

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 471.740	19 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION	

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

## PATENTE DE INVENCION

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

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

54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE FERHIDRO-AZA-HETEROCICLOS.
---

71 SOLICITANTE (S) CIBA-GEIGY, AG.
---------------------------------------

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Klybeckstrasse 141, 4002, Basilea, Suiza.
--

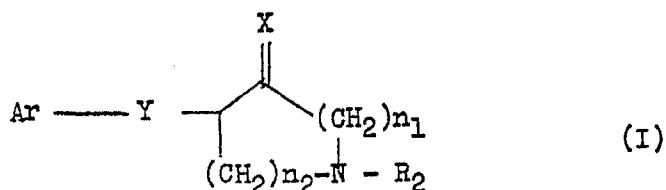
72 INVENTOR (ES) Romeo Paioni
----------------------------------

73 TITULAR (ES)
-----------------

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

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

Los compuestos obtenibles según la presente invención corresponden a la fórmula:



10 donde X significa el resto oxo o hidrógeno y el resto OR<sub>1</sub>, donde R<sub>1</sub> 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, R<sub>2</sub> significa alquilo inferior, Y significa oxígeno o azufre, n<sub>1</sub> y n<sub>2</sub> en cada caso representan valores 1 hasta 3, donde n<sub>1</sub> + n<sub>2</sub> es como máximo cuatro y Ar significa un resto hidrocarburo en caso dado sustituido aromático.

15 Los restos hidrocarburo alifáticos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son, en primer lugar alquilo inferior, pero también pueden ser alqueno inferior o alquinilo inferior.

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

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

5 -9,10-etanoantraceno, tales como 9,10-dihidro-1,10-etanoantra-  
cen-1-ilo ó 9,10-dihidro-9,10-etenoantraceno, tales como 9,10-  
-dihidro-9,10-etenoantraceno-1-ilo, -2-ilo, ó -9-ilo. Los susti-  
tuyentes 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  
10 9,10-dihidro-9,10-etenoantraceno, en cada caso de la clase  
arriba indicada, son, por ejemplo, alquilo inferior en caso da-  
do sustituido, tal como por halógeno, tal como alquilo inferior  
o trifluormetilo, hidroxilo en caso dado eterado o esterizado, tal  
como hidroxilo, alcoxi inferior, metilendioxi o halógeno, y/o car-  
boxi en caso dado funcionalmente modificado, tal como carboxi,  
15 carboxi esterificado, por ejemplo, alcoxi inferior-carbonilo,  
carboxi amidado, por ejemplo, carbamoilo en caso dado N-susti-  
tuido, 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,  
20 y los restos sustituidos pueden llevar uno o varios sustituyen-  
tes en cualquier posición adecuada para la sustitución.

Los sustituyentes de alquilo inferior, así como alque-  
nilo inferior o alquino inferior son, por ejemplo, hidroxilo en  
caso dado eterado o esterificado, tal como hidroxilo, alcoxi infe-  
rior, feniloxi y/o halógeno, o carboxi en caso dado funcional-  
mente modificado, tal como carboxi, carboxi esterificado, por  
25 ejemplo alcoxi inferior-carbonilo, carboxi amidado, por ejemplo,  
carbamoilo, N-alquilo inferior-carbamoilo o N,N-dialquilo infe-  
rior-carbamoilo, o ciano.

30 En relación con la presente invención contienen los

restos denominados "inferiores" preferentemente hasta 7 especialmente hasta 4, los restos acilo hasta 5 átomos de carbono.

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

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

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.

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.

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

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.

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

5 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  $R_1$ .

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

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

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

20 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 alquinilo inferior, cicloalquilo, en caso da  
25 do sustituido, mono- o policíclico, fenilo en caso dado sustituido o fenil-alquilo inferior, así como fenil-alqueno inferior o fenil-alquinilo inferior. Sustituyentes de alquilo inferior así como alqueno inferior o alquinilo inferior son, por ejemplo, hidroxí en caso dado eterado o esterificado, tal como hidroxí,  
30 alcoxi inferior y/o halógeno, aquellos del cicloalquilo,

fenilo, fenil-alquilo inferior, fenil-alqueno inferior y fe  
nil-alquinilo inferior, alquilo inferior en caso dado sustitui  
do, por ejemplo, por halógeno, tal como alquilo inferior o tri-  
fluormetilo, hidroxilo en caso dado eterado o esterificado, tal  
5 como hidroxilo, alcoxi inferior o halógeno, y/o carboxi funcional  
mente modificado, tal como carboxi esterificado, tal como, por  
ejemplo, alcoxi inferior-carbonilo, carboxi amidado, por ejem-  
plo, carbamoilo, N-alquilo inferior-carbamoilo ó N,N-dialquilo  
inferior-carbamoilo, o ciano, donde los restos sustituidos pue-  
10 den llevar uno o varios sustituyentes en cualquier posición  
adecuada para la sustitución.

El cicloalquilo monocíclico es, por ejemplo, ciclo  
propilo, ciclopentilo ó ciclohexilo, mientras el cicloalquilo  
policíclico es por ejemplo, biciclo[2,2,1]heptilo (norbornilo),  
15 biciclo[2,2,2]octilo ó adamantilo, tal como 1-adamantilo.

Las sales de los compuestos de fórmula I son las sa  
les de adición de ácido, especialmente las sales de adición de  
ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, con ácidos inor  
gánicos adecuados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhi  
20 drico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o con ácidos carboxi  
licos o sulfónicos orgánicos adecuados, tales como alifáticos,  
cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos o heterocíclicos, por  
ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido  
succínico, ácido flicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido  
25 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 etanolsulfónico,  
ácido hidroxietanosulfónico, ácido etilensulfónico, ácido 4-clo  
30 robencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido naftalinsulfó

nico, ácido sulfanílico ó ácido ciclohexilaminsulfónico. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán bajo los compuestos libres y bajo las sales según sentido y finalidad, en caso dado, también las correspondientes sales o bien los compuestos libres.

Los compuestos de la presente invención se pueden presentar en forma de mezclas de isómeros, por ejemplo, mezclas de compuestos de la configuración cis o 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- $\alpha$ -etil-fenetilamina [A.CARLSSON, H.CORRODI, K.FLUXE 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- $\alpha$ -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 nue

vos compuestos, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamen-  
te aceptables, como antidepresivos que en forma de preparados  
farmacéuticos se pueden emplear para el tratamiento de depresio-  
nes de distinta clase.

5           La invención se refiere especialmente a los compues-  
tos de fórmula I en los cuales X significa el resto oxo o hidró-  
geno y el resto  $OR_1$ , donde  $R_1$  significa hidrógeno, alquilo infe-  
rior, carboxi-alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo-alqui-  
lo inferior, carbamoilo-alquilo inferior, N-alquilo inferior-car-  
bamoil-alquilo inferior, N,N-dialquilo inferior-carbamoilo-al-  
10           quilo inferior o ciano-alquilo inferior, además fenilo fenil-  
alquilo inferior, en caso dado ramificado en el átomo  $\alpha$ -carbono,  
o feniloxi-alquilo inferior, donde en cada caso el fenilo puede  
estar sustituido en caso dado por alquilo inferior, alcoxi infe-  
rior, halógeno, trifluormetilo, alcoxi inferior-carbonilo, car-  
15           bamoilo, N-alquilo inferior-carbamoilo, N,N-dialquilo inferior-  
carbamoilo o ciano y donde  $R_1$  es además acilo, donde el acilo  
está por el grupo  $-C(=O)-R$ , donde R significa alquilo inferior,  
alcoxi inferior-alquilo inferior o halógeno-alquilo inferior,  
20           además, fenilo o fenil-alquilo inferior, donde el fenilo, en ca-  
da caso, puede estar sustituido por alquilo inferior, alcoxi  
inferior, halógeno y/o trifluormetilo,  $R_2$  significa alquilo in-  
ferior, especialmente metilo, Y tiene el significado arriba in-  
dicado y Ar significa fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo o an-  
25           trilo 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, ha-  
lógeno, trifluormetilo, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo,  
N-alquilo inferior-carbamoilo, N,N-dialquilo inferior-carbamoil-  
30           lo, 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.

5                   La invención se refiere ante todo a los compuestos de fórmula I en los cuales X significa el grupo oxo o hidrógeno y el resto  $OR_1$ , donde  $R_1$  significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, así carbamoil-alquilo inferior, en caso dado sustituido por N-alquilo inferior o N,N-dialquilo inferior, por ejemplo, carbamoilmetilo, 1-carbamoil-2-propilo, 10                   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 ramificada en la parte alquilo inferior, por ejemplo, 1-metil-2-fenil-etilo 15                   o 1-metil-3-fenil-propilo, carbamoilfenil-alquilo inferior o carbamoilfeniloxi-alquilo inferior, por ejemplo, 2-(2- ó 4-carbamoilfenil)-etilo ó 2-(2- ó 4-carbamoilfeniloxi)-etilo, o acilo, donde el acilo está por el grupo  $-C(=O)-R$ , donde R significa alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo, alcoxi inferior- 20                   alquilo inferior o 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, 25                   halógeno y/o trifluormetilo,  $R_2$  significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono especialmente metilo, donde Y tiene el significado de arriba y Ar es fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, en caso dado, está sustituido por alquilo inferior, hidroxi, alcoxi, alcoxi inferior-carbonilo, N-alquilo-inferior-carbamoilo o N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, donde el alquilo infe 30

rior tiene en cada caso hasta 4 átomos de carbono, o está sustituido por halógeno, trifluormetilo, carbamoilo, nitro o ciano, donde estos sustituyentes se pueden presentar, en cada caso, 1 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, ciano-alquilo inferior, por ejemplo, cianometilo, o carbamoil-alquilo inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono en la parte alquilo inferior, por ejemplo, carbamoilmetilo, además, fenilo, que en caso dado está sustituido en la forma indicada más abajo para Ar, o acilo, donde el acilo está por el grupo  $-C(=O)-R$ , donde R significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo o etilo,  $R_2$  significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, especialmente metilo, 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 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.

30

La invención se refiere en primer lugar a los com-

puestos de fórmula I en los cuales X significa el resto oxo o hidrógeno y el  $OR_1$ , donde  $R_1$  significa hidrógeno o alquilo inferior, especialmente metilo,  $R_2$  significa hidrógeno o alquilo inferior, especialmente metilo, 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,
- trans-3-acetiloxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-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-piperidina,
- 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-1H1

azepina,

trans-4-hidroxi-5-(p-trifluormetil-fenoxi)-hexahidró-1-metil-1H-azepina,

cis-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina,

5 cis-3-metoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina,

cis-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina,

cis-metoxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina,

cis-3-hidroxi-4-(m-cloro-fenoxi)-1-metil-piperidina,

cis-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-1-metil-piperidina,

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

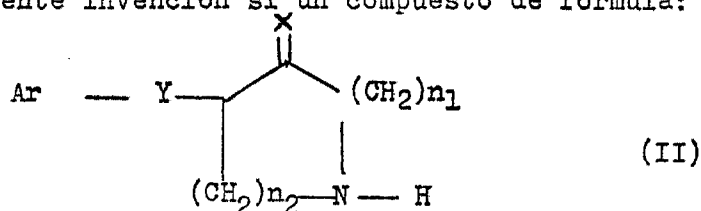
cis-3-hidroxi-4-(p-fluor-fenoxi)-1-metil-piperidina,

4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-3-piperidona,

4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-metil-3-piperidona,

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

Los nuevos compuestos de fórmula I se obtienen, según la presente invención si un compuesto de fórmula:



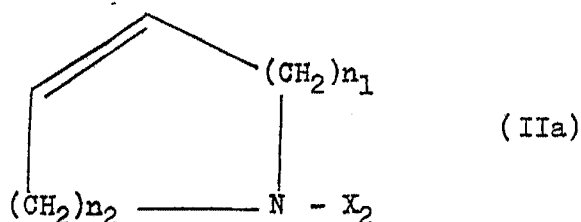
20 donde X, Y, Ar,  $n_1$  y  $n_2$ , así como  $n_1 + n_2$  tienen el significado indicado bajo la fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general



25 donde  $\text{R}_2^a$  significa el resto alquilideno inferior correspondiente al resto alquilo inferior  $\text{R}_2$ , en presencia de ácido fórmico a temperatura entre 80 y 100°C.

Como compuesto de fórmula (III) se emplea especialmente formaldehído.

Los productos de partida de fórmula II se pueden obtener según métodos en si conocidos. Por ejemplo, un compuesto de fórmula IIa:



5 donde  $X_2$  significa un grupo fácilmente dissociable, tal como el grupo benciloxi-carbonilo o tricloro etoxicarbonilo, se puede oxidar con un agente de oxidación, tal como un compuesto peróxido, por ejemplo, con peróxido de hidrógeno, en cloruro metilénico en presencia de anhídrido de ácido trifluoracético al correspondiente compuesto 3,4-epóxido, este último, a

10 continuación, hacer reaccionar con un compuesto de fórmula IIb



donde Ar e Y tienen el significado indicado bajo la fórmula I, en caso dado se oxida el grupo hidroxilo formado a un resto oxo X y, finalmente, el grupo  $X_2$  enlazado al átomo de nitrógeno, se disocia, por ejemplo, por hidrogenólisis o reducción.

15

La oxidación anteriormente mencionada de un grupo hidroxilo al resto oxo X 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 trifluoracético, 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-clorosuccinimida y sulfóxido dimetílico, o según el método de Oppenauer por reacción con tri-  
 20  
 25 terc.butóxido de aluminio en presencia de un exceso de una ce-

tona, tal como acetona o ciclohexanona.

5. El resto oxo formado se puede volver a reducir también directamente a continuación. Esto es de especial interés para la obtención de los compuestos de partida de fórmula II con la configuración cis del grupo hidroxil que se encuentra en X y del resto Ar-Y por reducción estereoselectiva de los compuestos oxo obtenidos que contienen un grupo  $X_2$  disociable en el átomo de nitrógeno.

10. Como agentes de reducción estereoselectivos son adecuados, ante todo, 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-trialquil-  
15. lo-boro y compuestos de boro similares, tales como hidruro de potasio-tris-(sec.butil)-boro o bien hidruro de litio-tris-(trialcilsililo)-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 hidru-  
20. ro de sodio-boro también en un alcohol anhidro o su mezcla con tetrahidrofurano, o también en solución acuoso-alcohol 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,  
25. se obtiene en la reducción con hidruro de potasio-tris-(sec.butil)-boro (K-selectrido) en tetrahidrofurano en un margen de temperatura de  $-78^{\circ}$  hasta unos  $40^{\circ}$  prácticamente en forma exclusiva el correspondiente compuesto cis.

30. 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 pilihidratos.

5. 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
10. 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, las sales de adición de ácido. Para la
15. obtención de las sales de adición de ácido, así como las sales con bases se emplean especialmente aquellos ácidos y bases que sean adecuadas para la formación de sales de aceptación farmacéutica.
20. Estas u otras sales, especialmente, las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos, por ejemplo, los picratos o percloratos, pueden servir también para la purificación de las bases libres obtenidas transformando las bases libres en sales, separando éstas y limpiándolas, y liberando de las sales de nuevo la base.
25. Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la selección de los productos de partida y el modo de trabajo, como antípodas ópticos o racematos o, siempre que contengan como mínimo dos átomos de carbono asimétricos, también como mezcla de racematos.
30. Las mezclas de racematos obtenidas se pueden sepa-

rar en base a las diferencias fisico-químicas de los diastereo-  
isómeros en forma conocida, por ejemplo, por cromatografía y/o  
cristalización fraccionada, en los dos racematos estereoisóme-  
ros (diasterómeros).

5. Los racematos obtenidos se pueden descomponer en los  
antípodos según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por re-  
cristalización en disolventes ópticamente activos, por trata-  
miento con microorganismos adecuados o por reacción con una  
sustancia ópticamente activa formadora de sales con el com-  
puesto racémico, especialmente ácido, y separación de la mez-  
cla de sal así obtenida, por ejemplo, a base de sus distintas  
solubilidades, en las sales diastereómeras, de las cuales se  
pueden liberar los antípodos 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-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, áci-  
do camfersulfónico, ácido glutamínico, ácido asparagínico o  
ácido quínico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los  
dos antípodos.
- 10.
- 15.
20. 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  
tras.
25. Las mezclas de isómeros de la clase anterior se se-  
paran 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  
eluyente, en los isómeros puros.
30. 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.

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

10. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que sean adecuados para administración enteral, por ejemplo, oral o rectal, o para administración parenteral y contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia activa, en caso dado junto con excipientes farmacéuticamente compatibles, pudiendo los excipientes ser inorgánicos o orgánicos, sólidos o líquidos. Así se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que
15. 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
20. sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol. Las tabletas pueden contener asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como féculas de maíz, trigo, arroz o maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa sodiocarboximética y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, agentes de
25. 30.

- disgregación, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, y/o mezclas efervescentes, o medios de absorción, colorantes sazonantes y edulcorantes. 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 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.

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.

Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

5. 8,85 g (0,04 moles) de la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-piperidina descrita en el ejemplo 19 se disuelven en 20 cc de ácido fórmico y se trata con 10 cc de una solución acuosa al 35 % de formaldehído. La mezcla se calienta durante 4 horas a 80° y a continuación, después de enfriar, se evapora en alto vacío. El residuo se disuelve en 100 cc de metanol y se ajusta ácido con una solución aproximadamente 6-n de ácido clorhídrico en etanol. El disolvente se evapora en vacío a la trompa de agua, el residuo oleñoso se disuelve en 300 cc de agua y se agita dos veces, cada una con 50 cc de cloruro metilénico. La fase acuosa se pone fuertemente alcalina con lejía sódica concentrada, después se extrae 3 veces, con 100 cc de cloruro metilénico. La fase orgánica se lava 1 vez con agua,
10. se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua hasta sequedad. El aceite residual se disuelve en un exceso de solución etanólica de ácido clorhídrico y el hidrocóloruro se precipita con éter obteniéndose el trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidin-hidrocóloruro amorfo.
15. La trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-piperidina empleada como producto de partida se puede obtener como sigue:
20. 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 ésta 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
25. se separa, la fase acuosa se agita tres veces con 250 cc de clo-
- 30.

5. ruro 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  $102 - 113^{\circ}/0,01$  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-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, 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 queda como aceite amarillento es unitaria según el espectrograma y cromatografía de capa delgada y sin ulterior limpieza se puede emplear para posteriores reacciones. En la destilación de este compuesto en alto vacío a un punto de ebullición de  $145 - 146^{\circ}/0,4$  mm Hg se presenta en parte descomposición.
10. 15. 20. 25. 30. c) 116,5 g (0,5 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-piperidina se disuelven junto con 122 g (1 mol) de 3,4-dimetil-fenol y 500 cc de lejía sódica 2-n (1 mol) en 2000 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 2000 cc de agua, se agita tres veces, cada una con 300 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. Se obtiene así 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 fracciones mixtas la trans-4-hidroxi-3-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina pura. Ambos isómeros se obtienen como aceites amarillo pálido.
- 5.
- 10.
- 15.
- d) 71,8 g (0,7 moles) de trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina se disuelven en 1000 cc de metanol y se hidrogena en presencia de 6,0 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-(3,4-dimetilfenoxi)-piperidina del p.f. 125 - 127°. El fumarato ácido preparado de ésta con ácido fumárico cristaliza en metanol-éter; p.f. 175 - 177°.
- 20.
- 25.
- 30.
- La hidrogenación efectuada en forma análoga de 7,5 g (0,022 moles) de trans-4-hidroxi-3-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina suministra, después de cristalizar en metanol-éter, la trans-4-hidroxi-3-(3,4-dimetilfenoxi)-piperidina

del p.f. 93 - 95°. El hidrocloreuro preparado de ésta por reacción con solución etérica de ácido clorhídrico cristaliza en metanol-éter; p.f. 160 - 163°.

Ejemplo 2

5. Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 se obtiene de 5,2 g (0,025 moles) de la trans-3-hidroxi-4-feniltio-piperidina por reacción con formaldehído y ácido fórmico, la trans-3-hidroxi-4-feniltio-1-metil-piperidina como aceite amarillo. El fumarato ácido preparado de ella con ácido fumárico cristaliza en metanol-éter; p.f. 150 - 152°.

10.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

15.

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 3½ horas se mezcla, gota a gota, lentamente a esta temperatura con una solución de 316 g (1,5 moles) de cloroformiato de 2,2,2-tricloro-  
20. etilo 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-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina como aceite  
25. ligeramente rojizo.

25.

30.

b) 100 g (0,38 moles) de 1-(2,2,2-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 exo-

- térmica se mantiene en un baño de agua a temperatura ambiente. Terminada la adición (duración unas 2 horas) se sigue agitando la mezcla de reacción, en la que se forma la suspensión blanca, durante 15 horas a temperatura ambiente. El ácido m-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.
5. Eluyendo con benceno-acetato de etilo (1:1) y evaporando el disolvente se obtiene la 3,4-epoxi-1-( $\beta$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ -tricloroetoxi-carbonil)-piperidina como aceite ligeramente teñido de naranja.
10. c) 40 g (0,146 moles) de la 3,4-epoxi-1-( $\beta$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ -tricloroetoxicarbonil)-piperidina 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) se aísla la trans-3-hidroxi-4-feniltiol-( $\beta$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ -tricloroetoxicarbonil)-piperidina como aceite de color
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

ligeramente naranja.

5. d) 14,0 g (0,036 moles) de trans-3-hidroxi-4-feniltio-1-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonil)-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 500 cc de agua, se enfría en un baño de agua de hielo a 0° y a esta
10. temperatura se pone fuertemente alcalino con lejía sódica concentrada y la mezcla de reacción 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 y se evapora en vacío a la trompa de agua obteniéndose la trans-3-
15. 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 cristalina en metanol-éter; p.f. 171 - 173°.

Ejemplo 3

20. Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 se obtiene de 4,7 g (0,02 moles) de la trans-3-metoxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-piperidina obtenida según el ejemplo 24, por reacción con formaldehído y ácido fórmico la trans-3-metoxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-piperidina como aceite amarillo pálido.
25. El fumarato obtenido de esta con ácido fumárico cristaliza en metanol-éter; p.f. 151 - 153°.

El producto de partida se obtiene como sigue:

- 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
- 30.

5 - 35<sup>o</sup> 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 19 en 100 cc de dimetilformamida. La mezcla se calienta a continuación a 50<sup>o</sup> y gota a gota se mezcla con 22,5g  
10 (0,15 moles) de ioduro metálico. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 3 horas a 60 - 70<sup>o</sup> 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.

15 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  
20 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 ella con ácido fumárico cristaliza en metanol-éter; p.f. 137 - 139<sup>o</sup>.

#### Ejemplo 4

25 Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 se obtiene de 4,9 g (0,02 moles) de la trans-4-hidroxi-3-(3,4-dimetilfenoxi)-piperidina, obtenida según el ejemplo 1d), párrafo 2<sup>o</sup>, por reacción con formaldehído y ácido fórmico la trans-4-hidroxi-3-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina, p.f. 98 -  
30 99<sup>o</sup>. Por tratamiento de la base con una solución aproximadamente

6-n de ácido clorhídrico en éter se obtiene un hidrocioruro amorfo.

Ejemplo 5

5 Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 se obtiene de 5,6 g (0,025 moles) de trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetilfenoxi)-piperidina, por reacción con formaldehido y ácido fórmico la trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetilfenoxi)-1-metil-piperidina como espuma amorfa. Mediante el tratamiento de la base con una solución aproximadamente 6-n de ácido clorhídrico  
10 en éter se obtiene un hidrocioruro amorfo.

El producto de partida se obtiene como sigue:

a) Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1c) se obtiene de 50 g (0,21 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-piperidina y 53,8 g (P.24 moles) de 2,3-dimetilfenol la trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina co  
15 mo aceite amarronado.

b) La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 1d) con 50,8 g (0,143 moles) de este producto suministra la trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetilfenoxi)-piperidina. La base se crist  
20 liza en metanol-éter; p.f. 127 - 129 y suministra, por reacción con ácido fumárico y fumarato neutro que cristaliza en metanol-éter; p.f. 176-178º.

Ejemplo 6

25 Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 se prepara de 3,63 g (0,012 moles) de la trans-3-hidroxi-4-(2-bromo-4-metoxi-fenoxi)-piperidina, por reacción con formaldehido y ácido fórmico la trans-3-hidroxi-4-(2-bromo-4-metoxi-fenoxi)-1-metil-piperidina. Mediante tratamiento de la base con una solución aproximadamente 6-n de ácido clorhídrico en éter se  
30 obtiene su hidrocioruro.

5 a) Análogo al ejemplo 1c) 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 ole-

10 b) La hidrogenación realizada análogo al ejemplo 1d) con 17,6 g (0,04 moles) de este producto de la trans-3-hidroxi-4-(2-bromo-4-metoxi-fenoxi)-piperidina como base cristalina del p.f. 132 - 135º (en cloruro metilénico). El fumarato ácido formado con esta por tratamiento con ácido fumérico cristaliza en metanol-éter; p.f. 200 - 202º.

#### Ejemplo 7

15 Análogo al ejemplo 1 se obtienen, empleando 9,12g (0,04 moles) de trans-3-hidroxi-4-(m-cloro-fenoxi)-piperidina la trans-3-hidroxi-4-(m-cloro-fenoxi)-1-metil-piperidina, y su hidrocloreuro.

El producto de partida se obtiene como sigue:

20 a) Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1c) se obtiene de 15,0 g (0,064 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobenciloxi-piperidina y 16,5 g (0,12 moles) de m-cloro-fenol, un producto oleaginoso que se disuelve en benceno, se filtra a través de gel de sílice y, después de evaporar el disolvente, de la trans-3-hidroxi-4-(m-clorofenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina. La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 1d) con 0,039

25 moles de este compuesto de la trans-3-hidroxi-4-(m-clorofenoxi)-piperidina cristalina del p.f. 109-111º. El fumarato ácido preparado de esta con ácido fumérico cristaliza en metanol-acetona; p.f. 138 - 140º.

#### Ejemplo 8

30 Análogo al ejemplo 1 se obtiene empleando 9,88 g

(0,04 moles) de trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-nafti  
loxi)-piperidina la trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-  
naftiloxi)-1-metil-piperidina y su hidrocioruro.

El producto de partida se obtiene como sigue:

5                   Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo lc)  
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-naft  
10                   tol la trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloxi)-1-  
carbobenciloxi-piperidina como producto oleinoso. La hidrogena  
ción efectuada análogo al ejemplo ld) con 26,6g (0,07 moles)  
de este producto suministra la trans-3-hidroxi-4-(5,6,7,8-te  
15                   trahidro-1-naftiloxi)-piperidina, que se recristaliza en meta-  
nol-éter, p.f. 168 - 169<sup>o</sup>; por reacción con ácido fumárico se  
obtiene un fumarato neutro que cristaliza en metanol-éter;  
p.f. 208 - 210<sup>o</sup>.

#### Ejemplo 9

20                   Análogo al ejemplo 1 se obtiene empleando 9,72g  
(0,04 moles) de trans-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-piperidina, la  
trans-3-hidroxi-4-(1-naftiloxi)-1-metil-piperidina y su hidro  
cloruro.

El producto de partida se obtiene como sigue:

25                   Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo lc)  
se obtiene de 17,5g (0,075 moles) de 3,4-epoxi-1-carbobencilo  
xi-piperidina y 21,6 g (0,15 moles) de 1-naftol la trans-3-hi  
droxi-4-(1-naftiloxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como aceite  
30                   rojizo. La hidrogenación realizada análogo al ejemplo ld) 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 esta con ácido fumárico cristaliza en me  
tanol-éter, p.f. 242 - 244<sup>o</sup>.

Ejemplo 10

Análogo al ejemplo 1 se obtienen empleando de 9,40 g de trans-4-hidroxi-5-(3,4-dimetil-fenoxi)-hexahidro-1H-azepina la trans-4-hidroxi-5-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-hexa  
5 hidro-1H-azepina y su hidrocioruro.

El producto de partida se obtiene como sigue:

a) 15,9 g (0,05 moles) de endo-4-(p-toluenosulfoniloxi-1-azabicyclo/3.2.1/octan-hidrocioruro del p.f. 146 - 1482, que se puede obtener según W. Kunz, Dissertation der Universität  
10 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) 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 cloro  
15 formo, 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  
20 reacción cuatro veces con cloruro metilénico. Los extractos 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,-tetrahydro-1H-azepina p.f. 95 - 962 (en acetato de etilo-benceno).

b) 11,7 g (0,067 moles) de 1-metansulfonil-2,3,6,7-tetrahydro-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  
30 ácido m-clorobenzoico precipitado 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, y se seca sobre sulfato sódico. Al concentrar la solución en vacío a la trompa de agua se obtienen cristales blancos de 1-metansul-  
5 fonil-hexahidro-3,4-epoxi-1H-azepina, que se aislan por filtra-  
ción; p.f. 133 - 134º.

c) 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)  
10 de 2,3-dimetil-fenol con 36,6 cc de lejía sódica 2-n (0,013 mo-  
les en 200 cc de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calienta  
durante 5 días bajo reflujo, después se enfria a temperatu-  
ra ambiente y se concentra en vacío a la trompa de agua. A con-  
15 tinuación 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  
20 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/aceta-  
to de etilo se obtiene la trans-4-hidroxi-5(2,3-dimetilfenoxi)-  
1-metansulfonil-hexahidro-1H-azepina cristalina, p.f. 112 -  
115º.

d) 3,45 g (0,011 moles) de trans-4-hidroxi-5-(2,3-dime-  
25 til-fenoxi)-1-metilsulfonil-tetrahidro-1H-azepina se disuelven  
en 75 cc de benceno seco y en una atmósfera de nitrógeno se tra-  
ta con una solución al 70% de hidruro de sodio-bis-2-metoxieto-  
xi-aluminio. La mezcla de reacción se calienta durante 15 horas  
al reflujo, después se enfria en un baño de hielo-agua a 0º y  
30 gota a gota se trata con 15 cc de agua. La sal de aluminio pre-

5 cipitada 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 hidrocioruro, que cristaliza en éter/acetato de etilo; p.f. 113 - 115º.

Ejemplo 11

10 Análogo al ejemplo 1 se obtienen, empleando 10,60 g de trans-3-acetoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-piperidina la trans-3-acetoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina, y su hidrocioruro.

El producto de partida se obtiene como sigue:

15 21,4 g (0,06 moles) de la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina descrita en el ejemplo 1c) 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) 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 40º, obteniéndose la trans-3-acetoxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como cristales blancos del p. f. 109 - 112º.

25 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 evapo-

30

ra 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 12

Análogo al ejemplo 1 se obtiene, empleando 8,92 g de cis-3-hidroxi-4(2,3-dimetil-fenoxi)-piperidina la cis-3-hidroxi-4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina como aceite incoloro, que recristalizado en cloruro metilénico tiene el p. f. 80 - 82°.

El fumarato neutro preparado de la base por tratamiento con ácido fumárico cristaliza en metanol/éter, p.f. 159 - 161°.

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 5, 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 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 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-(2,3-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona como aceite incoloro pálido, que se puede recristalizar en acetato de etilo; p.f. 108 - 111º.

5

b) Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 13) se obtiene de 8,0 g (0,022 moles) de la 4-(2,3-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona 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.

10

c) La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 13) 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 - 189º.

15

#### Ejemplo 13

Análogo al ejemplo 1 se obtienen, empleando 8,92 g de cis-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-piperidina la 4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina del p.f. 127 - 129º (en cloruro metanólico) y su fumarato del p.f. 157 - 159º (en etanol/éter).

20

El producto de partida se puede obtener como sigue:

a) Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 12) se obtiene de 20,0g (0,056 moles) de la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina, descrita en el ejemplo 1c), 40,0 g (0,19 moles) de dicitclohexilcarbodiimida, 5,2 cc de piridina y 4,2 g de ácido trifluoracético en 130 cc de

30

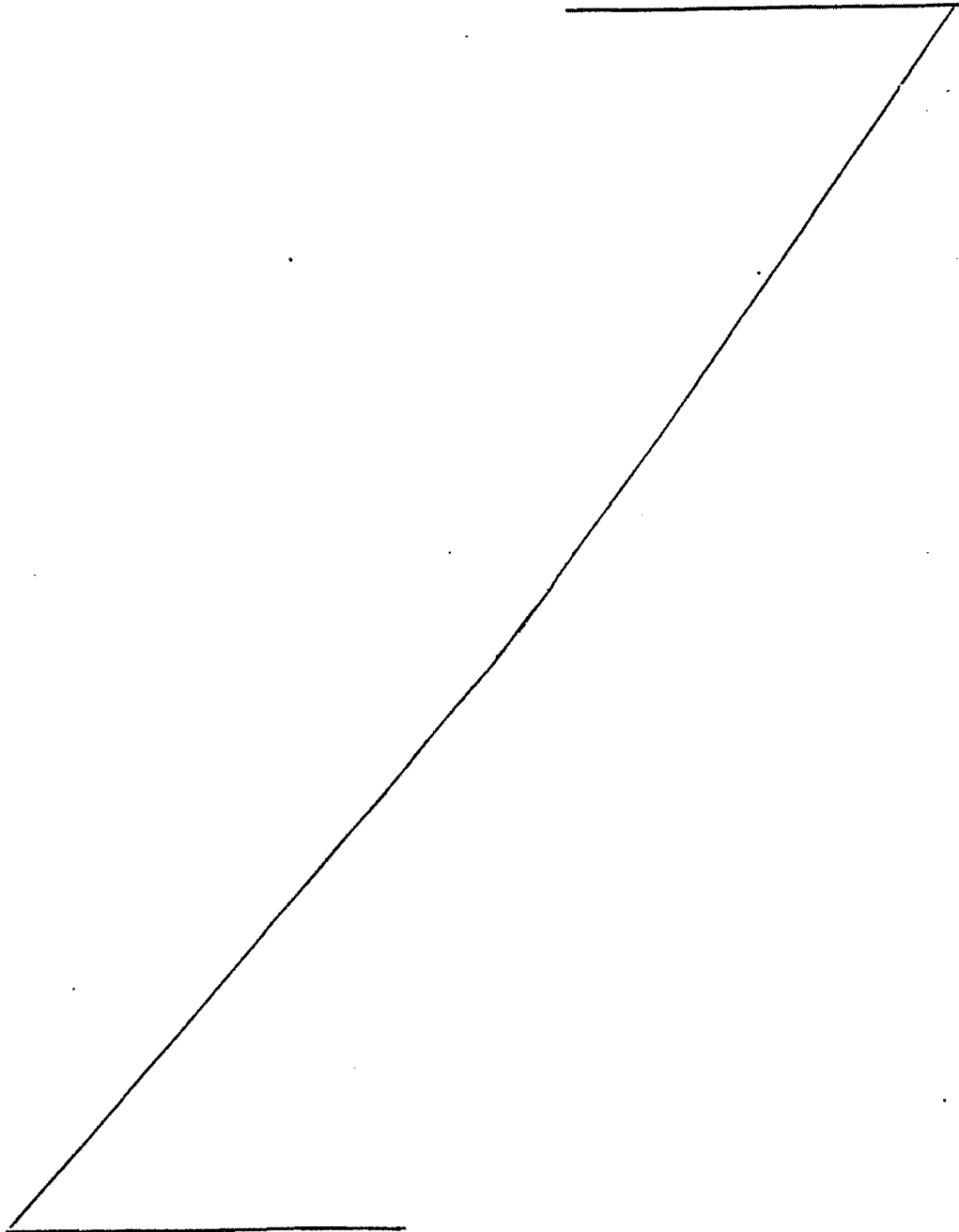
sulfoxido dimetílico seco, la 4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona como aceite amarillo.

5 b) 10,0g (0,028 moles) de la 4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-3-piperidona se disuelven en 60 cc de tetrahydrofurano 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-selectrido) (0,056 moles) en tetrahydrofurano. Terminada la adición se sigue agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y a  
10 continuación se concentra en vacio a la trompa de agua a 1/3 de su volumen original. La solución se enfría en un baño de hielo-agua a 0º, 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  
15 lejía sódica 0,1-n y finalmente con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacio 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  
20 cis-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como aceite amarillo pálido.

c) 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 vacio 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 - 143º. El fumarato  
25 preparado de ella con ácido fumárico, neutro, cristaliza en me  
30

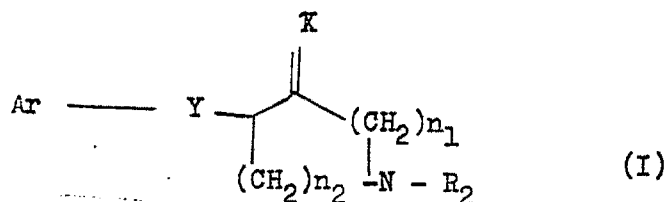
tanol-éter; p.f. 186 - 190º.

5            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.

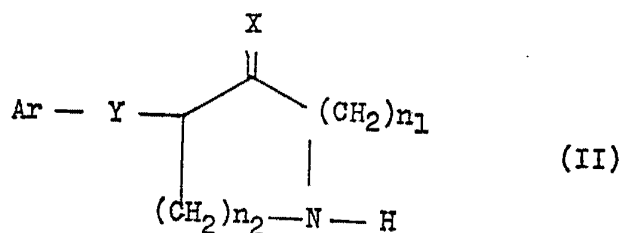


REIVINDICACIONES

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



5 donde X significa el resto oxo o hidrógeno y el resto OR<sub>1</sub>, don  
 de R<sub>1</sub> 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, R<sub>2</sub> signi-  
 fica alquilo inferior, Y significa oxígeno o azufre n<sub>1</sub> y n<sub>2</sub>, en  
 10 cada caso estén por valores 1 hasta 3, siendo n<sub>1</sub> + n<sub>2</sub> como máxi  
 mo r, 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 X, Y, Ar, n<sub>1</sub> y n<sub>2</sub>, así como n<sub>1</sub> + n<sub>2</sub> tienen el significado  
 indicado bajo la fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto  
 de la fórmula general O = R<sub>2</sub><sup>a</sup> (III), donde R<sub>2</sub><sup>a</sup> significa el resto  
 alquilideno inferior correspondiente al resto alquilo inferior R<sub>2</sub>,  
 en presencia de ácido fórmico, a temperaturas entre 80 y 100°C,  
 20 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 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 -carbono, o fenilox-alquilo inferior, donde en cada caso fenilo puede estar sustituido en caso dado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, N-alquilo inferior-carbamoilo, N,N-dialquilo inferior-carbamoilo o ciano, o donde  $R_1$  es acilo, donde acilo está por el grupo  $-C(=O)-R$ , donde R significa alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior o 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 trifluormetilo, 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, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, N-alquilo inferior-carbamoilo, N,N-dialquilo inferior-carbamoilo

nitro o ciano, donde estos sustituyentes en cada caso están 1, 2 ó 3 veces presentes y bien pueden ser iguales o diferentes, y  $n_1$ ,  $n_2$  así como  $n_1 + n_2$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

5                    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

10 carbamoil-alquilo inferior, en caso dado sustituido por N-alquilo inferior o N,N-dialquilo inferior, o cian-alquilo inferior, o fenil-alquilo inferior, preferentemente ramificado en la parte alquilo inferior, carbamoil-fenil-alquilo inferior o carbamoilfeniloxi-alquilo inferior o acilo, donde acilo está por el

15 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

20 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 inferior, alcoxi

25 inferior-carbonilo, N-alquilo inferior-carbamoilo o N,N-dialquilo inferior carbamoilo, donde el alquilo inferior en cada caso tiene hasta 4 átomos de carbono, o está sustituido por halógeno trifluormetilo, carbamoilo, nitro o ciano, pudiendo estar 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 arri

30

ba.

5 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-tetrahidro-naftilo, donde el fenilo está preferentemente dos veces 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.

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

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

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

9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 8, caracterizado porque como producto de partida de fórmula III se emplea formaldehído.

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

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

30 12.- Procedimiento para la obtención de derivados

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

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

Madrid, 30 MAR. 1979  
CIBA-GEIGY, AG.  
CONFIDENTIAL