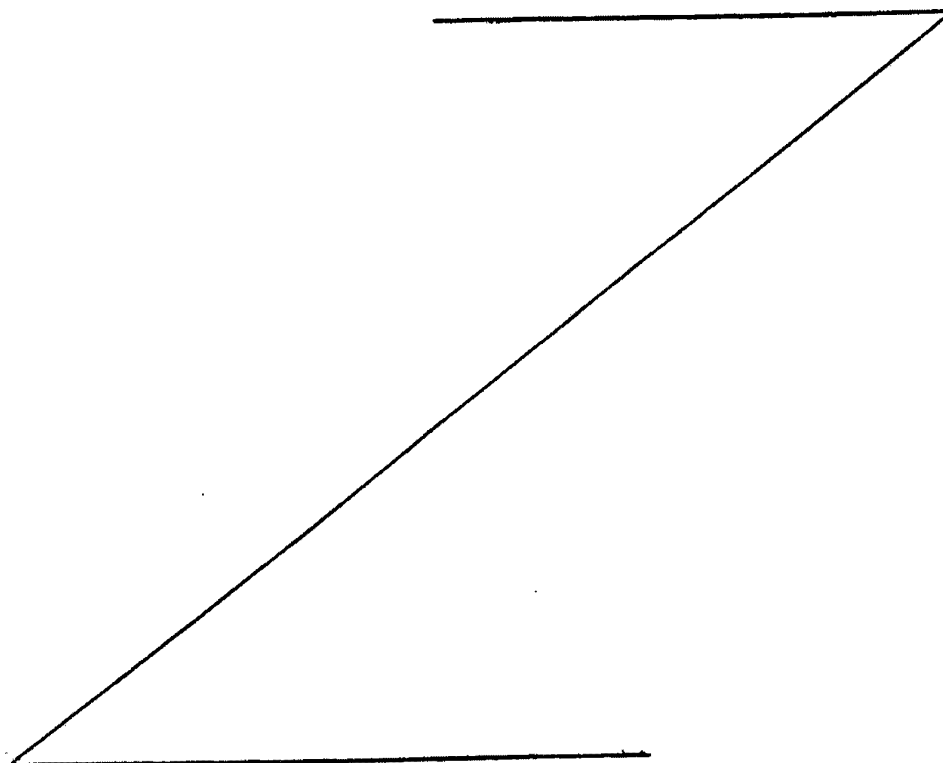
20. Análogo al 2º párrafo del ejemplo 1 se obtiene por reacción de 3,05 g (0,015 moles) de 1-metil-4-bromo-3-piperidone con 3,66 g (0,03 moles) de 2,3-dimetilfenol, tratamiento de la base en bruto obtenida con solución etérica de hidrógeno clorado y recristalización del hidrocloreuro en bruto en poca

30.

5. agua bajo precipitación con acetona, el hidrocloreuro del hidrato de la 1-metil-4-(2,3-dimetilfenoxi)-3-piperidona del p.f. 138 - 140^o (descomposición y con 3,66 g (0,03 moles) de 3,4-dimetilfenol y formación de sal como anteriormente, el hidrocloreuro del hidrato de la 1-metil-4-(3,4-dimetilfenoxi)-3-piperidona del p.f. 123 - 125^o.

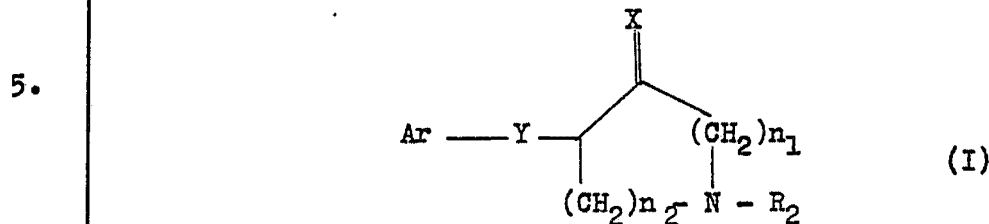
10. La 1-metil-4-bromo-3-piperidona empleada como producto de partida se puede obtener según la publicación alemana DAS 2.205.065 por bromación con 1-metil-3-piperidona con la cantidad equimolar de bromo y ácido acético glacial y se puede seguir reaccionando como producto en bruto.

15. 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.

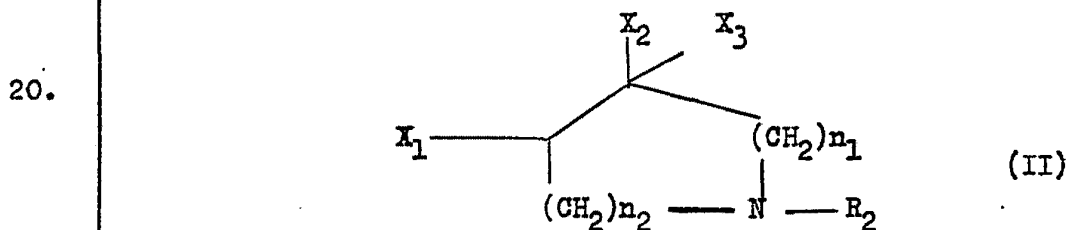


REIVINDICACIONES

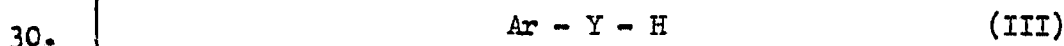
1.- Procedimiento para la obtención de derivados de perhidro-aza-heterociclos de fórmula:



10. donde X significa el resto oxo o hidrógeno y el resto OR₁, donde R₁ significa hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático en caso dado sustituido, aralifático, en caso dado sustituido, o aromático, en caso dado sustituido, o un resto acilo, R₂ significa hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido, Y significa oxígeno o azufre, n₁ y n₂, en cada caso están por valores 1 hasta 3, siendo n₁ + n₂ como máximo 4, y Ar significa un resto hidrocarburo aromático, en caso dado sustituido, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque un compuesto de fórmula



25. donde X₁ y X₂ juntos significan epoxi y X₃ significa hidrógeno, o X₁ significa hidroxilo libre o esterificado, capaz de reacción, X₂ significa el grupo -OR₁ y X₃ significa hidrógeno o X₂ y X₃ juntos significan el resto oxo y R₂ siempre tiene el significado indicado bajo la fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula:



5. donde Zr e Y tienen los significados arriba indicados, o una sal del mismo, y/o en caso deseado, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los isómeros puros y/o, si se desea, una mezcla de los cis- y trans-isómeros obtenida se separa en los compuestos de la configuración cis y trans, y/o, en caso deseado un racemato obtenido se separa en los antípodas ópticos, y/o, si se desea, un compuesto de fórmula I libre obtenido se transforma en una sal o una sal obtenida en el compuesto libre de fórmula I.
10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde X significa el resto oxo o hidrógeno y el resto OR_1 , donde R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo-alquilo inferior, carbamoilo-alquilo inferior, N-alquilo inferior-carbamoilo-alquilo inferior, N,N-dialquilo inferior-carbamoilo-alquilo inferior o ciano-alquilo inferior, o fenilo, o fenilalquilo inferior, en caso dado ramificado en el átomo α -carbono, o feniloxi-alquilo inferior, donde en cada caso fenilo puede estar sustituido en caso dado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, N-alquilo inferior-carbamoilo, N,N-dialquilo inferior-carbamoilo o ciano, o donde R_1 es acilo, donde acilo está por el grupo $-C(=O)-R$, donde R significa alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior o halogeno-alquilo inferior, o fenilo o fenilo-alquilo inferior, donde el fenilo en cada caso puede estar sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o trifluormetilo, R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior o propargilo, Y tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y Ar significa
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo o antrilo, donde en cada el fenilo o un anillo aromático de naftilo o antrilo en caso dado puede estar sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, N-alquilo inferior-carbamoilo, N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, nitro o ciano, donde estos sustituyentes en cada caso están 1, 2 ó 3 veces presentes y bien pueden ser iguales o diferentes, y n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, así como sus sales de adición de ácido.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde X es el resto oxo o hidrógeno o el resto OR_1 , donde R_1 significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, así como carbamoil-alquilo inferior, en caso dado sustituido por N-alquilo inferior o N,N-dialquilo inferior, o cian-alquilo inferior, o fenil-alquilo inferior, preferentemente ramificado en la parte alquilo inferior, carbamoil-fenil-alquilo inferior o carbamoilfeniloxi-alquilo inferior o acilo, donde acilo está por el grupo $-C(=O)-R$, donde R significa alquilo inferior o halógeno-alquilo inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, o fenilo o fenil-alquilo inferior, donde el fenilo puede estar sustituido por alquilo inferior o alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, halógeno y/o trifluormetilo, R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono o propargilo, y donde Y tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y Ar significa fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, donde fenilo, naftilo o el anillo aromático del tetrahidronaftilo,

5. en caso dado está sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, N-alquilo inferior-carbamoilo o N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, donde el alquilo inferior en cada caso tiene hasta 4 átomos de carbono, o está sustituido por halógeno, trifluormetilo, carbamoilo, nitro o ciano, pudiendo estos sustituyentes estar 1 ó 2 veces presentes y bien ser iguales o diferentes, y n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen el significado de arriba, así como sus sales de adición de ácido.
10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde X significa el resto oxo o hidrógeno y el resto OR_1 , donde R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, ciano-alquilo inferior, o carbamoilo-alquilo inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, o fenilo que en caso dado está sustituido en la forma indicada para Ar, o acilo, donde acilo está por el grupo $-C(=O)-R$, donde R significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono o propargilo y Ar significa fenilo, naftilo ó 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, que en caso dado están como máximo dos veces sustituidos por alquilo inferior, alcoxi inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, halógeno, trifluormetilo, carbamoilo, nitro o ciano, estando los sustituyentes mencionados aromáticamente ligados, en cada caso presentes una sola vez o en el caso de alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno también dos veces y pudiendo ser iguales o diferentes entre si, e Y, n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen los significados de arriba, así como sus sales de adición de ácido.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

5. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I indicada en la reivindicación 1, donde X significa el resto oxo o hidrógeno y el resto OR_1 , donde R_1 significa hidrógeno o alquilo inferior, R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior o propargilo, y Ar significa fenilo, naftilo o 5,6,7,8-tetrahidro-naftilo, donde el fenilo está preferentemente dos veces sustituido como máximo por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno, o sustituido por trifluormetilo, pudiendo los sustituyentes mencionados ser iguales o diferentes entre sí, y Y, n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen los significados de arriba, así como sus sales de adición de ácido.

15. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-piperidina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-piperidina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

25. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetilfenoxi)-piperidina así como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

25. 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetilfenoxi)-1-metil-piperidina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

30. 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan la cis-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-

fenoxi)-piperidina o la cis-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-piperidina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

5. 11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan la cis-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina o la cis-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10. 12.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 1-metil-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-3-piperidona o la 1-metil-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-3-piperidona y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15. 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o un componente de reacción se emplea en caso dado en forma de sus derivados, tal como sales.

20. 14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque un compuesto de fórmula I se prepara en la configuración cis.

15.-- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque un compuesto de fórmula I se prepara en la configuración trans.

25. 16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se parte de un producto de partida de la configuración cis.

17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se parte de un producto de partida de la configuración trans.

30. 18.- Procedimiento para la obtención de derivados

de perhidro-aza-heterociclos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 39 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, 14 JUL. 1978

~~CIBA-GEIGY A.G.-~~

J. M. GOMEZ ACEBO Y PONCE

p. p. Encargado J. Suarez Diaz

