

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	NUMERO	471.741	10 A1
21	22	FECHA DE PRESENTACION	14-7-78	

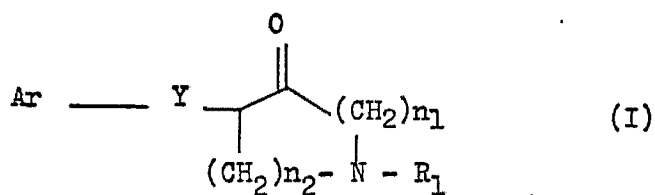
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE PERHIDRO-AZA- HETEROCICLOS.-		
71 SOLICITANTE (ES) CIBA GEIGY A.G.-		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Klybeckstrasse 141, 4002 Basilea, Suiza.-		
72 INVENTOR (ES) Romeo Paioni.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE Don José Miguel Gómez-Acebo Pombo.-		

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

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

5.



10.

donde R_1 significa hidrógeno o un resto hidrocarburo en caso dado sustituido alifático, 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.

15.

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

20.

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

25.

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

30.

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

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

- En relación con la presente invención contienen los
25. 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:

30. El alquilo inferior puede estar sin ramificar o rami-

ficado, especialmente en el átomo α -carbono y es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.butilo.

5. 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.

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. 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-dietyl-carbamoilo.

20. Alcoxi inferior-alquilo inferior es, por ejemplo, metoximetil, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 1-metoxi-2-propilo, 1-etoxi-2-propilo o 1-etoxi-2-butilo, estando el alcoxi inferior separado del átomo de carbono de enlace de la parte alquilo inferior preferentemente como mínimo por 2, generalmente 2 - 3 átomos de carbono.

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

30. 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.

5. El carbamoil-alquilo inferior, en caso dado sustituido por nitrógeno es, por ejemplo, carbamoilmetilo, carbamoiletilo, 1-carbamoil-2-propilo, N-metilcarbamoilmetilo, N-etilcarbamoilmetilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, 2-N-metilcarbamoiletilo, 2-N-etilcarbamoiletilo, 2-N,N-dimetilcarbamoiletilo, 1-N-metilcarbamoil-2-propilo ó 1-N,N-dimetilcarbamoil-2-propilo.

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

15. 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, 20. ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido pirúvico, ácido benzoico, ácido antranílico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido embónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, 25. ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido naftalinsulfónico, ácido sulfanílico o ácido ciclohexilaminsulfónico. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán bajo los compuestos libres y bajo las sales según sentido y finalidad, 30. en caso dado, también las correspondientes sales o bien los com-

puestos libres.

Los compuestos de la presente invención se pueden presentar en caso dado en forma de racematos o de antípodas ópticos.

5. Los nuevos compuestos de fórmula general I tienen varias propiedades farmacológicas; especialmente poseen eficacias 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

10. 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- α -metil-fenetilamina [A. CARLSSON, H. CORRODI, K. FUXE y T. HOEKFELT: Europ. J. Pharmacol. 5, 367 (1969)] después de administración peroral de 100 mg/kg. Además producen

15. 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,

20. tal como se puede mostrar mediante la inhibición de la evacuación producida por 2-hidroxi-4-metil- α -etil-fenetilamina de la serotonina [A. CARLSSON et al.: Europ. J. Pharmacol. 5 357 (1969)] en el cerebro de la rata después de administración peroral de dosis de 3 hasta 100 mg/kg.

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

30. La invención se refiere especialmente a los compuestos

- de fórmula I en los cuales R_1 significa, alquilo inferior, 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, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, N-alquilo inferior-carbamoilo, N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, nitro o ciano, pudiendo estos sustituyentes estar en cada caso 1, 2 ó 3 veces presentes y bien ser iguales o diferentes entre sí, y n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen el significado arriba indicado, así como sus sales de adición de ácido, especialmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

- La invención se refiere ante todo a los compuestos de fórmula I en los cuales R_1 significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono o propargilo, donde Y tiene el significado de arriba y Ar es fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, donde el fenilo, naftilo o el anillo aromático del tetrahidronaftilo, en caso dado, está sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi, alcoxi inferior-carbonilo, N-alquilo-inferior-carbamoilo o N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, donde el alquilo inferior tiene en cada caso hasta 4 átomos de carbono, o está sustituido por halógeno, trifluormetilo, carbamoilo, nitro o ciano, donde estos sustituyentes se pueden presentar, en cada caso, 1 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 R_1 significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo

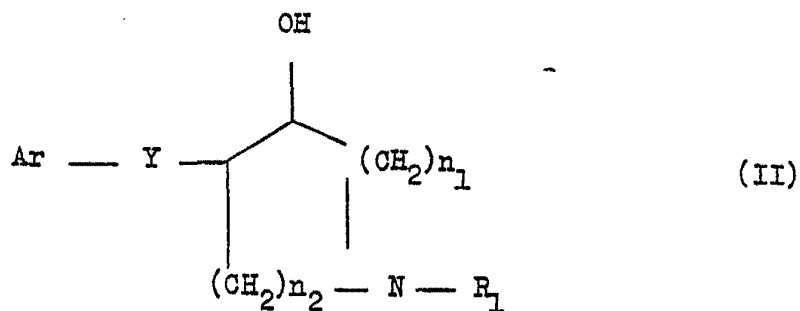
- o isopropilo, además, propargilo, y Ar significa fenilo, nafti-
lo ó 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, que en caso dado están sustitui-
dos como máximo dos veces por alquilo inferior, alcoxi inferior,
5. en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, halógeno, trifluor-
metilo, carbamilo, nitro o ciano, donde los mencionados sus-
tituyentes están aromáticamente enlazados y en cada caso una vez
o en el caso de alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno
también dos veces presentes y pueden ser iguales o diferentes
entre si, Y, n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen los significados
10. de arriba, Y significa preferentemente oxígeno y $n_1 + n_2$ jun-
tos significan 3, así como sus sales de adición de ácido, es-
pecialmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables.

- La invención se refiere en primer lugar a los compues-
15. tos de fórmula I en los cuales R_1 significa alquilo inferior,
especialmente metilo, o propargilo, y Ar significa fenilo, naf-
tilo ó 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, donde el fenilo puede estar
como máximo sustituido preferentemente dos veces por alquilo
inferior, especialmente metilo, alcoxi inferior, especialmente
20. metoxi, o halógeno, especialmente cloro, fluor o bromo, o sus-
tituido por trifluormetilo, pudiendo los sustituyentes mencio-
nados 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 an-
25. te todo 1 y n_2 2, así como sus sales de adición de ácido, espe-
cialmente las sales de adición de ácido farmacéuticamente acepta-
bles.

- La invención se refiere muy especialmente a la
4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-3-piperidona y a la
30. 4-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-metil-3-piperidona

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

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

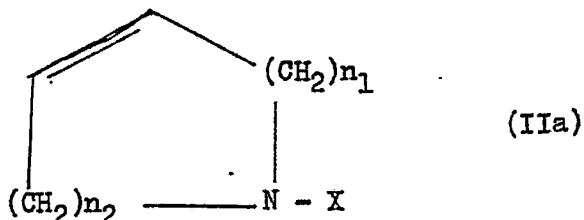


10 donde R_1 , Ar, Y, n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen significado indicado bajo la fórmula I, mediante sulfóxido dimetilico en presencia de diciclohexilcarbodiimida, piridina y ácido trifluoracético a 0°C hasta temperatura ambiente.

15 La oxidación se puede realizar, por ejemplo, análogo al método de trabajo descrito por Pfitzner y Moffat, véase J. Amer.Chem.Soc.85, 3027 (1963) y 87, 5661-70 y 5670-78, especialmente 5675 (1965).

Los productos de partida de fórmula II se pueden obtener según métodos en sí conocidos.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula IIa:



10. donde X significa un grupo fácilmente dissociable, tal como el grupo benciloxicarbonilo o tricloroetoxicarbonilo, 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 trifluoroacético, al correspondiente compuesto 3,4-epóxido, hacer reaccionar este último, a continuación, con un compuesto de fórmula IIb:



20. donde Ar e Y tienen los significados indicados bajo la fórmula I, después dissociar el grupo X enlazado al átomo de nitrógeno, por ejemplo, por hidrogenólisis o reducción y, finalmente, sustituir el átomo de hidrógeno, que se encuentra en el átomo de nitrógeno, en forma en sí conocida, por ejemplo, por alquilación directa, por reacción con un oxoalcano inferior, tal como formaldehído, en presencia de un agente reductor, tal como ácido fórmico, o también en dos etapas, por introducción de un grupo alcanoilo inferior, tal como el grupo formilo, y reducción con un hidruro complejo, tal como hidruro de litio-aluminio, por un resto R_1 según la definición.

25. 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-, sesqui- o polihidratos,

30.

o especialmente de los monohidratos.

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 grupos hidroxilo fenólicos o grupos carboxilo, con sustancias básicas fuertes, adecuadas, en las sales con bases.
10. 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 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.
- 15.

- 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.
- 20.

- 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.
- 25.

- Las mezclas de racematos obtenidas se pueden separar en la 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
- 30.

(diasterémeros).

- Los racematos obtenidos se pueden descomponer en los antípodas según métodos en si conocidos, por ejemplo, por recristalización en disolventes ópticamente activos, 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 diastereomeras, de las cuales se pueden liberar los antípodas libres por actuación de medios adecuados. Acidos ópticamente activos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido o,o-di-p-toluid-tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido camfersulfónico, ácido glutamínico, ácido asparagínico o ácido quínico. Ventajosamente se aísla el mas eficaz de los dos antípodas.

- La invención se refiere también a aquellas formas de 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.

- 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. Los productos de partida que se pueden presentar en la configuración cis o trans, dan en la oxidación según la presente invención los mismos productos finales.

- 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 contienen la sustancia activa, es decir, un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, junto con un diluyente,
5. por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y/o lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido estearico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol. Las tabletas pueden contener asimismo aglutinantes, por ejemplo,
10. silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como féculas de maíz, trigo, arroz o maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa sodiocarboximetilica y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, agentes de disgregación, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico,
15. y/o mezclas efervescentes, o medios de absorción, colorantes... sazonzantes 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, pudiendose 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,
20. estabilización, humectación y/o emulsión, facilitado-
- 25.
- 30.

res 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

2,0 g (0,0085 moles) de trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-piperidina se disuelven junto con 6,0 g (0,03 moles) de dicitlohexilcarbodiimida y 0,745 g (0,094 moles) de piridina en 20 cc de sulfóxido dimetílico seco. La mezcla se enfría en un baño de hielo-agua a 0° y se mezcla con 1,6 g (0,014 moles) de ácido trifluoracético. A continuación se retira el baño de enfriamiento y la suspensión blanca se sigue agitando a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluye con 100 cc de cloruro metilénico y gota a gota, se mezcla con una solución de 2,5 g (0,03 moles) de ácido oxálico en 10 cc de metanol. Terminado el desarrollo de gas se enfría la mezcla de reacción

- a 0° en un baño de hielo-agua, se diluye con 400 cc de agua y la dicitclohexilúrea precipitada se separa por filtración. La fase acuosa del filtrado se pone alcalina con solución acuosa concentrada de amoníaco y se extrae tres veces con 150 cc de cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se lavan varias veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío a la trompa de agua a aproximadamente 1/4 de su volumen. Después se pone ácida la solución con solución etérica de hidrógeno clorado y se evapora hasta sequedad. El residuo obtenido se recoge en poca agua y se cristaliza con acetona, con lo que se obtiene el hidrocioruro de la 1-metil-4-(3,4-dimetilfenoxi)-3-piperidona del p.f. 123 - 125°.

El producto de partida se pueden obtener como sigue:

- 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 hr. se mezcla gota a gota, a esta temperatura con 332 cc de una solución al 50% de cloroformiato de bencilo en tolueno (1 mol). La mezcla de reacción se agita aún durante 2½ horas a 0° y a continuación se vierte sobre 1,5 litros de agua de hielo. La fase bencénica se separa, la fase acuosa se agita tres veces con 250 cc de cloruro metilénico; a continuación se lavan las fases orgánicas reunidas con ácido clorhídrico 1-n, después con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua. El residuo oleinoso se destila en alto vacío y suministra la 1-carbobenciloxi-1,2,5,6-tetrahidropiridina del punto de ebullición 102 - 113°/0,01 mm Hg.
- b) 108,5 g (0,5 moles) de 1-carbobenciloxi-1,2,5,6-tetrahidropiridina se disuelven en 1000 cc de diclorometano y en por-

5. ciones 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 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.
- 10.
- 15.
20. 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. Como residuo se obtiene 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
- 25.
- 30.

- 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.
- d) 71,8 g (0,2 moles) de trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina se disuelven en 1000 cc de metanol y en presencia de 5,0 g de un catalizador de paladio-sobre-carbón al 5 % se hidrogena a presión normal y temperatura ambiente. Terminada la recepción de hidrógeno se separa el catalizador a través de 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 etanol-éter; p.f. 175 - 177°.
- 10.
- e) 8,85 g (0,04 moles) de la trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetilfenoxi)-piperidina 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 oleinoso 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
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

5. lava 1 vez con agua, 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 hidrocioruro se precipita con éter obteniéndose el trans-3-hidroxi-4-(3,4-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidin-hidrocioruro amorfo.

Ejemplo 2

10. Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 se obtiene de 1,7 g (0,0072 moles) de trans-3-hidroxi-(2,3-dimetil-fenoxi)-1-metil-piperidina, 5,1 g (0,0247 moles) de dicitclohexil-carbodiimida, 0,63 g de piridina y 1,36 g de ácido trifluoracético en 20 cc de sulfóxido dimetílico seco, el hidrocioruro del hidrato de la 1-metil-4-(2,3-dimetilfenoxi)-3-piperidona como sustancia cristalina del p.f. 138 - 140° (descomposición).

15. 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.42 moles) de 2,3-dimetilfenol la trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetilfenoxi)-1-carbobenciloxi-piperidina como aceite amarronado.

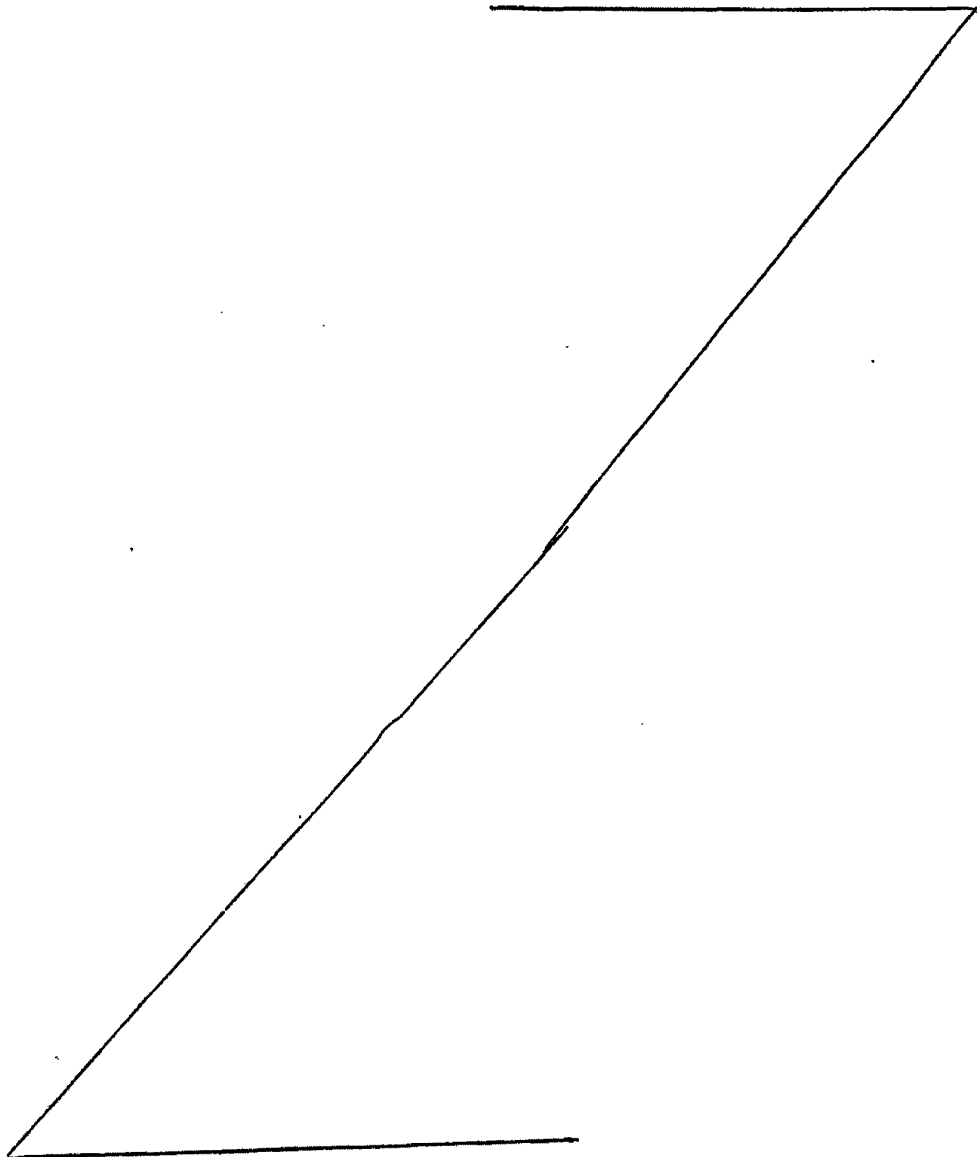
20. b) La hidrogenación efectuada análogo al ejemplo 1d), con 50,8 g (0,143 moles) de este producto suministra la trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetilfenoxi)-piperidina. La base se cristaliza en metanol-éter, p.f. 127 - 129° y suministra, por reacción con ácido fumárico un fumarato neutro que cristaliza en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

25. Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1e) se obtiene de 5,6 g (0,025 moles) de trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetilfenoxi)-piperidina, por reacción con formaldehído y ácido fórmico la trans-3-hidroxi-4-(2,3-dimetilfenoxi)-1-metil-piperi-

30.

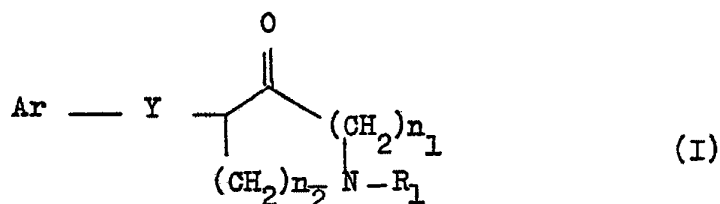
dina como espuma amorfa. Mediante tratamiento de la base con una solución aproximadamente 6-n de ácido clorhídrico en éter se obtiene un hidrocioruro amorfo.

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

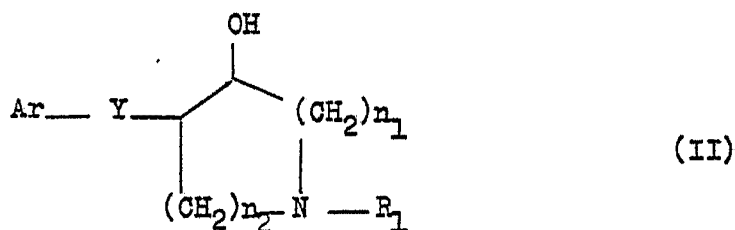


REIVINDICACIONES

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



5 donde R_1 significa un resto hidrocarburo alifático, 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
 10 dado sustituido, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque un compuesto de fórmula:



15 donde R_1 , Ar, Y, n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen el significado indicado en la fórmula I, se oxida mediante sulfóxido dimetilico en presencia de dicitclohexilcarbodiimida, piridina y ácido fluoracético a 0°C hasta temperatura ambiente, y en caso deseado, un racemato obtenido se separa en los antípodas ópticos, y/o si se desea, un compuesto de fórmula I libre obtenida se transforman en una sal o una sal obtenida en el compuesto libre de fórmula I.

20 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 alquilo inferior o propargilo, 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-carbamoilo, 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.

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 alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono o propargilo, y donde Y tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y Ar significa fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, donde el fenilo, naftilo o el anillo aromático del tetrahidronaftilo en caso dado está sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbamoilo, donde el alquilo inferior en cada caso tiene hasta 4 átomos de carbono, o está sustituido por halógeno, trifluormetilo, carbamoilo, nitro o ciano, pudiendo estos sustituyentes estar 1 ó 2 veces presentes y bien ser iguales o diferentes, y n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen el significado de arriba.

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 alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono o propargilo y Ar significa fenilo, naftilo o 5, 6, 7, 8-tetrahidronaftilo, que en caso dado están como máximo dos veces sustitui

dos por alquilo inferior, alcoxi inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, halógeno, trifluormetilo, carbamilo, nitro o ciano, estando los sustituyentes mencionados aromáticamente ligados, en cada caso presentes una sola vez o en el caso de alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno también dos veces y pudiendo ser iguales o diferentes entre sí, e Y, n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen los significados de arriba.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea un compuesto de fórmula II indicado en la reivindicación 1, donde R_1 significa alquilo inferior o propargilo, y Ar significa fenilo, naftilo o 5, 6, 7, 8-tetrahidro-naftilo, donde el fenilo está preferentemente dos veces sustituido como máximo por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno, o sustituido por trifluormetilo, pudiendo los sustituyentes mencionados ser iguales o diferentes entre sí, y Y, n_1 , n_2 así como $n_1 + n_2$ tienen los significados de arriba.

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

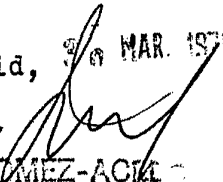
7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se parte de un producto de partida de la configuración trans.

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

Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, 30 MAR. 1979

CIBA-GEIGY, AG.


GÓMEZ-ACIÁ