

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

19 ES

11 21

NUMERO

47-1-739

10 A1

FECHA DE PRESENTACION

14-7-78

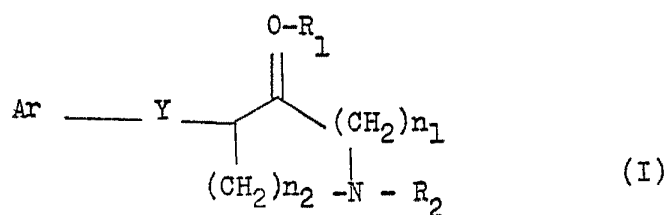
PATENTE DE INVENCION

<p>30 PRIORIDADES: 31 NUMERO</p> <p>75701</p>	<p>32 FECHA</p> <p>1 de Septiembre de 1976</p>	<p>33 PAIS</p> <p>Luxemburgo</p>
<p>47 FECHA DE PUBLICIDAD</p>	<p>51 CLASIFICACION INTERNACIONAL</p> <p>C07D; A61K</p>	<p>62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA</p> <p>462.040</p>
<p>54 TITULO DE LA INVENCION</p> <p>PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE PERHIDRO-AZA-HETEROCICLOS.-</p>		
<p>71 SOLICITANTE (S)</p> <p>CIBA GEIGY A.G.-</p>		
<p>DOMICILIO DEL SOLICITANTE</p> <p>Klybeckstrasse 141, 4002, Basilea, Suiza.-</p>		
<p>72 INVENTOR (ES)</p> <p>Romeo Paioni.-</p>		
<p>73 TITULAR (ES)</p>		
<p>74 REPRESENTANTE</p> <p>Don José Miguel Gómez-Acebo Pombo-</p>		

BAD ORIGINAL

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:



15. donde R_1 significa hidrógeno o un resto hidrocarburo en caso dado sustituido, alifático, en caso dado sustituido, aralifático, o en caso dado sustituido, aromático, R_2 significa un resto hidrocarburo alifático primario en caso dado sustituido, Y significa oxígeno o azufre, n_1 y n_2 en cada caso representan valores 1 hasta 3, donde $n_1 + n_2$ es como máximo cuatro y Ar significa un resto hidrocarburo en caso dado sustituido aromático.

20. Los restos hidrocarburo alifáticos R_1 y R_2 son, en primer lugar alquilo inferior, pero también pueden ser alqueno inferior o alquinilo inferior.

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

30. 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-

5. 9,10-etanoantraceno, tales como 9,10-dihidro-1,10-etanoantraceno-1-ilo ó 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno, tales como 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-1-ilo, -2-ilo ó -9-ilo. Los sustituyentes en la parte fenilo del fenil-alquilo inferior, fenil-alqueno inferior y fenil-alquino 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-etanoantraceno ó 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno, 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, hidroxilo en caso dado eterado, tal como hidroxilo, alcoxi inferior, metilendioxi o halógeno, 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.
- 10.
- 15.

Los sustituyentes de alquilo inferior, así como alqueno inferior o alquino inferior son, por ejemplo, hidroxilo en caso dado eterado, tal como hidroxilo, alcoxi inferior, feniloxi y/o halógeno.

20.

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:

25.

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.

30.

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.

5. 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.

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

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

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

20. 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 .

25. El halógeno-alquilo inferior es, por ejemplo, fluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2-cloroetilo ó 2-bromoetilo.

30. El cicloalquilo monocíclico es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, mientras el cicloalquilo policíclico es por ejemplo, biciclo[2,2,1]heptilo (norbor-

nilo), biciclo[2,2,2]octilo o adamantilo, tal como 1-adamantilo.

5. 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 15. fenilacético, ácido embónico, ácido metanosulfónico, 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 20. 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.

25. 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.

30. Los nuevos compuestos de fórmula general I tienen varias propiedades farmacológicas; especialmente poseen efica-

- cias antidepresivas, 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. COFFODI, 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- -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, donde R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, además, fenilo o fenil-alquilo inferior, en caso dado ramificado en el átomo -carbono, o feniloxi-alquilo inferior, donde en cada caso el fenilo puede estar sustituido en caso dado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluormetilo, R_2 significa alquilo inferior primario o propargilo, 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, hidrox-
5. xi, alcoxi inferior, halógeno o trifluormetilo, 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
10. farmacéuticamente aceptables.

- La invención se refiere ante todo a los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, además, fenilalquilo inferior preferente ramificado en la parte alquilo inferior, por ejemplo,
15. 1-metil-2-fenil-etilo o 1-metil-3-fenil-propilo, R_2 significa alquilo inferior primario 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, hidrox-
20. i, alcoxi inferior, halógeno o trifluormetilo, 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
25. de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. La invención se refiere ante todo a los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, por ejemplo, metilo, o fenilo, que en caso dado está sustituido en la forma indicada más abajo para Ar, R_2 significa alquilo inferior primario
30. con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo o etilo, ade-

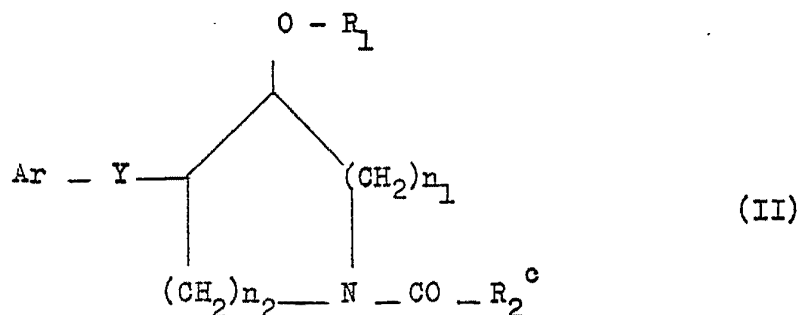
- más, propargilo, y Ar significa fenilo, naftilo ó 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, que en caso dado están sustituidos como máximo dos veces por alquilo inferior, alcoxi inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, halógeno ó trifluormetilo, donde los mencionados sustituyentes están aromáticamente 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 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, donde R_1 significa hidrógeno o alquilo inferior, especialmente metilo, R_2 significa alquilo inferior primario, especialmente metilo, o propargilo, y Ar significa fenilo, naftilo o 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 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.

- La invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula I mencionados a continuación:
- trans-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-1-metil-piperidina,

- trans-3-hidroxi-4-feniltio-1-metil-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina,
trans-4-hidroxi-3-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina,
trans-3-metoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina,
5. trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-propargil-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina,
trans-3-metoxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-1-metil-pi-
peridina,
10. trans-3-hidroxi-4-(p-fluor-fenoxi)-1-metil-piperidina
trans-3-hidroxi-4-(2-bromo-4-metoxi-fenoxi)-1-metil-piperidina,
trans-3-hidroxi-4-(p-trifluormetil-fenoxi)-1-metil-piperidina,
trans-4-hidroxi-5-(3,4-dimetil-fenoxi)-hexahidro-1-metil-1H-azepina,
trans-4-hidroxi-5-(p-trifluormetil-fenoxi)-hexahidro-1-metil-1H-
15. azepina,
cis-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina,
cis-3-metoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-1-piperidina,
cis-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina,
cis-metoxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina,
20. cis-3-hidroxi-4-(m-cloro-fenoxi)-1-metil-piperidina,
cis-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-1-metil-piperidina,
cis-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-1-metil-pipe-
ridina,
cis-3-hidroxi-4-(p-fluor-fenoxi)-1-metil-piperidina,
25. así como sus sales de adición de ácido, especialmente las sa-
les de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

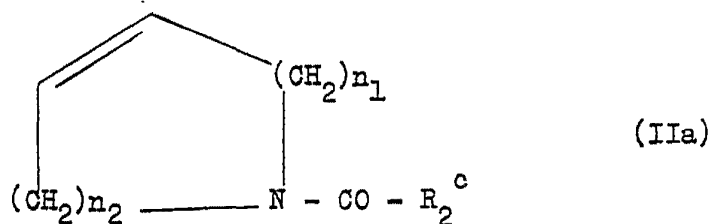
Los nuevos compuestos de fórmula I se obtienen, si
en un compuesto de fórmula II:



5 donde R_2^c significa hidrógeno, alcoxi inferior o un resto hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido, y R_1 , Ar, Y, n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen los significados indicados bajo la fórmula I el grupo carbonilo o bien alcoxycarbonilo se reduce mediante un hidruro de metal complejo ó diborano en un disolvente eteroso a 0° hasta 50°C .

10 Como hidruro de metal complejo entra en consideración el hidruro de litio-aluminio. Como medios de reacción se emplean como ya se ha indicado disolventes de carácter etérico, tal como dietiléter, di-n-butiléter, tetrahydrofurano o dioxano, y la reducción se efectua en recipiente abierto o en caso necesario cerrado y bajo un gas protector, tal como nitrógeno.

15 Los productos de partida de fórmula II se pueden obtener en forma en sí conocida. Por ejemplo, un compuesto de fórmula:



se puede oxidar con un agente de oxidación, tal como un compues

to peróxido, por ejemplo, con peróxido de hidrógeno, en cloruro metilénico en presencia de anhídrido de ácido trifluoracético al correspondiente compuesto 3,4-epóxido y éste último, a continuación, hacer reaccionar Ar - Y - H (IIb) con un compuesto de fórmula IIb, donde Ar e Y tienen los significados indicados bajo la fórmula I.

Además, los productos de partida de fórmula II se pueden obtener de los análogos a los productos finales de fórmula I donde en lugar de R₂ se encuentra hidrógeno, mediante métodos de acilación usuales, cuidando bien mediante selección del agente de acilación, su cantidad así como las condiciones de reacción de que un grupo hidroxilo OR₁ en caso dado existente no sea acilado, o bien sufrir su acilación y retirar el grupo O-acilo a continuación por hidrólisis benigna o, también in situ, es decir, disociar en el transcurso de la reducción. Para la N-acilación selectiva son especialmente adecuados los ésteres de alquilo inferior, tal como el éster de metilo y el éster de metilo de los ácidos carboxílicos correspondientes a los restos R₂, pero también entran en consideración otros derivados de ácido carboxílico usuales como agentes de acilación, tales como anhídridos, haluros y anhídridos mixtos, por ejemplo, con ésteres de monoalquilo inferior de ácido carbónico.

Los análogos a los compuestos de fórmula general I, con hidrógeno en lugar de R₂, se obtienen, por ejemplo, si en la secuencia de reacción mencionada anteriormente, en lugar de compuestos de fórmula IIa, se emplean análogos con un grupo fácilmente disociable, tal como por ejemplo, el grupo benciloxicarbonilo, y este grupo se disocia a continuación de la reacción con el compuesto de fórmula IIb, por ejemplo, por hidrogeno-

nólisis o solvólisis.

5. Además, los productos de partida de fórmula II se pueden obtener por isomerización de los análogos a los compuestos de fórmula I que en lugar de R_1 contienen acilo y en lugar de R_2 contienen hidrógeno. Esta isomerización conocida como migración de O,N-acilo se efectúa en forma en si conocida, por ejemplo, por actuación de reactivos alcalinos, tal como un hidróxido alcalino, carbonato alcalino o bicarbonato alcalino, tal como hidróxido sódico, carbonato potásico o bicarbonato sódico, o una amina, tal como amoniaco o bencilamina, trabajándose a una temperatura de unos $+10^\circ$ hasta $+100^\circ$, ventajosamente bajo agitación. Esta isomerización se puede realizar también en un disolvente anhidro, tal como benceno o tolueno, a temperatura más elevada.
10. 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 polihidratos.
15. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden formar en forma en si 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 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 libres obtenidas pueden formar con ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, con los ácidos arriba mencionados,
- 20.
- 25.
- 30.

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.

5. 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.

10. 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.

15. 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).

20. 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. Ácidos ópticamente activos especialmente usuales son,

25.

30.

por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido o,o-di-
p-toluiltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido camfer-
sulfónico, ácido glutamínico, ácido asparagínico o ácido quí-
nico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos anti-
podas.

5.

Según las condiciones del procedimiento y los produc-
tos 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.

10.

Las mezclas de isómeros de la clase anterior se sepa-
ran 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 eluyen-
te, en los isómeros puros.

15.

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 presenta en caso dado en forma de sus
derivados, tales como sales.

20.

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 es-
pecialmente 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 con-
figuración cis o trans.

25.

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 ad-

30.

- ministración parenteral y contienen una cantidad terapéutica-
mente eficaz de la sustancia activa, en caso dado junto con
excipientes farmacéuticamente compatibles, pudiendo los exci-
pientes ser inorgánicos o orgánicos, sólidos o líquidos. Así
5. 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 di-
luyente, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sor-
bitol, celulosa y/o glicina, y/o lubricantes, por ejemplo, tierra
10. de sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales co-
mo 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 metí-
15. lica, 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 farma-
20. cológicamente eficaces se pueden emplear en forma de prepara-
dos de administración parenteral o de soluciones de infusión.
Tales soluciones son preferentemente soluciones acuosas isotó-
nicas o suspensiones, pudiéndose éstas, por ejemplo, los prepa-
rados liofilizados que contienen la sustancia activa sola o
25. 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 conser-
vación, estabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores
de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o
30. tampones. Los preparados farmacéuticos que, si se desea, pueden

5. contener 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 liofilizados hasta un 100 % de sustancia activa.

10. 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 especialmente entre 0,05 y unos 3,0 g.

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

15. Las temperaturas se indican en grados centígrado.

Ejemplo 1

20. 6,64 g (0,03 moles) de la trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetilfenoxi)-piperidina descrita en el párrafo d) a continuación se disuelven en 100 cc de formiato de etilo y se hierve durante 1½ horas bajo reflujo. La solución enfriada se evapora en vacío a la trompa de agua hasta sequedad, el residuo sólido blanco obtenido se disuelve en 100 cc de cloruro metilénico, esta solución y la fase orgánica se lavan con 50 cc de ácido clorhídrico 1-n, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua hasta sequedad obteniéndose

25. la trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetilfenoxi)-1-formil-piperidina como cristales del p.f. 140 - 141°.

30. En forma análoga se obtiene, empleando 7,06 g (0,03 moles) de la 4-trans-hidroxi-5-(2,3-dimetil-fenoxi)-hexahidro-1H-azepina descrita en el párrafo h) a continuación la 4-trans-

hidroxi-5-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-formil-hexahidro-1H-azepina.

- 7,5 g (0,03 moles) del compuesto de 1-formilo mencionado arriba en primer lugar se disuelven en 100 cc de tetrahydrofurano seco y en una atmósfera de nitrógeno inerte
5. se gotea a 0° a una suspensión de 2,0 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de tetrahydrofurano seco. La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a temperatura ambiente, después se enfría a 0° en el baño de hielo y consecutivamente se trata con 2 cc de agua, 2 cc de lejía sódica 2-n y 6 cc de agua. Las sales precipitadas se separan por filtración y el filtrado se evapora en vacío a la trompa de agua hasta sequedad. El residuo oleaginoso, incoloro, se disuelve en 20 cc de cloroformo y se filtra a través de una capa de gel de sílice y la capa se eluye con ulterior cloroformo. Los filtrados
10. reunidos se evaporan en vacío a la trompa de agua obteniéndose la trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina cristalina del p.f. 105 - 107°. El fumarato ácido preparado de la base por tratamiento con ácido fumárico cristaliza en metanol-éter, p.f. 150 - 152°.
15. En forma análoga se obtiene de 7,9 g (0,03 moles) de trans-4-hidroxi-5-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-formil-hexahidro-1H-azepina la trans-4-hidroxi-5-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-metil-hexahidro-1H-azepina.
20. La trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetilfenoxi)-piperidina empleada como producto de partida se puede obtener como sigue:
25. a) 83,1 g (1 mol) de 1,2,5,6-tetrahidropiridina se disuelven en 300 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 h. se mezcla gota a gota, a esta temperatura con 332 cc de una solución
- 30.

- al 50 % de cloroformiato de bencilo en tolueno (1 mol). La mezcla de reacción se agita aún durante $2\frac{1}{2}$ 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
5. 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 en la trompa de agua. El residuo oleaginoso se destila en alto vacío y suministra la 1-carbobencilo-
10. ciloxi-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-tetra-
15. hidropiridina se disuelven en 1000 cc de diclorometano y en porciones se mezcla con 182 g (0,9 moles) de ácido m-cloro-perbenzoico al 85 %. La reacción ligeramente exotérmica se 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,
20. 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-carbobenciloxi-piperidina que
25. 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 descomposición.
30. c) 50,0 g (0,21 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-pipe-

5. dina se disuelven junto con 53,8 g (0,42 moles) de 2,3-dimetilfenol y 210 cc de lejía sódica 2-n (0,42 moles) en 800 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 1000 cc de agua, se agita tres veces, cada una con 200 cc de 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. Como residuo se obtiene la trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina, como aceite amarronado.

10. d) 50,8 g (0,143 moles) de trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina se disuelven en 1000 cc de metanol y se hidrogena en presencia de 5,0 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 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-(2,3-dimetil-fenoxi)-piperidina del p.f. 127 - 129°. El fumarato neutro preparado de ésta con ácido fumárico cristaliza en metanol-éter; p.f. 176 - 178°.

20. El segundo producto de partida se puede obtener como sigue:

25. e) 15,9 g (0,05 moles) de endo-4-(p-toluenosulfoniloxi-1-azabicyclo[3.2.1]octan-hidrocloruro del p.f. 146 - 148°, que se puede obtener según W. Kunz, Dissertation der Universität Basel 1973, 6349, página 92, por reacción del endo-1-azabicyclo[3.2.1]octan-4-ol allí y en J. Org. Chem-33, 4376-4380 (1968)

30.

- descrito, con la cantidad aproximadamente 1,2-veces molar de cloruro p-toluenosulfónico en cloroformo abs. a temperatura ambiente con una duración de la reacción de unas 48 horas, precipitación del producto con pentano y recristalización en cloroformo, y 23,0 g (0,2 moles) de cloruro metansulfónico se agitan en 1400 cc de lejía sódica 0,75-n durante 4 horas a temperatura ambiente y después se calienta durante 20 minutos, bajo agitación, a 90°. Después de enfriar se extrae la mezcla de reacción cuatro veces con cloruro metilénico. Los extractos
5. reunidos se lavan con ácido clorhídrico 0,1-n, se seca sobre carbonato potásico y se evapora, obteniéndose la 1-metilsulfonil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina p.f. 95 - 96° (en acetato de etilo-benceno).
10. f) 11,7 g (0,067 moles) de 1-metansulfonil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina se disuelven en 230 cc de cloruro metilénico y en porciones se trata con 23 g (0,13 moles) de ácido m-cloro-perbenzoico. Se forma enseguida una suspensión blanca que sigue agitando durante 24 horas a temperatura ambiente. El ácido m-clorobenzoico precipitado se separa por filtración,
15. 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, y se seca sobre sulfato sódico. Al concentrar la solución en vacío a la trompa de agua se obtienen cristales blancos de 1-metansulfonil-hexahidro-3,4-epoxi-1H-azepina, que se aíslan por filtración; p.f. 133 - 134°.
20. g) 7,0 g (0,036 moles) de 1-metilsulfonil-hexahidro-3,4-epoxi-1H-azepina se disuelven junto con 8,9 g (0,073 moles) de 2,3-dimetil-fenol con 36.6 cc de lejía sódica 2-n (0,013 moles)
25. en 200 cc de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calienta
- 30.

5. durante 5 días bajo reflujo, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra en vacío a la trompa de agua. A continuación se disuelve el residuo en 200 cc de cloruro metilénico, la fase orgánica se lava tres veces, cada una con 100 cc de lejía sódica 2-n, después con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua. El producto en bruto obtenido se purifica por cromatografía de capa gruesa preparativa (placas de gel de sílice 100 x 20 cm, espesor de capa 1,5 mm). Eluyendo con una mezcla de 3:1 de tolueno/acetato de etilo se obtiene la trans-4-hidroxi-5-(2,3-dimetilfenoxi)-1-metansulfonil-hexahidro-1H-azepina cristalina, p.f. 112 - 115°.
- 10.
15. h) 3,45 g (0,011 moles) de trans-4-hidroxi-5(2,3-dimetil-fenoxi)-1-metilsulfonil-tetrahidro-1H-azepina se disuelven en 75 cc de benceno seco y en una atmósfera de nitrógeno se trata con una solución al 70 % de hidruro de sodio-bis-2-metoxietoxi-aluminio. La mezcla de reacción se calienta durante 15 horas al reflujo, después se enfría en un baño de hielo-agua a 0° y gota a gota se trata con 15 cc de agua. La sal de aluminio precipitada se separa por filtración y se lava con benceno. El filtrado se evapora en vacío a la trompa de agua hasta sequedad. La trans-4-hidroxi-5-(2,3-dimetilfenoxi)-hexahidro-1H-azepina en bruto obtenida se transforma por tratamiento en una solución 6-n de ácido clorhídrico en éter en el hidrocloreto, que cristaliza en éter/acetato de etilo; p.f. 113 - 115°.
- 20.
- 25.

Ejemplo 2

30. Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 se obtiene de 5,5 g (0,25 moles) de la cis-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-piperidina descrita a continuación, por reacción

en 100 cc de formiato de etilo, la cis-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-formil-piperidina como aceite amarillo pálido.

5. La reducción efectuada en forma análoga al ejemplo 1 con 3 g de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de tetrahidrofurano de la cis-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina como aceite incoloro que cristaliza en cloruro metilénico, p.f. 80-82°. El fumarato neutro preparado de la base por tratamiento con ácido fumárico cristaliza en metanol/éter, p.f. 159 - 161°.
10. El producto de partida se puede obtener como sigue:
a) 13,8 g (0,038 moles) de la trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina, descrita en el ejemplo 1 c), se disuelven junto con 27,4 g de dicitclohexilcarbodiimida y 3,5 cc de piridina en 90 cc de sulfóxido dimetílico seco. La mezcla se enfría en un baño de hielo-agua a 0° y se mezcla con 1,9 cc de ácido trifluoracético. Se retira el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se sigue agitando a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión blanca se diluye con 250 cc de acetato de etilo y
15. gota a gota se mezcla con una solución de 12,3 (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
20. 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
25. la 4-(2,3-dimetilfenoxi)-carbobenciloxi-3-piperidona como
- 30.

aceite incoloro que se puede recristalizar en acetato de etilo; p.f. 108 - 111°.

5. b) Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 3c) se obtiene de 8,0 g (0,022 moles) de la 4-(2,3-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona, por reducción selectiva con hidru- ro de potasio-tri-sec.butil-boro la cis-3-hidroxi-4-(2,3-di- metilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como aceite amarillo.

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

Ejemplo 3

15. Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 se obtiene de 5,2 g (0,023 moles) de la cis-3-hidroxi-4-(3,4-dime- tilfenoxi)-piperidina, por reacción en 100 cc de formiato de eti- lo la cis-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-formilpiperidina como aceite amarillento.

20. La reducción de este producto (0,023 moles) efectua- da en analogía al ejemplo 1 con 3 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de tetrahidrofurano da la cis-3-hidroxi-4-(3,4-dime- tilfenoxi)-1-metil-piperidina que cristaliza en cloruro meti- lénico, p.f. 127 - 129°. El fumarato preparado de la base por tratamiento con ácido fumárico cristaliza en etanol/éter; p.f. 25. 157 - 159°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

30. a) Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1c) se obtiene de 116,5 g (0,5 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobencilo- xi-piperidina y 122 g (1 mol) de 3,4-dimetilfenol una mezcla de trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidi-

- na 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 fracciones mixtas la trans-4-hidroxi-3-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina pura. Ambos isómeros se obtienen:
5. como aceites amarillo pálido.
10. b) Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 2a) se obtiene de 20,0 g (0,056 moles) de la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina, 40,0 g (0,19 moles) de dicitclohexilcarbodiimida, 5,2 cc de piridina y 4,2 g de ácido trifluoracético en 130 cc de sulfoxido dimetílico seco, la 4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona como aceite amarillo.
15. La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 43 con 9,3 g (0,026 moles) de este producto suministra el monohidrato del hidrocioruro de la 4-(3,4-dimetilfenoxi)-3-piperidona cristalino, p.f. 119 - 120° (en metano-acetona-éter).
20. c) 10,0 g (0,028 moles) de la 4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona se disuelven en 60 cc de tetrahidrofurano seco y a temperatura ambiente se mezcla en una atmósfera de nitrógeno gota a gota con 112 cc de una solución 0,5-m de hidruro de potasio-tri-sec.butil-boro (K-selétrido) (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
- 25.
- 30.

5. en un baño de hielo-agua a 0°, se 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 evapora en vacío a la trompa de agua hasta sequedad. El producto en bruto oleinoso 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-
10. (3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como aceite amarillo pálido.
- d) 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 diatomeas 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.
15. 140 - 143°. El fumarato preparado de ella con ácido fumárico, neutro, cristaliza en metanol-éter; p.f. 186 - 190°.
- 20.

Ejemplo 4

- Análogo al ejemplo 1 se obtiene empleando 6,1 g (0,025 moles) de la trans-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-piperidina y 100 cc de formiato de etilo la trans-3-hidroxi-4-(naftiloxi)-
25. 1-formil-piperidina, y por reducción de este producto (0,025 moles) con 3 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de tetrahidrofurano la trans-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-1-metil-piperidina como aceite amarillo pálido. El hidrocloreuro preparado de la base con ácido clorhídrico en éter es amorfo.
- 30.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

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

Ejemplo 5

15. Análogo al ejemplo 1 se obtiene empleando 5,53 g (0,025 moles) de la trans-3-4-hidroxi-3-(3,4-dimetilfenoxi)-
piperidina y 100 cc de formiato de etilo la trans-4-hidroxi-3-
(3,4-dimetilfenoxi)-1-formil-piperidina, y por reducción de
este producto (0,025 moles) con 3 g de hidruro de litio-alu-
mino en 150 cc de tetrahidrofurano la trans-4-hidroxi-3-(3,4-
dimetilfenoxi)-1-metil-piperidina, p.f. 98 - 99°. El hidro-
cloruro preparado de la base con ácido clorhídrico en éter es
20. amorfo.

25. El producto de partida se obtiene por hidrogenación
efectuada análogo al ejemplo 1d) de 7,5 g (0,022 moles) de
trans-4-hidroxi-3-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobencilo-
loxi-piperidina [véase ejemplo 3a)] que después de cristalizar en metanol-
éter, suministra la trans-4-hidroxi-3-(3,4-dimetilfenoxi)-pi-
peridina del p.f. 93 - 95°.

Ejemplo 6

30. Análogo al ejemplo 1 se obtiene empleando 5,88 g (0,025 moles) de la trans-3-metoxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-pi-
peridina y 100 cc de formiato de etilo el correspondiente com-

5. puesto de formilo, y por reducción de este producto (0,025 moles) con 3 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de tetrahidrofurano la trans-3-metoxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-piperidina como aceite amarillo pálido. El fumarato ácido obtenido de la base con ácido fumárico cristaliza en metanol-éter, p.f. 151 - 153°.

El producto de partida se obtiene como sigue:

10. a) En una suspensión de 8,15 g (0,18 moles) de una dispersión oleaginosa al 55 % de hidruro sódico en 100 cc de dimetilformamida 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 [véase ejemplo 3a)] en 100 cc de dimetilformamida. La mezcla se calienta a continuación a 50° y gota a gota se mezcla con 22,5 g (0,15 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 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 seca con sulfato sódico y primeramente se evapora en vacío a la trompa de agua, después en alto vacío hasta sequedad. Se obtiene la trans-3-metoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como aceite amarillo pálido.

25. b) 36,9 g (0,1 mol) de trans-3-metoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina se disuelven en 800 cc de metanol y en presencia de 6 g de un catalizador de paladio sobre carbón al 5 % se hidrogena a presión normal y temperatura ambiente. 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

30.

obtiene la trans-3-metoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-piperidina como aceite amarillo. El fumarato ácido -preparado de ella con ácido fumárico cristaliza en metanol-éter; p.f. 137 - 139°.

Ejemplo 7

5. Análogo al ejemplo 1 se obtiene empleando 5,53 g (0,025 moles) de la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-piperidina y 100 cc de formiato de etilo la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-formil-piperidina, y por reducción de este producto (0,025 moles) con 3 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de tetrahidrofurano la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-piperidina como aceite amarillo pálido. El hidrocioruro preparado de la base con ácido clorhídrico en etanol y precipitación con éter es amorfo.

10. El producto de partida se obtiene por hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 1d) de 71,8 g (0,2 moles) de trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina [véase ejemplo 3a)] y 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°.

Ejemplo 8

15. Análogo al ejemplo 1 se obtiene empleando 5,23 g (0,025 moles) de la trans-3-hidroxi-4-(feniltio)-piperidina y 100 cc de formiato de etilo la trans-3-hidroxi-4-(feniltio)-1-formil-piperidina, y por reducción de este producto (0,025 moles) con 3 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de tetrahidrofurano la trans-3-hidroxi-4-(feniltio)-1-metil-piperidina como aceite amarillo. El fumarato ácido preparado de la base con ácido fumárico cristaliza en metanol-éter, p.f. 150 - 152°.
20. El 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° y en el transcurso de 3 1/2 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° 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-(β,β,β -tricloroetoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina como aceite ligeramente rojizo.

b) 100 g (0,38 moles) de 1-(β,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 (durante 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-clorobenzoico 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.

Eluyendo con benceno-acetato de etilo (1:1) y evaporando el disolvente se obtiene la 3,4-epoxi-1-(β,β,β -tricloroetoxi-

5. c) 40 g (0,146 moles) de la 3,4-epoxi-1-(β, β, β -triclouroetoxicarbonil)-piperidina obtenida según el ejemplo 12 se disuelven junto con 32 g (0,29 moles) de tiofenol y 146 cc (0,29 moles) de lejía sódica 2-n en 300 cc de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calienta durante 4 horas bajo reflujo, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra en vacío a la trompa de agua a aproximadamente 1/3 del volumen original. La solución se diluye a continuación con 900 cc de agua y 3 veces, cada una con 1000 cc de cloruro metilénico; las fases orgánicas reunidas se lavan 2 veces con lejía sódica 0,1-n y después con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua. El aceite residual se disuelve en 50 cc de benceno y se filtra a través de una capa de gel de sílice. Eluyendo con mezcla de benceno-acetato de etilo (4 : 1)
10. se aísla la trans-3-hidroxi-4-feniltio-1-(β, β, β -triclouroetoxicarbonil)-piperidina como aceite de color ligeramente naranja.
15. d) 14,0 g (0,036 moles) de trans-3-hidroxi-4-feniltio-1-(β, β, β -triclouroetoxicarbonil)-piperidina se disuelven en 140 cc de ácido acético al 90 % y en porciones se mezcla con 9,5 g (0,14 moles) de polvo de zinc. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 1 hora a temperatura ambiente y después se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evapora en alto vacío, el residuo obtenido se recoge en
20. 500 cc de agua, se enfría en un baño de agua de hielo a 0° y a esta temperatura se pone fuertemente alcalino con lejía sódica concentrada y la mezcla de reacción se agita tres veces, cada una con 200 cc de cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se lavan 1 vez con agua, se seca sobre sulfato sódico
25. y se evapora en vacío a la trompa de agua obteniéndose la trans-
- 30.

3-hidroxi-4-feniltio-piperidina como base en bruto cristalina que se recristaliza en metanol-éter; p.f. 135 - 136°. El fumarato neutro obtenido con ácido fumárico de la base cristaliza en metanol-éter; p.f. 171 - 173°.

5. Ejemplo 9

Análogo al ejemplo 1 se obtiene empleando 5,7 g (0,025 moles) de la trans-3-hidroxi-4-(m-clorofenoxi)-piperidina y 100 cc de formiato de etilo la trans-3-hidroxi-4-(m-clorofenoxi)-1-formil-piperidina, y por reducción de este producto (0,025 moles) con 3 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de tetrahidrofurano la trans-3-hidroxi-4-(m-clorofenoxi)-1-metil-piperidina como aceite amarillo pálido, y de éste su hidrocioruro con ácido clorhídrico en éter.

El producto de partida se obtiene como sigue:

15. Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1c) se obtiene de 15,0 g (0,064 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-piperidins y 16,5 g (0,12 moles) de m-cloro-fenol, un producto oleinoso 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 1c) con 0,039 moles 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°.

25. Ejemplo 10

30. Análogo al ejemplo 1 se obtiene empleando 6,2 g (0,025 moles) de la trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-piperidina y 100 cc de formiato de etilo la trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-1-formil-piperidina, y por re-

ducción de este producto (0,025 moles) con 3 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de tetrahydrofurano la trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftiloxi)-1-metil-piperidina como aceite amarillo pálido, y de éste el hidrocioruro con ácido clorhídrico en éter.

El producto de partida se obtiene como sigue:

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1c) 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-tetrahydro-1-naftol la trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftiloxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como producto oleinoso. La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 1d) con 26,6 g (0,07 moles) de este producto suministra la trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahydro-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 11

Análogo al ejemplo 1 se obtiene empleando 6,33 g (0,025 moles) de la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetoxifenoxi)-piperidina y 100 cc de formiato de etilo la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetoxifenoxi)-1-formil-piperidina, y por reducción de este producto (0,025 moles) con 3 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de tetrahydrofurano la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetoxifenoxi)-1-metil-piperidina como aceite amarillo pálido, y de éste el hidrocioruro con ácido clorhídrico en éter.

El producto de partida se prepara como sigue:

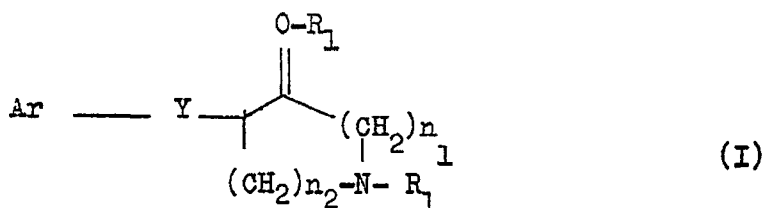
Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1c) se obtiene de 9,3 g (0,04 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-piperidina y 12,3 g (0,08 moles) de 3,4-dimetoxi-fenol un producto en bruto oleinoso que, disuelto en poco benceno, se

5. 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-carbo-benciloxi-piperidina pura. La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 1d) 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°.

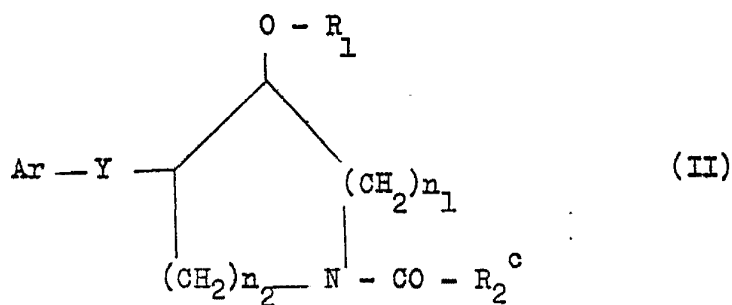
10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

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



5 donde R_1 significa hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático en caso dado sustituido, aralifático, en caso dado sustituido, o aromático, en caso dado sustituido, R_2 significa un resto hidrocarburo alifático, primario, en caso dado sustituido, Y significa oxígeno o azufre n_1 y n_2 , en cada caso están por valores 1 hasta 3, siendo $n_1 + n_2$ 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:



15 donde R_2^c significa hidrógeno, alcoxi inferior o un resto hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido y R_1 , Ar, Y, n_1 , n_2 , así como $n_1 + n_2$ tienen los significados indicados bajo la fórmula I, el grupo carbonilo o bien el grupo alcóxicarbonilo se reduce mediante un hidruro de metal complejo ó diborano en un disolvente eteroso a 0° hasta 50°C y, 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.

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 R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, o fenilo, o fenilalquilo inferior, en caso dado ramificado en el átomo α -carbono, o fenilalquilo inferior, donde en cada caso fenilo puede estar sustituido en caso dado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, o trifluormetilo, R_2^c significa hidrógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior, Y tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y Ar significa 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, hidroxí, alcoxi inferior, halógeno o trifluormetilo, 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.

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 R_1 significa hidrógeno o alquilo inferior primario con hasta 4 átomos de carbono, R_2^c significa hidrógeno, alcoxi inferior ó alquilo inferior 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 inferior, halógeno o trifluormetilo, 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.

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 R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, o fenilo que en caso dado está sustituido en la forma indicada para Ar, R_2^c significa hidrógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior 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 o trifluormetilo, 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, e Y, n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen los significados de arriba.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizados porque como producto de partida se emplea un compuesto de la fórmula II indicada en la reivindicación 1, donde R_1 significa hidrógeno o alquilo inferior, R_2^c significa hidrógeno 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.

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

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

10 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea la cis-3-hidrox-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-formil-piperidina o la cis-3-hidrox-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-formil-piperidina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

Esta Memoria consta de 38 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, 27 MAR. 1979

CIBA-GEIGY, AG.


GOMEZ-ACEBO