

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	471.738		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		75701	1 de septiembre de 1.976		LUXEMBURGO

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A61K		462.040

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

71	SOLICITANTE (S)
	CIBA GEIGY A.G.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Klybeckstrasse 141, 4002 BASLE, Suiza.

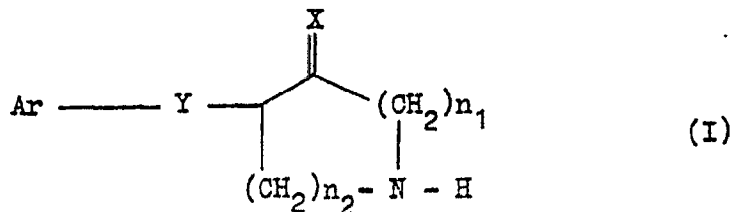
72	INVENTOR (ES)
	ROMEO PAIONI.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	GOMEZ-ACEBO.

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, Y significa oxígeno o azufre, n₁ y n₂ en cada caso representan valores

15

1 hasta 3, donde n₁ + n₂ es como máximo cuatro y Ar significa un resto hidrocarburo en caso dado sustituido aromático.

Los restos hidrocarburo alifáticos R₁ son, en primer lugar alquilo inferior, pero también pueden ser alquenilo inferior o alquinilo inferior.

20

Los restos hidrocarburo aralifáticos son especialmente fenil-alquilo inferior, además, fenil-alquenilo inferior o fenil-alquinilo inferior.

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-dihidro-1,10-etanoantraceno-1-ilo ó 9,10-dihidro-9,10-etenoantraceno, tales como 9,10-dihidro-9,10-etenoantraceno-1-ilo, -2-ilo ó -9-

25

30

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 ó 9,10-dihidro-9,10-etanoantracenilo, 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 trifluormetilo, hidroxí en caso dado eterado o esterizado, tal como hidroxí, alcoxi inferior, metileno-oxi 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 ó 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.

Los sustituyentes de alquilo inferior, así como alquenilo inferior o alquinilo inferior son, por ejemplo, hidroxí en caso dado eterado o esterificado, tal como hidroxí, 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 ó N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, o ciano.

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.

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

5 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.

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

15 El fenil-alquilo inferior es, por ejemplo, bencilo, 1- ó 2-feniletilo, mientras fenil-alqueno inferior es, por ejemplo, cinamilo, y fenil-alquino 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 ó terc.butiloxi, además, n-pentiloxi o neopentiloxi.

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

25 El alcoxi inferior-carbonilo es, por ejemplo, metoxi-carbonilo 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.

30 Alcoxi inferior-alquilo inferior es, por ejemplo, metoximetil, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 1-metoxi-2-propilo, 1-etoxi-2-propilo ó 1-etoxi-2-butilo, estando el alcoxi inferior separado del átomo de carbono de enlace de la par

te alquilo inferior preferentemente como mínimo por 2, generalmente 2 - 3 átomos de carbono.

El feniloxi-alquilo inferior es, por ejemplo, feniloximetilo ó, 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.

El carboxi-alquilo inferior es, por ejemplo, carboximetilo, 2-carboxietilo ó 1-carboxi-2-propilo, mientras alcoxi inferior-carbonilo-alquilo inferior es, por ejemplo, metoxi carbonilmetilo, 2-metoxicarboniletilo, 1-metoxicarbonil-2-propilo, 1-etoxicarbonil-2-butilo, 1-etoxicarbonil-3-butilo, 2-etoxicarboniletilo ó 1-etoxicarbonil-2-propilo.

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-metilcarbamoiletilo, 2-N-etilcarbamoiletilo, 2-N,N-dimetilcarbamoiletilo, 1-N-metilcarbamoil-2-propilo ó 1-N,N-dimetilcarbamoil-2-propilo.

Ciano-alquilo inferior significa, por ejemplo, ciano metilo, 1- ó 2-cianoetilo, 3-cianopropilo y 1-ciano-2-propilo.

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, alqueno inferior o alquino inferior, cicloalquilo, en caso dado sustituido, mono- o policíclico, fenilo en caso dado sustituido o fenil-alquilo inferior, así como fenil-alqueno infe-

rior o fenil-alquínilo inferior. Sustituyentes de alquilo inferior así como alquénilo inferior o alquínilo inferior son, por ejemplo, hidróxi en caso dado eterado o esterificado, tal como hidróxi, alcoxi inferior y/o halógeno, aquellos del ciclo alquilo, fenilo, fenil-alquilo inferior, fenil-alquénilo inferior y fenil-alquínilo inferior, alquilo inferior en caso dado sustituido, por ejemplo, por halógeno, tal como alquilo inferior o trifluormetilo, hidróxi en caso dado eterado o esterificado, tal como hidróxi, 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-carbamcilo ó N,N-dialquilo inferior-carbamcilo, 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 ó ciclohexilo, mientras el cicloalquilo policíclico es por ejemplo, biciclo[2,2,1]heptilo (norbornilo), biciclo[2,2,2]octilo ó adamantilo, tal como 1-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 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 málico, 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, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido etilensulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido naftalinsulfónico, ácido sulfanílico ó ácido ciclohexilaminosulfónico. 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.

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 ó trans, además en forma de racematos o de antípodas ópticos.

Los nuevos compuestos de fórmula general I tienen varias propiedades farmacológicas; especialmente poseen eficacias antidepressivas, 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 de la rata provocada por la 3-hidroxi-4-metil- -metil-fenetilamina [A. CARLSSON, H. CORRUDI, K. FUXE y T. HOEKFEIT: 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 parti

cular 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.: Europ. 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 OR₁, donde R₁ 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 ó cianoalquilo inferior, además, fenilo ó fenil-alquilo inferior, en caso dado ramificado en el átomo α -carbono, ó 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-alquilo inferior-carbamoilo, N,N-dialquilo inferior-carbamoilo o ciano y donde R₁ es además acilo, donde el acilo está por el grupo -C(=O)-R, donde R significa alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior ó halógeno-alquilo inferior, además, fenilo o fenil-alquilo inferior, donde el fenilo, en cada caso, puede estar sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o trifluormetilo, Y tiene el significado arriba indicado y Ar significa fenilo, naftilo,

tetrahidronaftilo 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 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 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 ó N,N-dialquilo inferior, por ejemplo, carbamoilmetilo, 1-carbamoil-2-propilo, 1-N-metilcarbamoil-2-propilo ó 1-N,N-dimetilcarbamoil-2-propilo, o ciano-alquilo inferior, por ejemplo, cianometilo ó 1-ciano-2-propilo, además, fenilalquilo inferior preferente ramificado en la parte alquilo inferior, por ejemplo, 1-metil-2-fenil-etilo ó 1-metil-3-fenil-propilo, carbamoilfenil-alquilo inferior ó carbamoilfeniloxi-alquilo inferior, por ejemplo, 2-(2- ó 4-carbamoilfenil)-etilo ó 2-(2- ó 4-carbamoilfeniloxi)-etilo, ó 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 fenilalquilo 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, y 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 ó N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, donde el alquilo inferior tiene en cada caso hasta 4 átomos de carbono, ó está sustituido por halógeno, trifluormetilo, carbamoilo, nitro o ciano, donde estos sustituyentes se pueden presentar, en cada caso, una o 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 significa hidrógeno, alquilo inferior, por ejemplo, metilo, cianoalquilo inferior, por ejemplo, cianometilo, ó carbamoilalquilo inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, por ejemplo, carbamoilmetilo, 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, 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 están aromáticamente enlazados y en cada caso una vez o en el caso de alquilo inferior, alcoxi inferior y ha-

lógono también dos veces presentes y pueden ser iguales o diferentes entre sí, Y, n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen los significados de 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.

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, y Ar significa fenilo, naftilo ó 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, donde el fenilo puede estar como máximo sustituido preferentemente 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 sí 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.

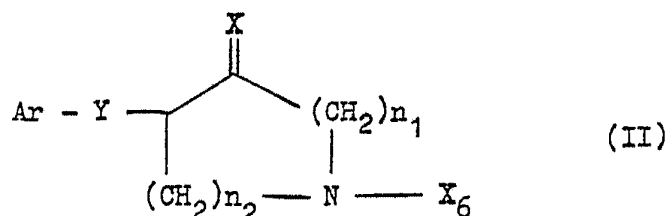
La invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula I mencionados a continuación:

trans-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-pirrolidina,
trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-pirrolidina,
trans-3-hidroxi-4-feniltio-pirrolidina,
trans-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-feniltio-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-piperidina,
trans-4-hidroxi-3-(3,4-dimetil-fenoxi)-piperidina,

trans-3-hidroxi-4-(m-clorofenoxi)-piperidina,
trans-3-metoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-piperidina,
trans-3-acetiloxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-piperidina,
5 trans-3-metoxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(p-fluor-fenoxi)-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(2-bromo-4-metoxi-fenoxi)-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(p-trifluormetil-fenoxi)-piperidina,
10 trans-4-hidroxi-5-(3,4-dimetil-fenoxi)-hexahidro-1H-azepina,
trans-4-hidroxi-5-(p-trifluormetil-fenoxi)-hexahidro-1-1H-aze-
pina,
cis-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-piperidina,
cis-3-metoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-piperidina,
15 cis-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-piperidina,
cis-3-metoxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-piperidina,
cis-3-hidroxi-4-(m-cloro-fenoxi)-piperidina,
cis-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-piperidina,
cis-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-piperidina,
20 cis-3-hidroxi-4-(p-fluor-fenoxi)-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,
25 4-(5,6,7,8-tetrahidrol-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 sa-
les de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

30 Los nuevos compuestos de fórmula I se obtienen, se-

gún la presente invención si en un compuesto de fórmula II:



5

donde Ar, X, Y, n_1 , n_2 , así como $n_1 + n_2$ tienen los significados de arriba y X_6 significa α -fenil-alcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido, ó α -fenil-alquilo inferior, en caso dado sustituido, ó en una sal de un compuesto de fórmula II, el resto X_6 se disocia por reacción de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación a temperaturas entre 15 y 100°C.

10

Las sales de los productos de partida de fórmula II son, en primer lugar, las sales de adición de ácido, especialmente las correspondientes sales con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos minerales, así como con ácidos orgánicos.

15

Los restos disociables X_6 son especialmente α -fenil-alcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, hidroxí en caso dado eterado o esterificado, tal como hidroxí o alcoxi inferior y/o nitro, tal como benciloxicarbonilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, terc.butilo, hidroxí, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi y/o nitro, por ejemplo, benciloxicarbonilo, 4-hidroxí-3,5-di-terc. butilbenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxi-carbonilo ó 4-nitro-benciloxicarbonilo, así como α -fenil-alquilo inferior, en caso dado sustituido por ejemplo, por alquilo inferior, tal como terc. butilo, hidroxí en caso dado eterado o esterificado, tal como alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, ó halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, y/o nitro, así como bencilo en caso dado corres-

20

25

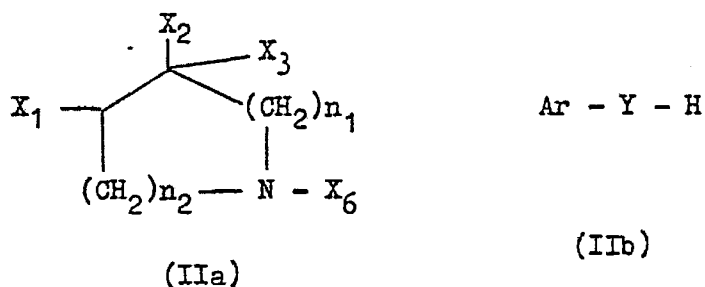
30

pondientemente sustituido.

5 Como catalizador de hidrogenación se emplean catalizadores de níquel y en primer lugar, catalizadores de metal noble, tales como catalizadores de platino o paladio, efectuándose se la reacción en caso dado bajo presión más elevada. Bajo condiciones benignas se puede emplear esta variante de procedimiento también en los productos de partida de fórmula II con un resto oxo X.

10 La reacción del hidrógeno se efectúa en forma en si conocida, generalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes, tal como en metanol ó etanol, en un recipiente cerrado y si es necesario, bajo enfriamiento ó calentamiento.

15 Los productos de partida de fórmula general II se pueden obtener a su vez según distintos procedimientos en si conocidos. Por ejemplo, se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IIa con un compuesto de fórmula IIb:



25 donde n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ o bien Ar e Y tienen los significados indicados bajo la fórmula I, y X_6 el indicado bajo la fórmula II, X_1 y X_2 juntos significan epoxi o X_1 significa hidroxil esterificado reactivo y X_2 significa el grupo OR_1 y X_3 significa hidrógeno, o X_2 y X_3 juntos significan un resto oxo.

30 Además, los productos de partida de fórmula general II, donde X significa un resto oxo, se pueden obtener también por oxidación de compuestos correspondientes donde X significa

hidrógeno y el grupo hidroxilo. La oxidación se puede realizar, por ejemplo, según el método de Pfitzner y Moffat, véase J. Amer. Chem. Soc. 85, 3027 (1963) y 87, 5661-70 y 5670-78, especialmente 5675 (1965) mediante sulfóxido dimetílico y dicitclohexilcarbodiimida, por ejemplo, en presencia de piridina y ácido trifluoroacético, además, según el método de Albright y Goldman, J. Amer. Chem. Soc. 89, 2416 (1967) mediante sulfóxido dimetílico y anhídrido acético, según el método de Corey y Kim. J. Amer. Chem. Soc. 94, 7586 (1972) mediante N-clcrosuccinimida y sulfóxido dimetílico, o según el método de Oppenauer por reacción con tri-terc.butóxido de aluminio en presencia de un exceso de una cetona, tal como acetona o ciclohexanona.

A la inversa, los productos de partida de fórmula general II, donde X significa hidrógeno y el grupo hidroxilo, también se pueden obtener por reducción de los compuestos correspondientes donde X significa el resto oxo. Como procedimientos de reducción entran en consideración los usuales. De especial interés es la obtención de los productos de partida de fórmula II con configuración cis en el grupo hidroxilo que se encuentra en X y del resto Ar-Y por reducción estereoselectiva de los compuestos oxo comprendidos bajo la fórmula II, que por ejemplo, previamente se obtuvieron por oxidación de los correspondientes compuestos trans-hidroxilo según los métodos anteriormente indicados.

La reducción se puede efectuar, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como níquel Raney, platino, negro de paladio o cromita de cobre, empleándose un disolvente adecuado, tal como un alcohol inferior, tal como, por ejemplo, etanol o isopropanol, e hidrogenando a presión de hidrógeno normal, especialmente sin embargo

bajo presión de hidrógeno más elevada. Como agente de reducción se puede emplear, además, en aplicación del método según Meerwein-Ponndorf-Verley un alcanolato metálico, tal como un alcanolato de metal térreo, tal como por ejemplo, isopropilato de aluminio, en presencia del alcohol correspondiente, empleándose éste también como disolvente. Como agentes de reducción también son adecuados los metales alcalinos, por ejemplo, metal de sodio en un alcohol inferior, tal como etanol, o una amalgama, por ejemplo, amalgama de sodio, en sodio o alcoholes inferiores acuosos.

La reducción se puede efectuar además mediante níquel Raney en solución acuosa o acuoso-alcalina. Mediante tales condiciones de procedimiento es posible una reducción estereoespecífica donde en el producto de reducción final, que representa una mezcla de cis- y trans-isómeros, la proporción de uno o de otro isómero está más elevada o hasta es predominante.

Así es, por ejemplo, posible, por reducción de un compuesto de fórmula II mediante níquel-Raney en alcalis acuosos, por ejemplo, lejía sódica 1-n, preferentemente durante varias horas, obtener un producto de reducción final en el que la proporción de los cis-isómero esté más elevada o hasta sea predominante, mientras la reducción mediante una amalgama, tal como una amalgama de alcali, tal como amalgama de sodio al 4 %, por ejemplo en solución acuosa, por ejemplo, durante varias horas bajo enfriamiento con hielo y agitación con ulterior adición de una base inorgánica, tal como bicarbonato sódico y ulterior agitación durante varias horas, suministra un producto de reducción final en el que la proporción de isómeros trans está más elevada o hasta es predominante.

También el empleo de hidruros de metal orgánico de los metales de transición, tal como del estaño, por ejemplo,

hidruro de estaño difenílico en un disolvente etérico húmedo de agua, tal como dietiléter, abre la posibilidad de la reducción de desarrollo estereoespecífica en el sentido anteriormente indicado.

5 Como agentes de reducción son ante todo adecuados los hidruros complejos, por ejemplo, hidruros de metal alcalino-boro, tal como hidruro de sodio-boro, los compuestos bromhídricos, tales como diborano, o los hidruros de metal alcalino-aluminio, tal como hidruro de litio-aluminio, y especialmente hidruros de metal alcalino-trialquilo-boro y compuestos de boro similares, tales como hidruro de potasio-tris-(sec.butil)-boro o bien hidruro de litio-tris-(triamsilililo)-boro, que se pueden emplear en un disolvente inerte de carácter etérico, tal como dioxano, dietiléter, o especialmente, tetrahidrofurano o en el caso de emplear hidruro de sodio-boro también en un alcohol anhidro o su mezcla con tetrahidrofurano, o también en solución acuoso-alcanil inferior. Mientras ya en la reducción con hidruro de potasio-boro la proporción de los compuestos cis con respecto a los compuestos trans formados asciende aproximadamente a 2 : 1, se obtiene en la reducción con hidruro de potasio-tris-(sec.butil)-boro (K-selectrido) en tetrahidrofurano en un margen de temperatura de -78° hasta unos 40° prácticamente en forma exclusiva el correspondiente compuesto cis.

10
15
20

Otros productos de partida de fórmula II se pueden obtener si una N-(α -fenil-alcoxi inferior-carbonil)-pirrolina [véase a este respecto Brichte der deutschen chem. Gesellschaft 22, 2512 (1889); Chem. Pharm. Bull., 18 (12), 2478 (1970)] o una N-(α -fenil-alcoxi inferior-carbonil)-tetrahidropiridina [J. Pharm. and Pharmacol. 14, 306 (1962)] se oxida con un agente de oxidación, tal como un compuesto peróxido, por ejem-

25
30

plo, con peróxido de hidrógeno en cloruro metilénico en presencia de anhídrido de ácido trifluoracético, al correspondiente compuesto de 3,4-epóxido y este último se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IIb.

5 Según las condiciones del procedimiento y los productos 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 polihidra-
10 tos.

 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
15 de iones, en los compuestos libres y estos a su vez, 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
20 libres obtenidas pueden formar con ácidos orgánicos o 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.

25 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
30 sales de nuevo la base.

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.

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 (diastereómeros).

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 sales 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. Ácidos 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 camfersulfónico, ácido glutamínico, ácido asparagínico o ácido quínico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.

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 trans.

Las mezclas de isómeros de la clase anterior se sepa-

ran en la forma usual, por ejemplo, mediante cristalización y/o métodos cromatográficos, tal como mediante una columna de gel de sílice empleando mezclas de disolventes usuales como eluyentes, en los isómeros puros.

5 La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en 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.

10 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.

15 Los nuevos compuestos se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que son 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 u orgánicos, sólidos o líquidos. Así se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contienen la sustancia activa, es decir, un compuesto de fórmula I o 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 estearico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol. Las ta-

20

25

30

5 bletas pueden contener asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como féculas de maíz, trigo, arroz o maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa sodiocarboximetilica y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, agentes de disgregación, por ejemplo, féculas, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, y/o mezclas efervescentes, o medios de absorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes. 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 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, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los preparados farmacéuticos que, si se desea, pueden contener 20 ulteriores sustancias farmacológicamente activas, se preparan en la forma usual, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, granulación, grageado, disolución o liofilización convencionales y contienen desde aproximadamente un 0,1 hasta 100 %, especialmente desde un 1 % hasta un 50 % de sustancia activa, los 25 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. 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 especialmen-

te entre 0,05 y unos 3,0 g.

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

Las temperaturas se indican en grados centígrados.

5 Ejemplo 1

21,9 g (0,1 mol) de 3,4-epoxi-1-carbobenziloxi-pirrolidina [S. Oida et al., Chem. Pharm. Bull., 18 (12), 2478 (1970)] se disuelven, junto con 18,8 g (0,2 moles) de fenol y 100 cc de lejía sódica 2-n (0,2 moles) en 300 cc de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calienta durante 5 horas bajo reflujo, después de enfriar se diluye con 600 cc de agua y se agita con cloruro metilénico. La fase orgánica se lava con lejía sódica 2-n, después con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua obteniéndose la trans-3-hidroxí-4-fenoxi-1-carbobenciloxi-pirrolidina como aceite amarillo pálido.

28,2 g (0,09 moles) de trans-3-hidroxí-4-fenoxí-1-carbobenziloxi-pirrolidina se disuelven en 280 cc de etanol y en presencia de 3 g de un catalizador de paladio sobre carbón al 5 % se hidrogena a presión normal y temperatura ambiente. Terminada la recepción de hidrógeno se separa el catalizador por filtración mediante tierra de diatomeas y el filtrado se evapora en vacío a la trompa de agua. El residuo se cristaliza en metanol-éter y suministra la trans-3-hidroxí-4-fenoxí-pirrolidina del p.f. 120 - 122°. Mediante reacción de la base con una solución de ácido fumárico en metanol-éter se obtiene el fumarato neutro cristalino del p.f. 145 - 146°.

25 Ejemplo 2

30 Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, se obtiene de 5,0 (0,023 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-pi-

rrolidina y 6,25 g (0,046 moles) de 4-hidroxi-benzamida, después de recristalizar en cloruro metilénico-metanol, la trans-3-hidroxi-4-(p-carbamoil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-pirrolidina del p.f. 190 - 192°. Después de la hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 1 de 0,07 moles de este compuesto se obtiene, después de recristalizar en cloruro metilénico-metanol la trans-3-hidroxi-4-(p-carbamoil-fenoxi)-pirrolidina en forma de cristales blancos del p.f. 182 - 184°. El fumarato neutro preparado de ésta cristaliza en metanol-éter; p.f. 202 - 203°.

Ejemplo 3

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 se obtiene de 5,0 g (0,023 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-pirrolidina y 5,7 g (0,046 moles) de monometiléter de hidroquinona la trans-3-hidroxi-4-(p-metoxi-fenoxi)-1-carbobenciloxi-pirrolidina como aceite amarillo pálido. Después de la hidrogenación, efectuada análogo al ejemplo 1, de 0,021 moles de este compuesto se obtiene, después de la recristalización de la base en bruto en metanol-éter, la trans-3-hidroxi-4-(p-metoxi-fenoxi)-pirrolidina del p.f. 126 - 128°. El fumarato neutro preparado de ésta cristaliza en metanol-éter; p.f. 168 - 169°.

Ejemplo 4

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 se obtiene de 5,0 g (0,023 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-pirrolidina y 6,6 g (0,046 moles) de 1-naftol, después de recristalizar en cloruro metilénico-hexano, la trans-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-1-carbobenciloxi-pirrolidina del p.f. 122 - 124°. Después de la hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 1 de 0,015 moles de este compuesto, se obtiene después, la recristalización de la base en bruto en metanol-éter, la trans-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-pirrolidina del p.f. 116 - 118°. El fu-

marato neutro preparado de ésta en metanol-éter funde a 120 - 122°.

Ejemplo 5

5 Análogo al ejemplo 1, se obtiene de 10 g (0,046 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-pirrolidina y 9,8 g (0,092 moles) de o-cresol la trans-3-hidroxi-4-(o-metil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-pirrolidina que, después de recrystalizar en éter-hexano se obtiene como cristales del p.f. 80 - 83°. Después de la hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 1 de 0,036
10 moles de este compuesto se obtiene, después de recrystalizar la base en bruto en éter, la trans-3-hidroxi-4-(o-metil-fenoxi)-pirrolidina del p.f. 100 - 103°. El fumarato neutro preparado de ésta cristaliza en metanol-éter; p.f. 82 - 84°.

Ejemplo 6

15 Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, se obtiene de 15 g (0,068 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-pirrolidina y 16,7 g de 3,4-dimetilfenol, la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-pirrolidina como aceite amarillo pálido. Después de la hidrogenación, efectuada análogo al ejemplo 1 de 0,012 moles de este compuesto se obtiene, después de recrystalizar en metanol-éter, la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-pirrolidina cristalina del p.f. 97 - 99°. El fumarato neutro preparado de ella cristaliza en metanol-éter; p.f. 158 - 159°.

25 Ejemplo 7

21,4 g (0,06 moles) de la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina descrita en el ejemplo 14 se disuelven en 4,8 g (0,06 moles) de piridina y a temperatura ambiente se mezcla, gota a gota, con 18,4 g (0,18 moles)
30 de anhídrido acético. Terminada la adición se agita la mezcla

durante 20 horas a temperatura ambiente y a continuación se vierte en 200 cc de agua de hielo. El producto blanco precipitado se separa por filtración, se lava con agua, después con metanol y finalmente con éter y se seca en alto vacío a 40°, obteniéndose la trans-3-acetoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como cristales blancos del p.f. 109 - 112°.

16,0 g (0,04 moles) de trans-3-acetoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina se disuelven en 400 cc de metanol y en presencia de 1,5 g de un catalizador de paladio sobre carbón al 5 % se hidrogena a presión normal. El catalizador se separa por filtración, terminada la reacción, mediante una capa de tierra de diatomeas y el filtrado se evapora en vacío a la trompa de agua, después de lo cual se obtiene la trans-3-acetoxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-piperidina como aceite amarillo.

Mediante reacción de la base con ácido fumárico en etanol-éter se obtiene el fumarato ácido cristalino del p.f. 170 - 172°.

Ejemplo 8

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 9 se obtiene de 17,5 g (0,075 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-piperidina y 21,6 g (0,15 moles) de 1-naftol la trans-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como aceite rojizo. La hidrogenación realizada análogo al ejemplo 9 de 0,05 moles de este compuesto suministra la trans-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-piperidina como base en bruto. El fumarato ácido obtenido de esta con ácido fumárico cristaliza en metanol-éter, p. f. 242 - 244°.

Ejemplo 9

8,2 g (0,025 moles) de trans-3-hidroxi-4-fenoxi-1-carbobenciloxi-piperidina se disuelven en 140 cc de metanol y se hidrogena en presencia de 0,8 g de un catalizador de paladio so

bre carbón al 5 % a presión normal y temperatura ambiente. Terminada la recepción de hidrógeno se separa el catalizador mediante tierra de diatomeas y el filtrado se evapora en vacío a la trompa de agua. La base en bruto cristaliza en metanol-éter y suministra la trans-3-hidroxi-4-fenoxi-piperidina del p.f. 134 - 136°. El fumarato neutro preparado de ésta con ácido fumárico cristaliza en metanol-éter; p.f. 180 - 183°.

La trans-3-hidroxi-4-fenoxi-1-carbobenciloxi-piperidina empleada como producto de partida se puede obtener como sigue:

a) 83,1 g (1 mol) de 1,2,5,6-tetrahidropiridina se disuelven en 300 cc de benceno. En esta solución se introducen 83 g de hidrogenocarbonato sódico, la mezcla se enfría bajo una atmósfera de nitrógeno a 0° y en el transcurso de 1 hora se mezcla gota a gota, a esta temperatura con 332 cc de una solución al 50 % de cloroformiato de bencilo en tolueno (1 mol). La mezcla de reacción se agita aún durante 2½ horas a 0° y a continuación se vierte sobre 1,5 litros de agua de hielo. La fase bencénica se separa, la fase acuosa se agita tres veces con 250 cc de cloruro metilénico; a continuación se lavan las fases orgánicas reunidas con ácido clorhídrico 1-n, después con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua. El residuo oleaginoso se destila en alto vacío y suministra la 1-carbobenciloxi-1,2,5,6-tetrahidropiridina del punto de ebullición 102 - 113°/0,01 mm Hg.

b) 108,5 g (0,5 moles) de 1-carbobenciloxi-1,2,5,6-tetrahidropiridina se disuelven en 1000 cc de diclorometano y en porciones se mezcla con 182 g (0,9 moles) de ácido m-cloroperbenzoico al 85 %. La reacción ligeramente exotérmica se

5 mantiene con un baño de agua a temperatura ambiente. Terminada la adición se agita la mezcla de reacción, en la que se forma una suspensión blanca, aún durante 48 horas a temperatura ambiente; el ácido m-cloro-benzoico precipitado se separa por filtración, el filtrado se lava consecutivamente con solución saturada de carbonato sódico, después con solución de sulfato de hierro (II), después con lejía sódica 0,1-n y finalmente con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua. La 3,4-epoxi-1-carbobencilo-

10 xi-piperidina que queda como aceite amarillento es unitaria según el espectrograma y cromatografía de capa delgada y sin ulterior limpieza se puede emplear para ulteriores reacciones. En la destilación de este compuesto en alto vacío a un punto de ebullición de 145 - 146°/0,4 mm Hg se presenta en parte descom-

15 posición.

c) 23,3 g (0,1 mol) de 3,4-epoxi-1-carbobencilo-

20 xi-piperidina se disuelven junto con 18,8 g (0,2 moles) de fenol y 100 cc de lejía sódica 2-n (0,2 moles) en 400 cc de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calienta durante 7 horas bajo reflujo, después se enfría a temperatura ambiente y en vacío a la trompa de agua se concentra a aproximadamente 1/3 de su volumen. A continuación se diluye la solución con 500 cc de agua, se agita tres veces, cada una con 100 cc de cloruro metilénico, la fase orgánica se lava con lejía sódica 2-n, después con

25 agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua. Como residuo se obtiene un aceite que además de producto principal, la trans-3-hidroxi-4-fenoxi-1-carbobencilo-

30 xi-piperidina, contiene aproximadamente un 5 % del isómero trans-3-fenoxi-4-hidroxi-1-carbobencilo-

xi-piperidina. Para su identificación se pueden separar los dos isóme

ros entre sí por cromatografía de columna en gel de sílice empleando benceno-acetato de etilo como eluyente.

Ejemplo 10

5 Análogo al ejemplo 9 se obtiene de 11,6 g (0,05 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-piperidina y 15,1 g (0,1 mol) de 3-metil-4-hidróxi-benzamida la trans-3-hidróxi-4-(2-metil-4-carbamoil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina cristalina del p.f. 175 - 177°. Después de la hidrogenación efectuada
10 análogo al ejemplo 9 de 0,018 moles de este producto se obtiene la trans-hidróxi-4-(2-metil-4-carbamoil-fenoxi)-piperidina que se recristaliza en metanol-éter; p.f. 210 - 212°. Con ácido fumárico se puede obtener de la base un fumarato neutro amorfo.

Ejemplo 11

15 Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 9 se obtiene de 23,3 g (0,1 mol) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-piperidina y 24,8 g (0,2 moles) de monometiléter de hidroquinona la trans-3-hidróxi-4-(p-metoxi-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como aceite rojizo. La hidrogenación efectuada análogo al
20 ejemplo 9 de 0,075 moles de este producto suministra, después de recristalizar en metanol-éter, la trans-3-hidróxi-4-(p-metoxi-fenoxi)-piperidina del p.f. 154 - 156°. El fumarato neutro preparado de ésta con ácido fumárico cristaliza en metanol-éter, p.f. 171 - 173°.

25 Ejemplo 12

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 9 se obtiene de 15,0 g (0,064 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-piperidina y 19,9 g (0,16 moles) de guajacol la trans-3-hidróxi-4-(o-metoxi-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como aceite
30 amarillento. La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 9

de 0,049 moles de este producto suministra la trans-3-hidroxi-4-(o-metoxi-fenoxi)-piperidina cristalina. Mediante tratamiento con solución etérica de ácido clorhídrico se transforma la base en el correspondiente hidrocioruro cristalino que, después de recristalizar en metanol-éter, funde a 213 - 215°.

Ejemplo 13

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 9 se obtiene de 9,3 g (0,04 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-piperidina y 12,3 g (0,08 moles) de 3,4-dimetoxi-fenol un producto en bruto oleaginoso que, disuelto en poco benceno, se purifica a través de una columna de gel de sílice y ulterior eluición con una mezcla de benceno-acetato de etilo (4:1) y suministra la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina pura. La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 9 con 0,014 moles de este compuesto da la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-piperidina. El fumarato preparado de ésta con ácido fumárico, neutro, cristaliza de metanol-éter; p.f. 173 - 175°.

Ejemplo 14

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 9 se obtiene de 116,5 g (0,5 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-piperidina y 122 g (1 mol) de 3,4-dimetilfenol una mezcla de trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina y trans-4-hidroxi-3-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como aceite amarillento. Los dos isómeros se separan por cromatografía de columna sobre gel de sílice, empleando benceno, con adición lentamente incrementada de acetato de etilo como eluyente, obteniéndose como primera fracción principal y producto principal la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina y finalmente después de frac

ciones mixtas la trans-4-hidroxi-3-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina pura. Ambos isómeros se obtienen como aceites amarillo pálido.

5 La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 9 de 71,8 g (0,2 moles) de trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina suministra la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-piperidina que cristaliza en metanol-éter; p.f. 125 - 127°. El fumarato ácido preparado con ácido fumárico cristaliza en etanol-éter; p.f. 175 - 177°.

10 La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 9 de 7,5 g (0,022 moles) de trans-4-hidroxi-3-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina suministra, después de cristalizar en metanoléter, la trans-4-hidroxi-3-(3,4-dimetilfenoxi)-piperidina del p.f. 93 - 95°. El hidrocloruro preparado de ésta
15 por reacción con solución etérica de ácido clorhídrico cristaliza en metanol-éter; p.f. 160 - 163°.

Ejemplo 15

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 9 se obtiene de 15,0 g (0,064 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-
20 -piperidina y 16,5 g (0,12 moles) de m-cloro-fenol, un producto oleñoso que se disuelve en benceno, se filtra a través de gel de sílice y, después de evaporar el disolvente, da la trans-3-hidroxi-4-(m-clorofenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina. La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 9 con 0,039 moles
25 de este compuesto da la trans-3-hidroxi-4-(m-clorofenoxi)-piperidina cristalina del p.f. 109 - 111°. El fumarato ácido preparado de esta con ácido fumárico cristaliza en metanol-acetona; p.f. 138 - 140°.

Ejemplo 16

30 Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 9 se

obtiene de 15,0 g (0,064 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-
-piperidina y 21,0 g (0,12 moles) de 3,4-diclorofenol un pro-
ducto en bruto oleaginoso que, disuelto en benceno, se filtra a
través de gel de sílice y da la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dicloro-
fenoxi)-1-carbobenciloxipiperidina. La hidrogenación efectua-
da análogo al ejemplo 9 con 0,036 moles de este producto da la
trans-3-hidroxi-4-(3,4-diclorofenoxi)-piperidina cristalina del
p.f. 196 - 198°. El fumarato ácido obtenido de ésta con ácido
fumárico cristaliza en metanol-éter; p.f. 180 - 182°.

Ejemplo 17

En una suspensión de 8,15 g (0,18 moles) de una dis-
persión oleaginoso al 55 % de hidruro sódico en 100 cc de dime-
tilformamida se introduce en el transcurso de 30 minutos a 30
35° una solución de 45 g (0,12 moles) de la trans-3-hidroxi-4-
-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina descrita en
el ejemplo 14 en 100 cc de dimetilformamida. La mezcla se ca-
lienta a continuación a 50° y gota a gota se mezcla con 22,5 g
(0,15 moles) de ioduro metílico. La mezcla de reacción se agi-
ta a continuación durante 3 horas a 60 - 70° y durante 15 ho-
ras a temperatura ambiente, después se vierte en 600 cc de agua
de hielo y se agita 3 veces, cada una con 150 cc de acetato de
etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se se-
ca con sulfato sódico y primeramente se evapora en vacío a la
trompa de agua, después en alto vacío hasta sequedad. Se ob-
tiene la trans-3-metoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobencilo-
xi-piperidina como aceite amarillo pálido.

36,9 g (0,1 mol) de trans-3-metoxi-4-(3,4-dimetil-fe-
nox)-1-carbobenciloxi-piperidina se disuelven en 800 cc de me-
tanol y en presencia de 6 g de un catalizador de paladio sobre
carbón al 5 % se hidrogena a presión normal y temperatura am-

biente. El catalizador se separa por filtración, terminada la recepción de hidrógeno, a través de una capa de tierra de diatomeas y el filtrado se evapora en vacío a la trompa de agua. Se obtiene la trans-3-metoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-piperidina como aceite amarillo. El fumarato ácido reparado de ello con ácido fumárico cristaliza en metanol-éter; p.f. 137 - 139°.

Ejemplo 18

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 9 se obtiene de 30,0 g (0,12 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-piperidina y 51,4 g (0,25 moles) de monobenciléter de hidroquinona la trans-3-hidroxi-4-(4-benciloxi-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como producto oleinoso.

La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 9 con 0,06 moles de este producto suministra la trans-3-hidroxi-4-(4-hidroxi-fenoxi)-piperidina que se cristaliza en metanol-éter; p.f. 176 - 178°. Mediante reacción con ácido fumárico se obtiene un fumarato neutro que cristaliza en metanol-éter del p.f. 231 - 232°.

Ejemplo 19

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 9 se obtiene de 23,3 g (0,1 mol) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-piperidina y 28,9 g (0,195 moles) de 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol la trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi)-1-carbobenciloxi-piperidina.

La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 9 con 0,08 moles de este producto suministra la trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi)-piperidina. La base se cristaliza en metanol-éter, p.f. 125 - 127° y suministra por reacción con ácido fumárico un fumarato neutro del p.f. 202 - 203° que cristaliza en metanol-éter.

Ejemplo 20

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 9 se obtiene de 17,5 g (0,075 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-
-piperidina y 20,8 g (0,15 moles) de p-nitro-benceno un produc-
5 to en bruto oleaginoso que se disuelve en benceno y se filtra a
través de una capa de gel de sílice. Eluyendo con una mezcla
de benceno-acetato de etilo (1:1) y evaporando el disolvente se
obtiene la trans-3-hidroxi-4-(p-nitro-fenoxi)-1-carbobenciloxi-
-piperidina. 4,1 g (0,01 moles) de este compuesto se disuelven
10 en 15 cc de ácido acético glacial y se introduce gota a gota en
15 cc de una solución al 40 % de ácido bromhídrico en ácido acé-
tico glacial. Bajo ligera reacción exotérmica se forma un pre-
cipitado blanco que después de agitar durante 3 horas a tempe-
ratura ambiente se separa por filtración y representa el trans-
15 3-hidroxi-4-(p-nitro-fenoxi)-piperidina-hidrobromuro del p.f.
248 - 250°. Mediante tratamiento con una solución acuosa de
amoníaco se libera la base del hidrobromuro que con ácido fumá-
rico forma un fumarato ácido que cristaliza en metanol-éter, p.
f. 179 - 180°.

20 Ejemplo 21

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 9 se
obtiene de 17,5 g (0,075 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-
-piperidina y 16,8 g (0,15 moles) de p-fluorfenol, la trans-3-
hidroxi-4-(p-fluor-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como acei-
25 te amarillento.

La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 9 con
0,05 moles de este compuesto suministra la trans-3-hidroxi-4-
-(p-fluor-fenoxi)-piperidina como base en bruto, que cristaliza
en metanol-éter, funde a 121 - 123°. El fumarato ácido prepara-
do de ésta cristaliza en metanol-éter, p.f. 159 - 161°.

30

Ejemplo 22

En una suspensión de 3,6 g (0,08 moles) de una dispersión oleaginosa al 55 % de hidruro sódico en 50 cc de dimetilformamida se introduce en el transcurso de 30 minutos a 30-
5 35° una solución de 21,3 g (0,05 moles) de la trans-4-hidroxi-3-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina, descrita en el ejemplo 19, en 50 cc de dimetilformamida. La mezcla se calienta a continuación a 50° y gota a gota se mezcla con 9,94
10 g (0,07 moles) de yoduro metílico. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 3 horas a 60 - 70° y durante 15 horas a temperatura ambiente, después se vierte sobre 600 cc de agua de hielo y se agita tres veces, cada una con 150 cc de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan una vez con agua, se seca sobre sulfato sódico y primeramente se
15 evapora en vacío a la trompa de agua, después en alto vacío hasta sequedad. Se obtiene la trans-4-metoxi-3-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como aceite amarillo-pálido.

15,0 g (0,04 moles) de trans-4-metoxi-3-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina se disuelven en 180 cc de
20 metanol y en presencia de 1,0 g de un catalizador de paladio sobre carbón al 5 % se hidrogena a presión normal y temperatura ambiente. El catalizador se separa por filtración a través de una capa de tierra de diatomeas una vez terminada la recepción de hidrógeno y el filtrado se evapora en vacío a la trompa de agua. Se obtiene la trans-4-metoxi-3-(3,4-dimetil-feno-
25 xi)-piperidina como aceite amarillento. Mediante tratamiento de la base con una solución aproximadamente 6-n de ácido clorhídrico en éter se obtiene un hidrocloreuro amorfo.

Ejemplo 23

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 9 se obtiene de 23,3 g (0,1 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-piperidina y 28,9 g (0,195 moles) de 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol la trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como producto oleinoso. La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 9 con 26,6 g (0,07 moles) de este producto suministra la trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-piperidina, que se recristaliza en metanol-éter, p.f. 168 - 169°; por reacción con ácido fumárico se obtiene un fumarato neutro que cristaliza en metanol-éter, p.f. 208 - 210°.

Ejemplo 24

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 9 se obtiene de 50 g (0,21 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-piperidina y 53,8 g (0,42 moles) de 2,3-dimetilfenol la trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como aceite amarronado.

La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 9 con 50,8 g (0,143 moles) de este producto suministra la trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetilfenoxi)-piperidina. La base se cristaliza en metanol-éter, p.f. 127 - 129° y suministra, por reacción con ácido fumárico un fumarato neutro que cristaliza en metanol-éter, p.f. 176 - 178°.

Ejemplo 25

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 9 se obtiene de 15,0 g (0,064 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-piperidina y 15,5 g (0,12 moles) de 2,6-dimetilfenol la trans-3-hidroxi-4-(2,6-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como aceite amarillo.

La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 9 con 8,3 g (0,023 moles) de este producto suministra la trans-3-hidroxi-4-(2,6-dimetilfenoxi)-piperidina cristalina. Esta base se puede cristalizar en metanol-éter, p.f. 131 - 133° y suministra, por reacción con ácido fumárico, un fumarato ácido que cristaliza en metanol-éter, p.f. 178 - 180°.

Ejemplo 26

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 9 se obtiene de 20,0 g (0,085 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-piperidina y 25,8 g (0,17 moles) de 4-terc.butil-fenol la trans-3-hidroxi-4-(p-terc.butil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como aceite amarillento.

La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 9 con 20,0 g (0,052 moles) de este producto suministra la trans-3-hidroxi-4-(p-terc.butilfenoxi)-piperidina como aceite amarillento. La base se puede cristalizar en metanol-éter, p.f. 138 - 140° y suministra por tratamiento con ácido fumárico un fumarato ácido que cristaliza en metanol; p.f. 192 - 194°.

Ejemplo 27

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 se obtiene de 25,0 g (0,114 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-pirrolidina y 29,3 g (0,228 moles) de m-clorofenol la trans-3-hidroxi-4-(m-clorofenoxi)-1-carbobenciloxi-pirrolidina como aceite amarillo. Después de la hidrogenación realizada análogo al ejemplo 1 de 32,0 g (0,092 moles) de este compuesto se obtiene la trans-3-hidroxi-4-(m-clorofenoxi)-pirrolidina como aceite amarillento. El fumarato ácido obtenido de esta cristaliza en metanol-éter, p.f. 128 - 129°.

Ejemplo 28

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 se

obtiene de 40,0 g (0,18 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-pirrolidina y 44,7 g (0,366 moles) de 3,5-dimetilfenol la trans-3-hidroxi-4-(3,5-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-pirrolidina como aceite amarillo.

5 La hidrogenación realizada análogo al ejemplo 1 de 7,6 g (0,02 moles) de este compuesto da la trans-3-hidroxi-4-(3,5-dimetilfenoxi)-pirrolidina como aceite amarillo. El fumarato ácido preparado de ésta cristaliza en metanol-éter; p. f. 178 - 179°.

10 Ejemplo 29

Análogo al ejemplo 9 se obtiene de 16,2 g (0,07 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-piperidina y 28,4 g (0,14 moles) de 2-bromo-4-metoxifenol la trans-3-hidroxi-4-(2-bromo-4-metoxi-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina, como producto oleaginoso.

15 La hidrogenación realizada análogo al ejemplo 9 con 17,6 g (0,04 moles) de este producto da la trans-3-hidroxi-4-(2-bromo-4-metoxi-fenoxi)-piperidina como base cristalina del p.f. 132 - 135° (en cloruro metilénico). El fumarato ácido formado con ésta por tratamiento con ácido fumárico cristaliza en metanol-éter; p.f. 200 - 202°.

20 Ejemplo 30

25 15,0 g (0,045 moles) de la trans-3-hidroxi-4-fenoxi-1-carbobenciloxi-piperidina, descrita en el ejemplo 9, se disuelven junto con 28,34 g (0,13 moles) de dicitclohexilcarbodiimida y 3,7 cc (0,045 moles) de piridina en 80 cc de sulfóxido dimetilico seco. La mezcla se enfría en un baño de hielo-agua a 0° y se mezcla con 2,6 g (0,023 moles) de ácido trifluoracético. Se retira el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se sigue agitando a temperatura ambiente durante 4 horas

30

en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión blanca se diluye con 250 cc de acetato de etilo y gota a gota se mezcla con una solución de 12,3 cc (0,13 moles) de ácido oxálico en 200 cc de metanol. Terminado el desarrollo de gas se enfría la mezcla de reacción en un baño de hielo-agua a 0°, se diluye con 400 cc de agua y la dicitclohexilúrea precipitada se separa. La fase acuosa del filtrado se extrae con 250 cc de acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío de la trompa de agua hasta sequedad. El producto en bruto obtenido se disuelve en benceno y la solución se filtra a través de una capa de gel de sílice. Eluyendo con mezcla de benceno-acetato de etilo (95 : 5) se obtiene la 4-fenoxi-1-carbobenciloxi-3-piperidona como aceite amarillo pálido.

14,0 g de este compuesto se disuelven en 150 cc de metanol, se mezcla con 16,8 cc de una solución 2,5-n de ácido clorhídrico en metanol y en presencia de 2,0 g de un catalizador de paladio sobre carbón al 5 % se hidrogena a presión normal y temperatura ambiente. Terminada la recepción de hidrógeno se separa el catalizador mediante tierra de diatomeas y el filtrado se evapora en vacío a la trompa de agua. El producto en bruto amorfo se puede cristalizar en una mezcla de acetona-éter y suministra el monohidrato del hidrocloreuro de la 4-fenoxi-3-piperidona como cristales blancos del p.f. 112-115°.

Ejemplo 31

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 30 se obtiene de 20,0 g (0,056 moles) de la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina, descrita en el ejemplo 9, 40,0 g (0,19 moles) de dicitclohexilcarbodiimida,

5,2 cc de piridina y 4,2 g de ácido trifluoracético en 130 cc de sulfóxido dimetílico seco, la 4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona como aceite amarillo.

La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 30 con
5 9,3 g (0,026 moles) de este producto suministra el monohidrato del hidrocloreuro de la 4-(3,4-dimetilfenoxi)-3-piperidona cristalino, p.f. 119 - 120° (en metano-acetona-éter).

Ejemplo 32

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 30 se
10 obtiene de 13,8 g (0,038 moles) de la trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina, descrita en el ejemplo 25, 27,4 g (0,13 moles) de dicitclohexilcarbodiimida, 3,5 cc de piridina y 1,9 cc de ácido trifluoracético en 90 cc de sulfóxido dimetílico seco, la 4-(2,3-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-
15 3-piperidona como aceite incoloro que se puede cristalizar en acetato de etilo; p.f. 108 - 111°.

La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 33 con
4,75 g (0,013 moles) de este producto suministra después de re-
cristalizar el producto en bruto en metanol-éter el monohidrato
20 del hidrocloreuro de 4-(2,3-dimetilfenoxi)-3-piperidona cristalino, p.f. 110 - 112°.

Ejemplo 33

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 30 se
obtiene de 28,3 g (0,08 moles) de trans-4-hidroxi-3-(3,4-dime-
25 til-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina descrita en el ejemplo 9, 7,0 cc de piridina, 4,2 cc de ácido trifluoracético y 56,2 g (0,27 moles) de dicitclohexilcarbodiimida en 180 cc de sulfóxido dimetílico seco la 3-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-4-piperidona como aceite amarillo. Para la caracterización se
30 cristalizó una muestra en acetato de etilo, p.f. 89 - 90°C.

La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 30 con 7,0 g (0,0198 moles) de este producto dá el monohidrato del hidrocloruro de 3-(3,4-dimetil-fenoxi)-4-piperidona cristalino del p.f. 127 - 132° (en acetato de etilo-éter de petróleo).

5 Ejemplo 34

10 10,0 g (0,028 moles) de la 4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona descrita en el ejemplo 31 se disuelve en 60 cc de tetrahidrofurano seco y a temperatura ambiente se mezcla en una atmósfera de nitrógeno gota a gota con
15 112 cc de una solución 0,5-m de hidruro de potasio-tri-sec.butil-boro (K-selectrido) (0,056 moles) en tetrahidrofurano. Terminada la adición se sigue agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se concentra en vacío a la trompa de agua a 1/3 de su volumen original. La solución se enfría en un baño de hielo-agua a 0°, se
20 trata gota a gota con 130 cc de agua y se agita dos veces con 150 cc de cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se lavan con ácido clorhídrico 0,1-n, después con lejía sódica 0,1-n y finalmente con agua, se seca sobre sulfato sódico y se
25 evapora en vacío a la trompa de agua hasta sequedad. El producto en bruto oleaginoso se disuelve en tolueno y la solución se filtra a través de una capa de gel de sílice. Eluyendo con mezcla de tolueno-acetato de etilo (5:1) se obtiene la cis-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como
aceite amarillo pálido.

30 6,0 g (0,0168 moles) de este producto se disuelven en 120 cc de metanol y en presencia de 0,6 g de un catalizador de paladio sobre carbón al 5 % se hidrogena presión normal y temperatura ambiente. Terminada la recepción de hidrógeno se separa el catalizador por filtración a través de tierra de dia

tomeas y el filtrado se evapora en vacío a la trompa de agua. La base en bruto obtenida, la cis-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-piperidina cristaliza en metanol-éter, p.f. 140 - 143°. El fumarato preparado de ella con ácido fumárico, neutro, cristaliza en metanol-éter; p.f. 186 - 190°.

Ejemplo 35

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 34 se obtiene de 8,0 g (0,022 moles) de la 4-(2,3-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona descrita en el ejemplo 39, por reducción selectiva con hidruro de potasio-tri-sec.butil-boro la cis-3-hidroxi-4-(2,3-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como aceite amarillo.

La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 34 con 3,7 g (0,01 mol) de este producto suministra la cis-3-hidroxi-4-(2,3-dimetilfenoxi)-piperidina como aceite incoloro. El fumarato neutro preparado de esta con ácido fumárico cristaliza en metanol-éter; p.f. 188 - 189°.

Ejemplo 36

Análogo al ejemplo 30 se obtienen:

de 16,3 g (0,045 moles) de trans-3-hidroxi-4-(m-cloro-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina (Ejemplo 15) la 4-(m-cloro-fenoxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona y de 14,4 g (0,04 moles) de esta última la 4-(m-cloro-fenoxi)-3-piperidona y su monohidrato de hidrocloreuro;

de 17,0 g (0,045 moles) de trans-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-1-carbobenciloxi-piperidina (Ejemplo 8) la 4-(1-naftiloxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona y de 15,0 g (0,04 moles) de esta última la 4-(1-naftiloxi)-3-piperidona y su monohidrato de hidrocloreuro;

de 17,15 g (0,045 moles) de trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,

8-tetrahidro-1-naftiloxi)-1-carbobenciloxi-piperidina (Ejemplo 23) la 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona y de 15,16 g (0,04 moles) de esta última la 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-3-piperidona y su monohidrato del hidrocloreto;

5 de 15,5 g de trans-3-hidroxi-4-(p-fluor-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina (Ejemplo 21) la 4-(p-fluor-fenoxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona, y de 13,72 g (0,04 moles) de esta última la 4-(p-fluor-fenoxi)-3-piperidona y su monohidrato del hidrocloreto, y

10 de 16,0 g de trans-4-hidroxi-3-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina (Ejemplo 14) la 3-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-4-piperidona, y de 14,12 g (0,04 moles) de esta última la 3-(3,4-dimetil-fenoxi)-4-piperidona y su monohidrato del hidrocloreto.

15 Ejemplo 37

Análogo al ejemplo 34 se obtienen por reducción selectiva e hidrogenólisis a continuación:

20 de 10,2 g (0,028 moles) de 4-(m-cloro-fenoxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona (Ejemplo 36) la cis-3-hidroxi-4-(m-cloro-fenoxi)-piperidina;

de 10,5 g (0,028 moles) de 4-(1-naftiloxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona (Ejemplo 36) la cis-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-piperidina;

25 de 10,6 g (0,028 moles) de 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona (Ejemplo 36) la cis-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-piperidina, y

30 de 9,6 g (0,028 moles) de 4-(p-fluor-fenoxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona (Ejemplo 36) la cis-3-hidroxi-4-(p-fluor-fenoxi)-piperidina.

Ejemplo 38

Análogo al ejemplo 17 se obtienen por eterización y ulterior hidrogenólisis empleando 1,35 g (0,03 moles) de una dispersión oleaginosa al 55 % de hidruro sódico en 20 cc de dimetilformamida, 0,02 moles de los siguientes productos de partida en 20 cc de dimetilformamida y 3,55 g (0,025 moles) de ioduro metílico, los productos finales correspondientes, esto es:

de 7,1 g de trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina (Ejemplo 24) la trans-3-metoxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-piperidina;

de 7,1 g de cis-3-hidroxi-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina (Ejemplo 34) la cis-3-metoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-piperidina, y

de 7,1 g de cis-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina (Ejemplo 35) la cis-3-metoxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-piperidina.

Ejemplo 39

En una suspensión de 2,8 g (0,062 moles) de una dispersión oleaginosa al 55 % de hidruro sódico en 50 cc de dimetilformamida se introduce en el transcurso de 30 minutos a 30 - 35° una solución de 15,0 g (0,04 moles) de la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina, descrita en el ejemplo 14, en 100 cc de dimetilformamida. La mezcla se calienta a continuación a 50° y gota a gota se mezcla con 7,16 g (0,055 moles) de 1-cloro-3-fluorbenceno. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 4 ½ horas a 60 - 70° y después durante 15 horas a temperatura ambiente, se enfría en el baño de hielo-agua y se mezcla con 250 cc de agua. La mezcla se agita tres veces, cada una con 250 cc de acetato de

etilo, las fases orgánicas reunidas se lavan dos veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío a la trompa de agua, después en alto vacío hasta sequedad. El aceite residual se disuelve en 100 cc de tolueno y se filtra a través de una capa de gel de sílice. Eluyendo con mezcla de tolueno-acetato de etilo (4:1) se obtiene la trans-3-(3-clorofenoxi)-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como aceite amarillo pálido.

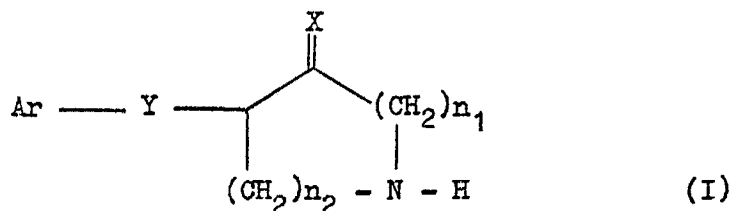
5,4 g (0,011 moles) de este compuesto se disuelven en 120 cc de metanol, se mezcla con 3,3 cc de una solución metanólica 2,5-n de ácido clorhídrico y se hidrogena en presencia de 1,8 g de un catalizador de paladio sobre carbón al 5 % a presión normal y temperatura ambiente. Terminada la recepción de hidrógeno se separa el catalizador por filtración a través de tierra de diatomeas y el filtrado se evapora en vacío a la trompa de agua. Del hidrocloruro en bruto se libera la base mediante tratamiento con solución acuosa de amoníaco y se extrae con cloruro metilénico. Después de evaporar la solución cloruro metilénica secada sobre sulfato sódico se obtiene la trans-3-(3-clorofenoxi)-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-piperidina como aceite amarillo pálido. El fumarato ácido preparado con ácido fumárico cristaliza en metanol-éter; p.f. 148 - 150°.

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:

5

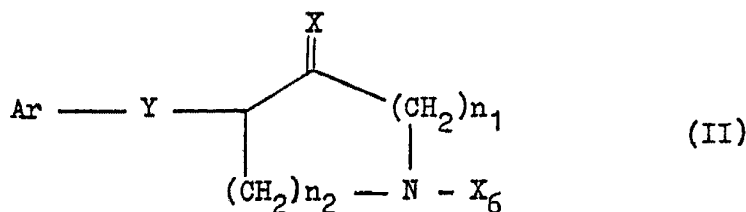


10

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, 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 en un compuesto de fórmula II:

15

20



25

donde Ar, X, Y, n₁, n₂, así como n₁ + n₂ tienen los significados de arriba y X₆ significa -fenil-alcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido ó -fenil-alquilo inferior, en caso dado sustituido, ó en una sal de un compuesto de fórmula II, el resto X₆ se disocia por reacción de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación a temperaturas entre 15 y 100°C, y en caso deseado, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los isómeros puros y/o, si se desea, una mezcla de

30

5 los cis- y trans-isómeros obtenida se separa en los compuestos de la configuración cis y trans, y/o en caso deseado en 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 como producto de partida se emplea un compuesto de la fórmula II 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, trifluorometilo, 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 halógeno-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 trifluorometilo, Y tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y Ar significa fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo y antrilo, donde en cada caso el fenilo o un anillo aromático de naftilo o antrilo, en caso dado, puede estar sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, alcoxi infe-

15
20
25
30

rior-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 X_6 , n_1 , n_2 como $n_1 + n_2$ tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea un compuesto de la fórmula II 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 carbamoilfeniloxialquilo inferior o acilo, donde ácido 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, 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 en caso dado está sustituido por alquilo inferior, hidroxí, alcoxi, 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 X_6 , n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen el significado de arriba.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea un compuesto de la fórmula II 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, y Ar significa fenilo, naftilo o 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 sí, y X_6 , Y, n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen los significados de arriba.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea un compuesto de la fórmula II 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, y Ar significa fenilo, naftilo o 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, donde el fenilo está preferentemente dos veces sustituido como máximo por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno o sustituido por trifluormetilo, pudiendo los sustituyentes mencionados ser iguales o diferentes entre sí, y X_6 , Y, n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen los significados arriba indicados.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina.

5 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea la trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina.

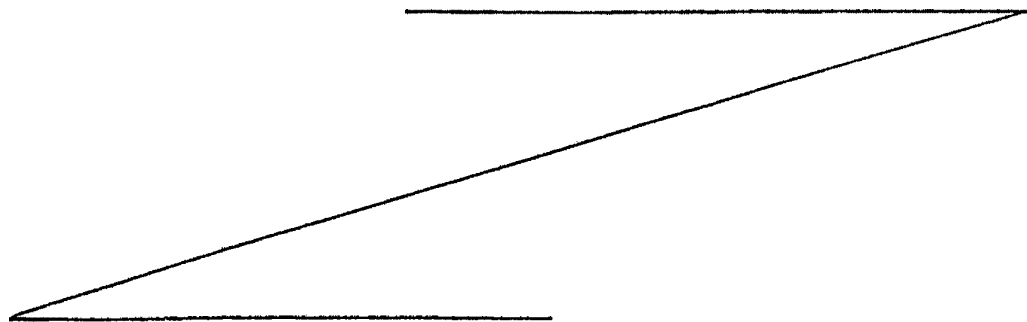
10 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea la cis-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina o la cis-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina.

15 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea la 4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona o la 4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidina.

10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque un producto de partida de fórmula II se emplea en forma de una sal de adición de ácido.

20 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se parte de un compuesto de fórmula II de la configuración cis.

12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se parte de un compuesto de fórmula II de la configuración trans.



13.- Procedimiento para la obtención de derivados de perhidro-aza-heterociclos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 50 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid
CIBA-GEIGY A.G.

- 2 / JUN 1974
