



330970

PATENTE DE INVENCION

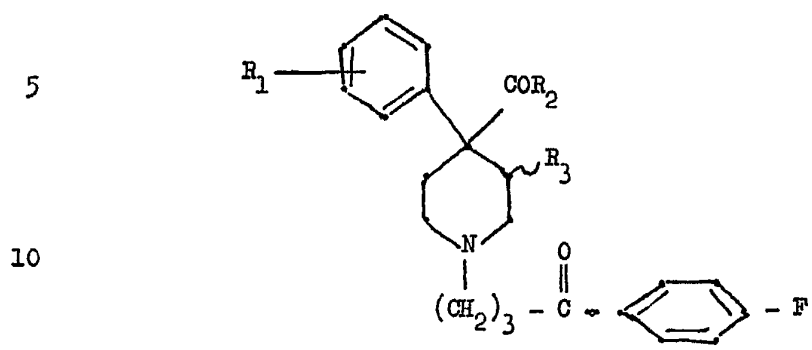
a favor de:

C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS 1- $\sqrt{4}$ -OXO-4-(4-FLUOR-FENIL)-BUTIL-7-PIPERIDINAS".

Memoria descriptiva

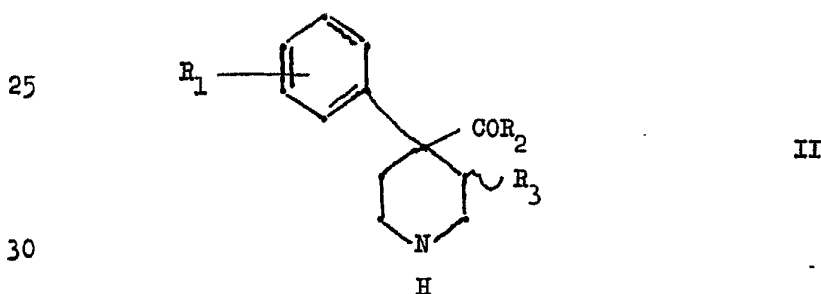
La presente invención concierne a la obtención de nuevos derivados de piperidina a la fórmula general





15 - donde R_1 representa hidrógeno, metilo, hidroxilo, metoxi, flúor, cloro
o bromo, R_2 representa alquilo con 1 a 8 átomos de C., cicloalquilo o
fenilo, y R_3 representa hidrógeno o metilo (alfa o beta) - así como de
sus sales de adición con ácidos.

20 Según la invención, los nuevos compuestos pueden obtenerse por reac-
ción de las correspondientes piperidinas secundarias de la fórmula gene-
ral



- donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados anteriormente indicado - con
4-cloro-1-(4-fluor-fenil)-butanona-(1).

35 La reacción se verifica preferiblemente en presencia de un disol-
vente orgánico adecuado y de una base débil, por ejemplo bicarbonato
sódico, convenientemente a temperaturas comprendidas entre 30 y 150° C.
Los participantes en la reacción pueden ser empleados en la relación
molar 1:1, pero la 4-cloro-1-(4-fluor-fenil)-butanona-(1) es empleada
preferiblemente en exceso. Para acelerar la reacción pueden añadirse
40 pequeñas cantidades de ioduro potásico. Como disolventes, se prefieren
alcoholes o una mezcla de dimetilformamida y tetrahidrofurano.

45 El grupo hidroxilo que puede estar presente en un producto final de
la fórmula I así obtenido puede eventualmente ser metilado. Inversamente,
es también posible desmetilar un grupo metoxi presente en el anillo de
fenilo.

50 Los compuestos de la fórmula general I obtenidos pueden ser trans-
formados en sus sales de adición con ácidos fisiológicamente tolerables,
por ejemplo por tratamiento con un ácido inorgánico u orgánico, como
ácidos minerales, ácido acético, ácido propiónico, ácido caprónico, ácido
metansulfónico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido



cítrico o ácido ascórbico.

Los nuevos derivados de piperidina se distinguen por su intensa acción neuroléptica y fuerte componente de acción analgésica. Comparados con la conocida haloperidol- $\sqrt[4]{4}$ -hidroxi-4-(4-cloro-fenil)- $\sqrt[4]{1}$ - $\sqrt[4]{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil- $\sqrt[4]{7}$ -piperidina, poseen una amplitud terapéutica hasta 20 veces mayor. Entre los compuestos obtenidos según la invención, se distinguen particularmente la

- 1- $\sqrt[4]{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil- $\sqrt[4]{7}$ -4-(1-oxo-butyl)-4-fenil-piperidina,
- 1- $\sqrt[4]{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil- $\sqrt[4]{7}$ -4-acetil-4-(4-fluor-fenil)-piperidina,
- 1- $\sqrt[4]{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil- $\sqrt[4]{7}$ -4-acetil-4-(3-metil-fenil)-piperidina,
- 1- $\sqrt[4]{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil- $\sqrt[4]{7}$ -4-acetil-4-fenil-piperidina.

La amplitud terapéutica (T) es determinada por el cociente:

$$T = \frac{LD_{50}}{1/2 (AD_{50} + SD_{50})}$$

AD_{50} significa la "dosis atáctica" con la cual los movimientos del animal del ensayo no están ya coordinados y SD_{50} significa la "dosis de reflejo de posición", con la cual el animal no puede ya levantarse solo sobre las patas desde la posición de costado; LD_{50} significa la dosis letal. Una mayor amplitud terapéutica protege contra el peligro de una dosificación excesiva de la substancia.

En la Tabla siguiente se encuentran reunidos algunos resultados de ensayo de las substancias según la invención:



	Substancia	LD ₅₀ en mg/kg	Amplitud Terapéutica
75	Haloperidol, oral	370	1.6
80	1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil-4-(1-oxo-butyl)-4-fenil-piperidina- metansulfonato		
	oral	1660	24
	s.c.	1150	46
85	1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil-4-acetil-4-(4-fluor-fenil)-piperidina- metansulfonato		
	oral	460	17
	s.c.	460	35
90	1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil-4-acetil-4-(3-metil-fenil)-piperidina- metansulfonato		
	oral	1290	16
95	1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil-4-acetil-4-fenil-piperidina-metansulfonato		
	oral	710	15

100 Los compuestos obtenidos según la invención pueden ser elaborados en todas las formas de preparación usuales para fines farmacéuticos. Por ejemplo, pueden hacerse con ellos píldoras, grageas, comprimidos, supositorios, emulsiones, soluciones y soluciones para inyecciones.

105 La obtención de los derivados secundarios de piperidina que sirven como compuestos iniciales se verifica por procedimientos conocidos, tales como se describen por ejemplo en Chem. Ber. 74 (1941) 1433, en la Memoria de la Patente alemana nº 679 281, en la Patente suiza 236 312 y en la Memoria de la Patente estadounidense 3 004 877.

Para la obtención de los productos finales según la invención pueden emplearse por ejemplo los siguientes compuestos iniciales:



P.f. 20.

	I	4-acetil-4-(4-fluor-fenil)-piperidina.HCl	219 - 220
	II	4-propionil-4-(4-fluor-fenil)-piperidina.HCl	178 - 180
110	III	4-butilil-4-(4-fluor-fenil)-piperidina.HCl	156 - 158
	IV	4-(1-oxo-pentil)-4-(4-fluor-fenil)-piperidina.HCl	111 - 112
	V	4-(1-oxo-hexil)-4-(4-fluor-fenil)-piperidina.HCl	130 - 133
	VI	4-acetil-4-(4-cloro-fenil)-piperidina.HCl	273 - 274
	VII	4-propionil-4-(4-cloro-fenil)-piperidina.HCl	210 - 211
115	VIII	4-butilil-4-(4-cloro-fenil)-piperidina.HCl	157 - 159
	IX	4-(1-oxo-pentil)-4-(4-cloro-fenil)-piperidina.HCl	124 - 125
	X	4-(1-oxo-hexil)-4-(4-cloro-fenil)-piperidina.HCl	124 - 126
	XI	4-(1-oxo-heptil)-4-(4-cloro-fenil)-piperidina.HCl	118 - 120
	XII	4-(1-oxo-octil)-4-(4-cloro-fenil)-piperidina.HCl	121 - 122
120	XIII	4-(1-oxo-nonil)-4-(4-cloro-fenil)-piperidina.HCl	129 - 130
	XIV	4-propionil-4-(3-cloro-fenil)-piperidina.HCl	233 - 234
	XV	4-propionil-4-(2-cloro-fenil)-piperidina.HCl	216 - 218
	XVI	4-acetil-4-(3-metil-fenil)-piperidina.HCl	206 - 209
	XVII	4-propionil-4-(3-metil-fenil)-piperidina.HCl	202 - 203
125	XVIII	4-acetil-4-(4-metil-fenil)-piperidina.HCl	264 - 266
	XIX	4-acetil-4-(4-bromo-fenil)-piperidina.HCl	269 - 271
	XX	4-acetil-4-fenil-piperidina.HCl	240 - 241
	XXI	4-propionil-4-fenil-piperidina.HCl	207
	XXII	4-butilil-4-fenil-piperidina.HCl	158 - 159
130	XXIII	4-(1-oxo-pentil)-4-fenil-piperidina.HCl	119 - 121
	XXIV	4-(1-oxo-hexil)-4-fenil-piperidina.HCl	122 - 124
	XXV	4-(1-oxo-heptil)-4-fenil-piperidina.HCl	105 - 106
	XXVI	4-(1-oxo-octil)-4-fenil-piperidina.HCl	114 - 115
	XXVII	4-(1-oxo-nonil)-4-fenil-piperidina.HCl	125 - 126
135	XXVIII	4-acetil-4-(3-hidroxi-fenil)-piperidina	205
	XXIX	4-propionil-4-(3-hidroxi-fenil)-piperidina	207
	XXX	4-butilil-4-(3-hidroxi-fenil)-piperidina	175
	XXXI	4-propionil-4-(3-metoxi-fenil)-piperidina	202
	XXXII	4-propionil-4-(4-hidroxi-fenil)-piperidina	166
140	XXXIII	4-propionil-4-(4-metoxi-fenil)-piperidina	
	XXXIV	4-acetil-4-fenil-3alfa-metil-piperidina.HCl	177 - 178
	XXXV	4-acetil-4-fenil-3beta-metil-piperidina.HCl	238
	XXXVI	4-propionil-4-fenil-3alfa-metil-piperidina.HCl	aceite



Los ejemplos siguientes sirven para explicar la invención:

145

Ejemplo 1

1-[4-oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil]-4-acetil-4-(4-fluor-fenil)-piperidina.

150

Se disuelven 100 ml de agua 26 g de clorhidrato de 4-acetil-4-(4-fluor-fenil)-piperidina y se les adicionan 70 ml de NaOH 2n. Se extrae 4 veces, cada vez con 100 ml de éter, se seca la solución etérea sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se disuelve el residuo en 250 ml de tetrahidrofurano y 115 ml de dimetilformamida y se le adiciona a la solución 22 g de 4-cloro-1-(4-fluor-fenil)-butanona-(1) y 15,5 g de bicarbonato sódico. A continuación, se calienta durante 48 horas la suspensión a reflujo, se concentra en vacío, se absorbe con 150 ml de agua y se extrae varias veces con cloroformo. Se seca la solución de cloroformo con sulfato de magnesio y se concentra con vacío de trompa de agua. Se disuelve el residuo en 100 ml de alcohol y se le adiciona la cantidad calculada de ácido metansulfónico. La adición en porciones de éter seco hace cristalizar el metansulfonato. P.f. 144 - 147° C. Rendimiento 33 g = 73% del rendimiento teórico.

155

160

Ejemplo 2

1-[4-oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil]-4-propionil-4-(4-hidroxi-fenil)-piperidina.

165

Se hierve durante 24 horas, a reflujo, en 40 ml de dimetilformamida y 100 ml de tetrahidrofurano 7,0 (0,03 mol) de 4-(4-hidroxi-fenil)-4-propionil-piperidina, 6,65 g (0,038 mol) de 4-cloro-1-(4-fluor-fenil)-butanona-(1), 0,03 g de ioduro potásico y 3,8 g de bicarbonato sódico (0,045 mol). A continuación, se elimina con vacío el disolvente y se extrae el residuo con cloroformo y agua. Previa separación de la fase acuosa, se agita nuevamente con cloroformo. Se lavan dos veces con agua las soluciones de cloroformo reunidas y se secan con sulfato sódico. Previa filtración y evaporación del disolvente con vacío, la base en bruto del compuesto anteriormente indicado queda en forma de aceite. Este puede cristalizar en forma de base o ser transformado directamente en el clorhidrato o en otra sal.

170

175

La base cristaliza en etanol y tiene un punto de fusión de 151° C. Rendimiento : 8,5 g = 70% del rendimiento teórico.



180 Para la obtención del clorhidrato, se disuelve a temperatura de ebullición la base con 12 ml de ácido clorhídrico estándar 2,5 n y con la cantidad justamente necesaria de etanol. En la solución así obtenida, cristaliza el clorhidrato al enfriar. Previo enfriamiento en el frigorífico, se filtra, se lava ulteriormente con poco etanol muy frío y se seca. Rendimiento : 8,9 = 68,5% del rendimiento teórico, punto de fusión 187° C.

Ejemplo 3

185 1-√4-oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil/4-butiril-4-fenil-3beta-metil-piperidina.

Se mezclan en 105 ml de tetrahidrofurano y 60 ml de dimetilformamida 7,35 g de 3beta-metil-4-fenil-4-butiril-piperidina (0,03 mol con 9 g de 4-cloro-1-(4-fluor-fenil)-butanona-(1) (0,045 mol) y 2,77 g de bicarbonato sódico (0,033 mol), y se hierven a reflujo durante 24 horas. Previo enfriamiento, se filtra, se concentra la mezcla de disolvente y se disuelve el residuo en cloroformo. Se lava con agua, se seca la fase de cloroformo con sulfato de magnesio y se concentra. Se disuelve en poco alcohol el producto oleoso, se adiciona éter y se precipita el clorhidrato con ácido clorhídrico étéreo. Previa recristalización en alcohol/éter, se obtienen 5,9 g = 39,6% del rendimiento teórico, de clorhidrato, de punto de fusión 175-176° C.

Ejemplo	Substancia	Analog. al Ej.	Comp. inic.	Rendim.	P.f. & C.
200	4 1-√4-oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil/4-propionil-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-metansulfonato	1	II	47%	171-173
205	5 1-√4-oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil/4-butiril-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-metansulfonato	1	III	42%	134-135
210	6 1-√4-oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil/4-(1-oxo-pentil)-4-(4-fluor-fenil)-piperidin-metansulfonato	1	IV	39%	120-122



Ejemplo	Substancia	Analog. al Ej.	Comp. inic.	Rendim.	P.f. o C.
215	7 1-√4-oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/-4-(1-oxo-hexil)-4- (4-fluor-fenil)-piperidin- metansulfonato	1	V	38%	111-112
	8 1-√4-oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/-4-acetil-4-(4-cloro- fenil)-piperidina-bromhidrato	1	VI	52%	199-201
220	9 1-√4-oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/-4-(1-oxo-propil)-4- (4-cloro-fenil)-piperidina- bromhidrato	1	VII	36%	195-198
225	10 1-√4-oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/-4-(1-oxo-butil)-4- (4-cloro-fenil)-piperidina- clorhidrato	1	VIII	45%	170-171
230	11 1-√4-oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/-4-(2-oxo-pentil)-4- (4-cloro-fenil)-piperidina- clorhidrato	1	IX	42%	178-179
235	12 1-√4-oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/-4-(1-oxo-hexil)-4- (4-cloro-fenil)-piperidina- clorhidrato	1	X	65%	194-196
	13 1-√4-oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/-4-(1-oxo-heptil)- 4-(4-cloro-fenil)-piperidi- na-clorhidrato	1	XI	59%	183-184
240	14 1-√4-oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/-4-(1-oxo-octil)-4- (4-cloro-fenil)-piperidina- clorhidrato	1	XII	57,5%	164-165
245	15 1-√4-oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/-4-(1-oxo-nonil)-4- (4-cloro-fenil)-piperidina- clorhidrato	1	XIII	34%	166-167
250	16 1-√4-oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/-4-(propionil)-4-(3- cloro-fenil)-piperidina- clorhidrato	1	XIV	46,5%	169-170
255	17 1-√4-oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/-4-(propionil)-4-(2- cloro-fenil)-piperidina- bromhidrato	1	XV	44%	161-164



Ejemplo	Substancia	Analog. al Ej.	Comp. inic.	Rendim.	P.f. e C.
	18 1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/4-acetil-4-(3-metil- fenil)-piperidina-bromhidrato	1	XVI	83%	134-185
260	19 1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/4-(1-oxo-propil)-4- (3-metil-fenil)-piperidina- clorhidrato	1	XVII	60%	156-159
265	20 1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/4-acetil-4-(metil- fenil)-piperidina-metansul- fonato	1	XVIII	51%	142-143
270	21 1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/4-acetil-4-(4-bromo- fenil)-piperidina-metansul- fonato	1	XIX	50%	148-150
	22 1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/4-acetil-4-fenil- piperidina-clorhidrato	1	XX	70%	192-194
275	23 1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/4-(1-oxo-propil)-4- fenil-piperidina-clorhidrato	1	XXI	50%	165-167
280	24 1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/4-(1-oxo-butil)-4- fenil-piperidina-metansulfo- nato	1	XXII	70%	124-126
	25 1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/4-(1-oxo-pentil)-4- fenil-piperidina-clorhidrato	1	XXIII	80%	145-147
285	26 1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/4-(1-oxo-hexil)-4- fenil-piperidina-clorhidrato	1	XXIV	70%	143-144
290	27 1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/4-(1-oxo-heptil)-4- fenil-piperidina-clorhidrato	1	XXV	61%	143-145
	28 1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/4-(1-oxo-octil)-4- fenil-piperidina-clorhidrato	1	XXVI	39%	124-126
295	29 1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/4-(1-oxo-nonil)-4- fenil-piperidina-clorhidrato	1	XXVII	42%	122-125
	30 1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)- butil/4-acetil-4-(3-hidroxi fenil)-piperidina-clorhidrato	2	XXVIII	68%	208



300	Ejemplo	Substancia	Analog. al Ej.	Comp. inic.	Rendim.	P.f. ° C.
	31	1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil-7-4-propionil-4-(3-hidroxi fenil)-piperidina-clorhidrato	2	XXIX	76%	161
305	32	1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil-7-4-butiril-4-(3-hidroxi-fenil)-piperidina-clorhidrato	2	XXX	55%	151
	33	1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil-7-4-propionil-4-(3-metoxifenil)-piperidina-clorhidrato	2	XXXI	59%	178
310	34	1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil-7-4-propionil-4-(4-metoxifenil)-piperidina-clorhidrato	2	XXXIII	62%	159
315	35	1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil-7-4-acetil-4-fenil-3alfa-metilpiperidina-clorhidrato	3	XXXIV	44,7%	aceite
	36	1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil-7-4-acetil-4-fenil-3beta-metilpiperidina-clorhidrato	3	XXXV	12%	220-222
320	37	1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil-7-4-propionil-4-fenil-3alfa-metilpiperidina-clorhidrato	3	XXXVI	62,5%	aceite

325 Ejemplo 38

1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil-7-4-(1-oxo-butyl)-4-(2-fluor-fenil)-piperidina-bromhidrato; p.f. = 151-152° C.

Ejemplo 39

330 1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil-7-4-(1-oxo-pentil)-4-(3-metil-fenil)-piperidina-metansulfonato; p.f. = 105-106° C.

Ejemplo 40

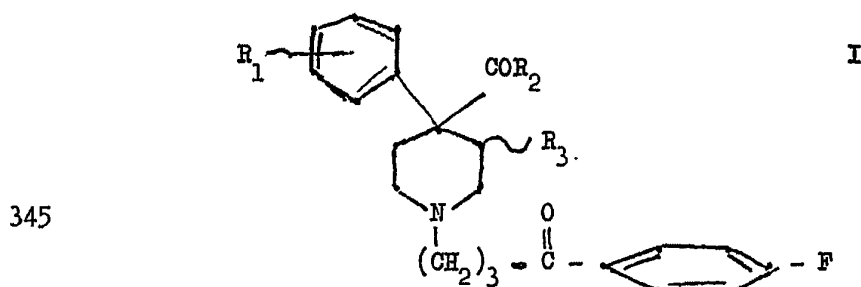
1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-butil-7-4-(1-oxo-pentil)-4-(3-fluor-fenil)piperidina-clorhidrato; p.f. = 132-133° C.

335 Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 10 de Septiembre de 1.965 bajo el número B 83 682 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4° del Convenio de la Unión.

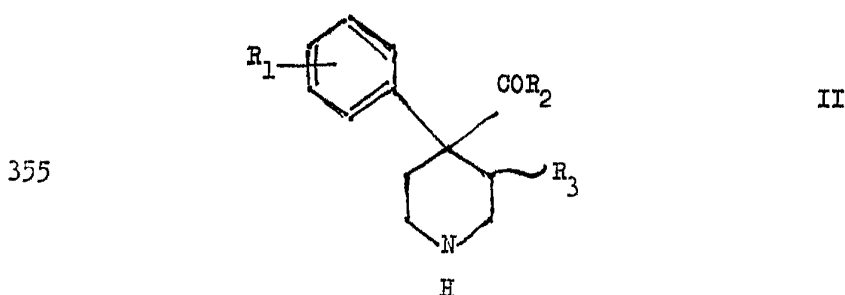


REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de nuevas 1- $\sqrt{4}$ -oxo-4-(4-fluor-fenil)-
340 butil-7-piperidinas de la fórmula general



350 - donde R_1 representa hidrógeno, metilo, hidroxilo, metoxi, flúor, cloro o bromo, R_2 alquilo con 1 a 8 átomos de C, cicloalquilo o fenilo, y R_3 hidrógeno o metilo (alfa o beta) - así como de sus sales de adición con ácidos, caracterizado por alcoholarse en el átomo de nitrógeno un derivado secundario de piperidina de la fórmula



360 - donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados anteriormente indicados - con 4-cloro-1-(4-fluor-fenil)-butanona-(1), preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico y de una base débil, metilarse eventualmente un grupo hidroxilo que se encuentra en el anillo de fenilo de un compuesto de la fórmula I o de desmetilarse un grupo metoxi, y transformarse eventualmente los compuestos así obtenidos, por procedimientos en sí conocidos, en sus sales de adición con ácidos fisiológicamente tolerables.



1967

- 365 2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por emplearse en exceso el agente alcoholante.
- 3). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por ejecutarse la alcoholación en una mezcla de dimetilformamida y tetrahidrofurano.
- 4). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por añadirse a la mezcla de reacción pequeñas cantidades de ioduro potásico.
- 370 5). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS 1- $\sqrt{4}$ -OXO-4-(4-FLUOR-FENIL)-BUTIL-7-PIPERIDINAS".

Esta Memoria consta de doce hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 7 de Septiembre de 1966