

336549



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: RICHARDSON-MERRELL INC.

RESIDENCIA: 122 East 42nd Street - NEW YORK 17 -

New York - EE. UU.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
COMPUESTOS DE LA SERIE TRIFENILETANOS,
TRIFENILETILENOS Y TRIFENILETANOLES".

Prioridad: Patente n.º del

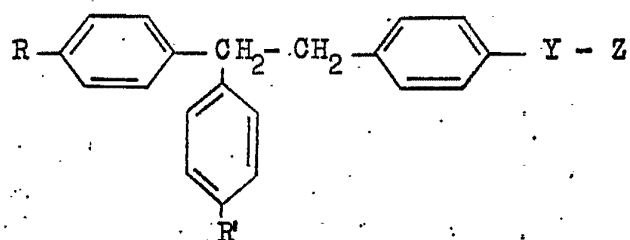


336549

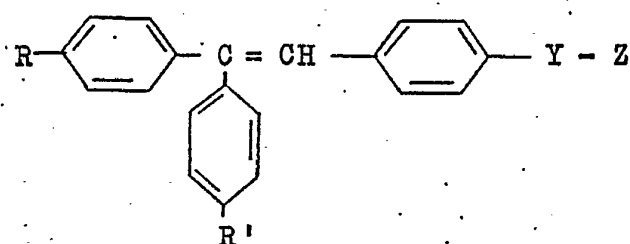
1 Este invento se refiere a una serie de nuevos y útiles
compuestos y a procedimientos para la preparación de los mis
mos. Más particularmente, este invento se refiere a una se-
rie de trifeniletanos, trifeniletilenos y trifeniletanoles
5 en los que uno de los grupos fenilo está sustituido con un
anillo de piridilo o piridilo reducido que está separado de
la porción aromática de la molécula por una fracción alquíli-
ca oxigenada de 1, 2 ó 3 átomos de carbono. La invención tam-
bién incluye las sales de adición no tóxicas solubles en
10 agua, derivados de amonio cuaternario y N-oxiderivados de
los nuevos compuestos.

Los compuestos de esta invención pueden ser representa-
dos por las fórmulas siguientes:

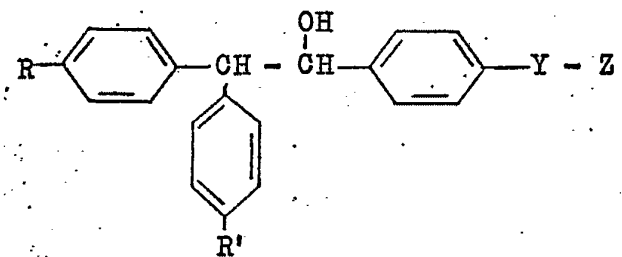
15



20



25



30

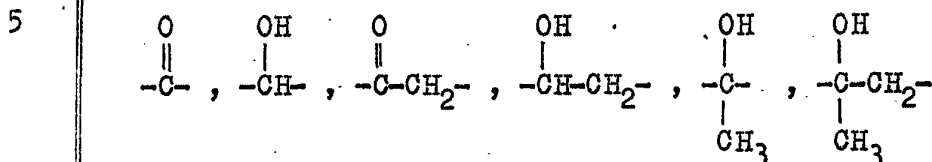


336549

1 - donde:

R y R' son hidrógeno, cloro o metoxilo;

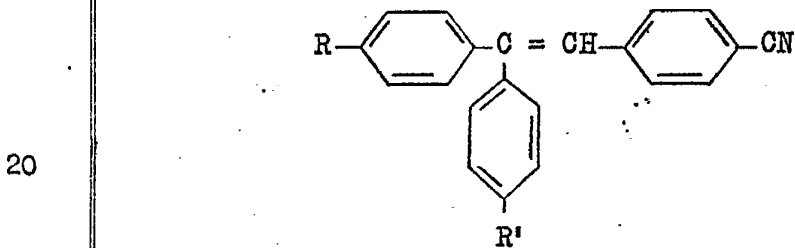
Y es una fracción carbonada oxigenada elegida entre las siguientes:



donde el átomo de carbono unido al oxígeno está siempre unido al anillo de fenilo;

10 Z es un anillo de piridilo o un anillo de piridilo parcial o totalmente saturado que está unido a Y a través de un átomo de carbono del anillo. El nitrógeno del anillo de piridilo reducido lleva un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior como sustituyente.

15 Los compuestos de esta invención se obtienen por tratamiento de derivados de trifeniletileno del tipo:



25 donde R y R' son los definidos anteriormente, con un derivado organometálico apropiado tal como α -picolil-litio (como en los Ejemplos 2 y 5), 3-piridil-litio (como en el Ejemplo 6) o 2-piridil-litio (como en los Ejemplos 1 y 4). Este tratamiento se lleva a cabo adecuadamente mezclando las sustancias reaccionantes en un disolvente inerte tal como éter, benceno, tolueno o una combinación de tales disolventes inertes, a temperaturas adecuadas elegidas dentro del intervalo

30 de -60°C a 80°C . La imina resultante se hidroliza a la co-

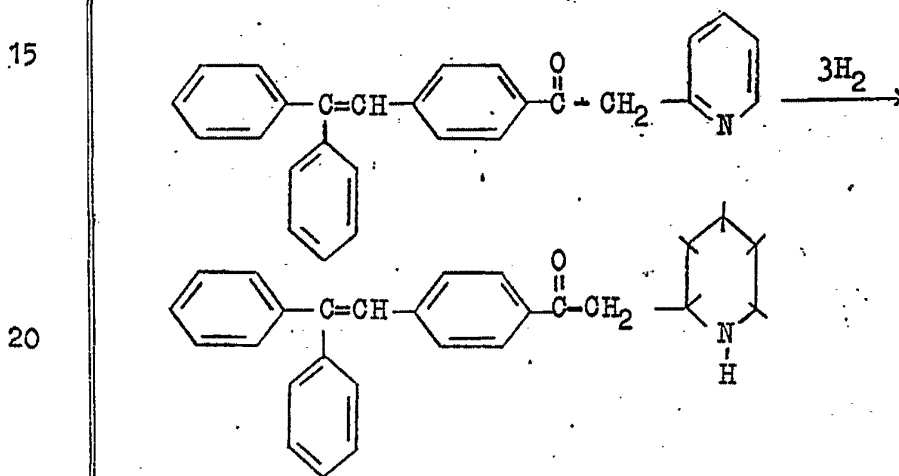
336549



1 correspondiente cetona, sin necesidad de aislar, mezclándola
con ácido mineral diluido a 25-100°C.

5 Los ceto-trifeniletilenos, a los que nos referiremos de
aquí en adelante colectivamente como trifeniletilen-piridil-
alcanonas, poseen tres centros reactivos capaces de ser re-
ducidos, como puede verse. Estos son el doble enlace etilé-
nico, el grupo cetónico y los dobles enlaces del anillo pi-
ridínico. Variando el orden y el grado de reducción de estos
10 centros reactivos, puede obtenerse una gran variedad de com-
puestos útiles. Estas reducciones y la producción de deriva-
dos útiles de los compuestos reducidos se discuten en las
secciones numeradas que siguen.

(1) Reducción del anillo de piridina



25 La hidrogenación de las trifeniletilen-piridilalcanonas
a trifeniletilen-piperidilalcanonas puede realizarse a la
temperatura ambiente en medio ácido, en presencia de catali-
zador de óxido de platino a una presión inicial de hidrógeno
de 25-125 libras/pulgada² (1,75-8,75 kg/cm²), como en los
Ejemplos 8 y 9. El medio ácido puede obtenerse, por ejemplo,
30 disolviendo o suspendiendo:

336549



1 (a) Una sal de ácido mineral de la trifeniletilen-piridilalcanona en un disolvente polar adecuado tal como metanol, etanol, dimetilformamida o ácido acético.

(b) La trifeniletilen-piridilalcanona en ácido acético.

5 (c) La trifeniletilen-piridilalcanona en metanol, etanol o dimetilformamida más ácido mineral suficiente para estar en exceso después de neutralizar la base orgánica.

10 En las condiciones descritas, la absorción de hidrógeno se reduce marcadamente cuando se alcanza el estado de trifeniletilen-piperidilalcanona, es decir, cuando se han consumido tres equivalentes en moles de hidrógeno. La reacción puede interrumpirse en este punto para dar los productos deseados.

15 De un modo completamente análogo puede realizarse la hidrogenación de una sal cuaternaria de una trifeniletilen-piridilalcanona, (tal como las del Ejemplo 7) para dar una trifeniletilen-N-alkilpiperidilalcanona (como en el Ejemplo 24).

(2) Reducción del grupo cetona

20 La reducción del grupo cetona, sin afectar a la insaturación del anillo de piridina, puede realizarse por diversos caminos: para dar un alcohol secundario por reducción directa (como en el Ejemplo 31) o un alcohol terciario por reducción alquilativa (como en el Ejemplo 3). Esto es, mezclando
25 una trifeniletilen-piridilalcanona en metanol o etanol (o una sal de ácido mineral de dicha alcanona en metanol o etanol más una cantidad equivalente o en ligero exceso de solución acuosa de una base, tal como hidróxido sódico diluido) con
30 un hidruro metálico complejo, tal como borohidruro sódico, se obtiene un trifeniletilen-piridilalcanol secundario (como en

336549



1 -el Ejemplo 31). Pueden obtenerse resultados similares en con-
diciones anhidras mezclando soluciones en éter absoluto o en
5 tetrahidrofurano de trifeniletilen-piridilalcanonas e hidru-
ros de metales complejos tales como hidruro de litio y alumi-
nio. Las reducciones alquilativas se realizan mezclando solu-
ciones etéreas de una trifeniletilen-piridilalcanona y un
reactivo organometálico tal como alquil-litio o un haluro de
alquilmagnesio. Este tratamiento da un trifeniletilen-piri-
dilalcanol terciario como en el Ejemplo 3.

10 (3) Reducción del anillo de piridina y el grupo cetona

La reducción de la insaturación del anillo de piridilo
y del grupo cetona de las trifeniletilen-piridilalcanonas con-
duce a trifeniletilen-piperidilalcanoles. Esta reducción en
dos etapas puede llevarse a cabo en cualquier orden, como
15 puede deducirse de la discusión de las dos secciones preceden-
tes. Es decir, la posterior reducción de los trifeniletilen-
piridilalcanoles o de las trifeniletilen-piperidilalcanonas
da trifeniletilen-piperidilalcanoles. El mismo resultado
puede conseguirse en una sola etapa dejando que las trifenil-
20 etilen-piridilalcanonas absorban 4 equivalentes en moles de
hidrógeno en la hidrogenación descrita inicialmente. Más es-
pecíficamente, estos trifeniletilen-piperidilalcanoles pue-
den obtenerse de la forma siguiente:

(a) Por hidrogenación de trifeniletilen-piridilalcano-
25 les (como en el Ejemplo 38) en cualquiera de las condiciones
descritas en la Sección (1).

(b) Por reducción de trifeniletilen-piperidilalcanonas
(como en los Ejemplos 12, 13, 34 y 37 y en el procedimiento
del Ejemplo 10) en cualquiera de las condiciones descritas
30 en la Sección (2).



1 (c) Por hidrogenación de trifeniletilen-piridilalcanonas
con 4 equivalentes en moles de hidrógeno (como en los Ejem-
plos 10 y 11) en cualquiera de las condiciones descritas en
la Sección (1). En este caso, simplemente se deja que la ab-
5 sorción de hidrógeno prosiga hasta que se hayan consumido 4
equivalentes en moles de hidrógeno.

Una subclase especial de esta etapa de reducción se ob-
tiene (como en el Ejemplo 32) cuando se reduce el grupo ceto-
na y solo se reduce parcialmente el anillo de piridina. Estos
10 compuestos, trifeniletilen-N-alquiltetrahidropiridinalcanoles,
se obtienen mezclando una solución metanólica o etanólica de
una sal cuaternaria de una trifeniletilen-piridilalcanona con
un equivalente o ligeramente más de un equivalente de una ba-
se, tal como hidróxido sódico diluido y un hidruro metálico
15 complejo, tal como borohidruro sódico, con o sin aislamiento
del enolato cuaternario intermedio formado por tratamiento de
la sal cuaternaria de trifeniletilen-piridilalcanona con el
hidróxido sódico diluido.

20 (4) Reducción del anillo de piridina, grupo cetona y do-
ble enlace etilénico

Los compuestos en los que los tres centros reactivos de
insaturación son reducidos totalmente para producir trifenil-
etano-piperidilalcanoles pueden obtenerse por posterior reduc-
ción de cualquiera de los trifeniletilenos anteriores. En la
25 práctica, se han obtenido por dos procedimientos generales:

(a) Reducción en una etapa por hidrogenación completa.
(con 5 equivalentes en moles de hidrógeno) de las trifenileti-
len-piridilalcanonas (como en el Ejemplo 14). Tales reduccio-
nes pueden llevarse a cabo en metanol, etanol, ácido acético
30 o dimetilformamida en presencia de un catalizador, tal como

336549



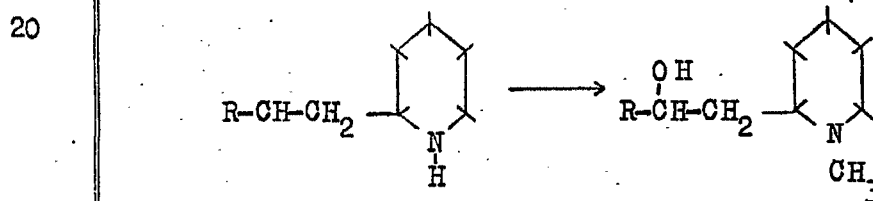
1 -óxido de platino o paladio al 10 % en carbón activo, a una
 temperatura adecuada comprendida entre 25°C y 80°C y a una
 presión inicial de hidrógeno de 25-125 libras/pulgada²
 (1,75/8,75 kg/cm²). El medio ácido necesario se consigue en
 5 la forma descrita anteriormente en la Sección (1).

(b) Hidrogenación de trifeniletílen-piperidilalcanoles
 en forma de base libre o de sal de ácido mineral, disueltos
 o suspendidos en metanol, etanol, ácido acético o dimetilfor-
 mamida en presencia de paladio al 10 % en carbón activo y a
 10 una presión inicial de hidrógeno de 25-125 libras/pulgada²
 (1,75-8,75 kg/cm²). Los Ejemplos 15, 16, 27, 28 y 29 contie-
 nen ejemplos de este procedimiento.

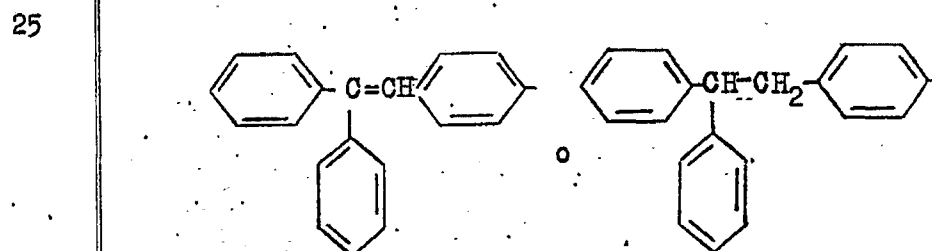
(5) Preparación de derivados de piperidilalcanoles

Pueden obtenerse varios derivados útiles haciendo reac-
 15 cionar ulteriormente los trifeniletílen-piperidilalcanoles y
 los trifeniletano-piperidilalcanoles. Estos son los N-alkil-
 derivados, N-alkil-N-óxidos y las sales de N,N-dialquilpipe-
 ridinio.

(a) N-alkilderivados



donde R es



30

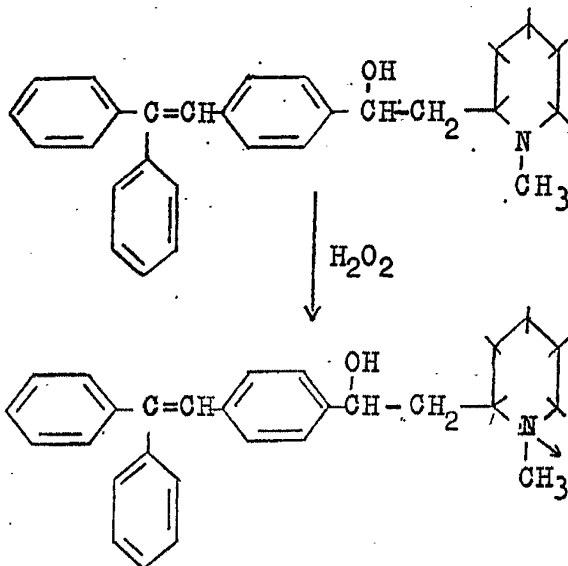
336549



1 Los N-alquilderivados que resultan de la reducción de
 las sales cuaternarias de trifeniletilen-piridilalcanona y
 N-alquiltrifeniletilen-piperidilalcanonas se discuten en las
 Secciones (1) y (3). La N-metilación de los trifeniletilen-
 5 y trifeniletano-piperidilalcanoles ya reducidos puede reali-
 zarse calentando a reflujo una suspensión acuosa del piperidil-
 alcohol de partida (o su sal de ácido mineral más un equiva-
 lente en moles de formiato sódico) en presencia de formaldehi-
 do y ácido fórmico (como en los Ejemplos 18, 19, 20, 21, 25,
 10 26 y 30).

(b) N-alquil-N-óxiderivados

15

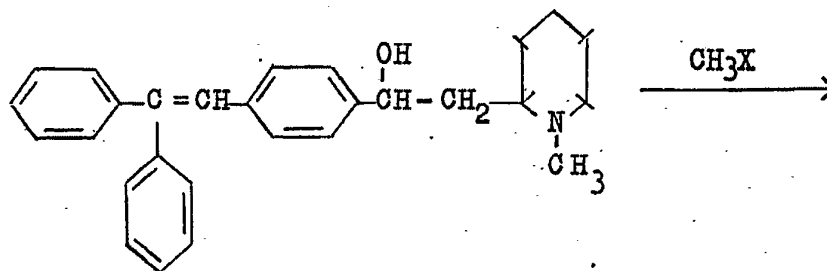


20

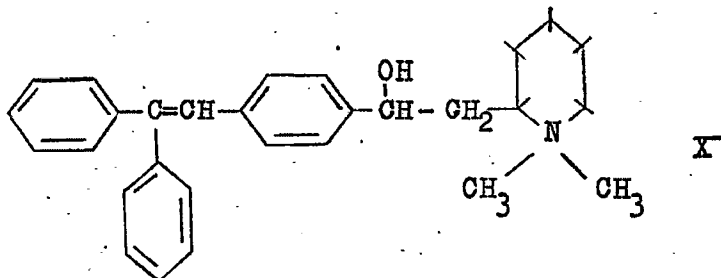
Los N-alquil-N-óxiderivados se preparan adecuadamente
 mediante adición de un ligero exceso de peróxido de hidróge-
 no al 30 % sobre una solución de N-alquilpiperidina en meta-
 nol a la temperatura ambiente (como en el Ejemplo 22).
 25

(c) Sales de N,N-dialquilpiperidinio

30



336549



Las sales de N,N-dialquilpiperidinio pueden obtenerse calentando soluciones en metanol o etanol de las N-alquilpiperidinas a unos 100°C, en botellas a presión cerradas, en presencia de un agente de alquilación tal como un haluro de alquilo (como en el Ejemplo 23).

(6) Trifeniletanoles a partir de trifeniletilenos

Los trifeniletanol-N-alquilpiperidilalcanoles pueden obtenerse por hidroborcación de los correspondientes trifeniletilenos para producir trifeniletilboranos que, sin ser aislados, pueden ser hidrolizados oxidativamente a los trifeniletanoles deseados como en el Ejemplo 36. El trifeniletilborano puede obtenerse agitando a 0°-30°C una solución en diglima del trifeniletilen-N-alquilpiperidilalcanol en presencia de diborano. El diborano puede generarse independientemente y burbujearse por la mezcla de reacción o generarse in situ mediante la adición gota a gota de eterato de trifluoruro de boro al 47 % sobre borohidruro sódico en diglima a 0°C o en las proximidades de esta temperatura. El trifeniletilborano resultante puede ser oxidado e hidrolizado mediante la adición de solución acuosa de peróxido de hidrógeno y de una base, tal como hidróxido sódico diluído, para producir un trifeniletanol-N-alquilpiperidilalcanol.

Los compuestos del presente invento se caracterizan en general por presentar una actividad fisiológica hipotensora y vasodilatadora periférica y pueden ser útiles en el

336549



1 ~~tratamiento de la hipertensión y de enfermedades vasculares~~
periféricas a dosis diarias comprendidas entre 100 y 4000 mg
por día, por vía oral o algo menos cuando se administran por
vía parenteral. En la mayoría de los casos se ha encontrado
5 que los compuestos de los Ejemplos específicos presentan es-
ta actividad fisiológica. Algunos de los compuestos indivi-
duales de los ejemplos específicos también presentan efectos
fisiológicos adicionales como se indicará. Entre estos efec-
tos se incluyen las actividades depresora del colesterol, an-
10 ti-inflamatoria y coagulante y anticoagulante de la sangre.
Unos pocos compuestos presentan una ligera actividad como
agentes anabólicos.

15 El invento se ilustrará ahora mediante varios ejemplos
específicos que muestran la preparación de compuestos repre-
sentativos del presente invento.

20 El método de síntesis de los productos de partida tri-
feniletilennitrilos utilizados aquí es una modificación del
descrito por R.E. Allen, E.L. Schumann, W.C. Day y M.G. Van
Campen, Jr., J. Am. Chem. Soc. 80, 591 (1958). La modifica-
ción consiste en el uso de un ml de 2-metil-5-etilpiridina.
por gramo de bromuro de trifenetileno como disolvente en la
reacción de sustitución cianuro-halógeno. Todos los nitrilos
utilizados aquí han sido descritos en la referencia anterior
excepto el 1,1-difenil-2-p-cianofenetileno que ha sido des-
25 crito por W. Tadros, Y. Akhnookh y G. Aziz en J. Chem. Soc.
1953, 186-9, con un punto de fusión de 107-109°C. La muestra
utilizada aquí funde a 116-117°C.

30

336549



1 bencénica (lavada con agua y secada sobre sulfato sódico) se
hace pasar a través de una columna de alúmina de 12 x 2 pul-
gadas (30 x 5 cm). Con éter absoluto se eluye rápidamente el
5 producto que se aísla por evaporación del éter seguida de
cristalización en éter de petróleo de bajo punto de ebulli-
ción. El rendimiento de producto, p.f. 84-85,5°C, es de
37,68 g (73 % del teórico).

Este compuesto tiene una ligera actividad anabólica y
analgésica.

10

EJEMPLO 2

1,1-Difenil-2-[p-(2-piridilacetil)-fenil]etileno y su sal de
hidrocloruro

15

Se prepara una solución de picolil-litio en éter abso-
luto mediante la adición gota a gota, a lo largo de un perio-
do de 1 hora, de 67,0 g (0,72 moles) de α -picolina sobre una
solución de fenil-litio en éter. El fenil-litio se ha prepa-
rado previamente añadiendo gota a gota, a lo largo de un pe-
riodo de 3 horas, 118,0 g (0,75 moles) de bromobenceno en
350 ml de éter absoluto sobre 10,4 g (1,50 moles) de pequeños
20 trozos de alambre de litio en 500 ml de éter absoluto.

25

El picolil-litio resultante se añade sobre una solu-
ción de 187,0 g (0,67 moles) de 1,1-difenil-2-p-cianofenileti-
leno en 750 ml de benceno seco. Todas las adiciones anterio-
res se realizaron con vigorosa agitación. La mezcla de reac-
ción se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 horas
y se trata cuidadosamente con 250 ml de ácido clorhídrico con-
centrado en 750 ml de agua. La solución acuosa de ácido se
añade lentamente mientras el disolvente orgánico se separa
por ebullición. Después de haberse evaporado la mayor parte
30 del disolvente orgánico se calienta la mezcla de reacción en

336549



1 -baño de vapor durante 1 hora. La mayor parte del agua se se-
para por evaporación a presión reducida para dar la sal de
hidrocloruro cristalina, impura. El producto se recoge por
filtración y se recristaliza en acetona. El rendimiento de
5 hidrocloruro de 1,1-difenil-2-[p-(2-piridilacetil)-fenil] etileno, p.f. 217-225°C, es de 184,3 g (66,8 % del teórico).

El punto de fusión de una muestra introducida en el ba-
ño del punto de fusión a 214°C es de 219-222°C. Se prepara
una muestra analítica de la base libre, p.f. 120-123,5°C,
10 por neutralización en alcohol con hidróxido sódico diluido
seguido de recristalización en éter o cloroformo.

EJEMPLO 3

1,1-Difenil-2-[p-(1-hidroxi-1-[2-piridil]-etil)-fenil] etileno y su sal de hidrocloruro

15 Se prepara en atmósfera de nitrógeno una solución de
yoduro de metilmagnesio en unos 50 ml de éter absoluto, con
vigorosa agitación, a partir de 11,80 g (0,083 moles) de yo-
duro de metilo y 4,00 g (0,166 moles) de torneaduras de mag-
nesio. Sobre el reactivo de Grignard anterior se añade rápi-
20 damente una solución de 1,1-difenil-2-[p-(2-piridilcarbonil)-
fenil] etileno del Ejemplo 1 en 250 ml de éter absoluto, con-
tenida en un embudo de decantación. La mezcla de reacción se
agita a la temperatura ambiente durante 2 horas y se vierte
sobre hielo machacado con 200 ml de solución saturada de clo-
25 ruro amónico. Se separa la capa orgánica, se lava con agua,
se seca sobre sulfato sódico y se evapora para dar 1,1-dife-
nil-2-[p-(1-hidroxi-1-[2-piridil]-etil)-fenil]-etileno crista-
lino, crudo, que por recristalización en éter de petróleo de
alto punto de ebullición pesa 24,33 g (100 % del rendimiento
30 teórico) y se funde a 126-128,5°C. Una muestra analítica

336549



1 -funde a 125-126,5°C.

Se prepara una sal de hidrócloruro, p.f. 125-132°C (como monohidrato) en solución etérea con solución alcohólica de cloruro de hidrógeno.

5

EJEMPLO 4

1,1-Di-p-anisil-2-[p-(2-piridilcarbonil)-fenil]-etileno

10 Siguiendo el método del Ejemplo 1, con cantidades equivalentes de sustancias reaccionantes y en idénticas condiciones de reacción, se convierte el 1,1-di-p-anisil-2-p-cianofeniletieno en 1,1-di-p-anisil-2-[p-(2-piridilcarbonil)-fenil]etileno con un rendimiento del 34,2 %. Aquí el producto es un aceite amarillo que se utiliza directamente para posteriores preparaciones sin intentar obtener un derivado cristalino.

15

EJEMPLO 5

1,1-Di-p-clorofenil-2-[p-(2-piridilacetil)-fenil]etileno

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, con cantidades equivalentes de sustancias reaccionantes, se convierte el 1,1-di-p-clorofenil-2-p-cianofeniletieno en 1,1-di-p-clorofenil-2-[p-(2-piridilacetil)-fenil]etileno, p.f. 131-133,5°C, con un rendimiento del 21,4 %. En este caso no se aísla la sal de hidrócloruro sino que se convierte directamente con hidróxido sódico diluido en la base libre que se recristaliza en éter-éter de petróleo.

25

EJEMPLO 6

1,1-Difenil-2-[p-(3-piridilcarbonil)-fenil]etileno y su sal de hidrócloruro

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, con cantidades equivalentes de sustancias reaccionantes y sustituyendo

336549



1 -la 2-bromopiridina del Ejemplo 1 por 3-bromopiridina, se con-
vierte el 1,1-difenil-2-p-cianofeniletieno en 1,1-difenil-
2-[p-(3-piridilcarbonil)-fenil]etileno con un rendimiento del
56 %. El rendimiento dado aquí es el subsiguiente a la puri-
5 ficación por cromatografía en la forma descrita en el Ejem-
plo 1. El producto en este punto no es cristalino. Mediante
espectro infrarrojo se selecciona la fracción adecuada y se
utiliza en las preparaciones subsiguientes.

10 Con fines de caracterización se prepara una sal de hi-
drocloruro, p.f. 206-208°C, a partir de una solución etérea
con reactivo cloruro de hidrógeno en solución alcohólica.

EJEMPLO 7

Metobromuro, metoyoduro, enolato cuaternario y metocloruro de

1,1-difenil-2-[p-(2-piridilacetil)-fenil] etileno

15 Una solución de 9,13 g (0,024 moles) del 1,1-difenil-2-
[p-(2-piridilacetil)-fenil]etileno del Ejemplo 2 en 50 ml de
etanol absoluto se trata con 10,0 g de una solución al 50 %
de bromuro de metilo en metanol. La solución de reacción se
calienta en una botella a presión cerrada sobre baño de va-
20 por, durante 4 horas. La solución enfriada se diluye con éter
absoluto hasta el punto de turbidez y se deja cristalizar a
la temperatura ambiente. De vez en cuando se añade éter adi-
cional hasta que el volumen total es de unos 500 ml. Después
de secar se obtiene la sal de metobromuro, p.f. 213-216°C,
25 con un rendimiento del 79 % (9,07 g).

De forma idéntica, sustituyendo la anterior solución
metanólica de bromuro de metilo por 4 ml de yoduro de metilo,
se prepara el metoyoduro, p.f. 182-187°C, con un 90 % de ren-
dimiento.

30 Por tratamiento de una solución metanólica del metoyo-



336549

1 duro precedente con solución acuosa concentrada de hidróxido
sódico se obtiene el enolato cuaternario, 1-[p-(β,β-difenil-
vinil)-fenil]-2-(1-metil-2-piridino)etenolato, p.f. 234-235°C
con un rendimiento del 65 %.

5 Por tratamiento de este enolato cuaternario en cloruro
de metileno - acetona 3:1 con solución alcohólica de cloruro
de hidrógeno se obtiene el metocloruro, p.f. 234-235,5°C, con
un 79 % de rendimiento. La precipitación del metocloruro se
realiza por evaporación parcial del cloruro de metileno.

10 El metocloruro también presenta una ligera actividad
coagulante de la sangre.

EJEMPLO 8

1,1-Difenil-2-[p-(2-piperidilacetil)-fenil] etileno y su sal
de hidrocioruro

15 Una suspensión de 10,00 g (0,24 moles) del hidrocioru-
ro de 1,1-difenil-2-[p-(2-piridilacetil)-fenil] etileno del
Ejemplo 2 en 200 ml de ácido acético glacial y 1,00 g de ca-
talizador de óxido de platino se somete a hidrogenación en
un aparato sacudidor Parr a una presión inicial de hidrógeno
20 de 36,7 libras/pulgada² (2,57 kg/cm²). La absorción de hidró-
geno se interrumpe después de haber consumido 3 equivalentes
en moles del mismo. El producto orgánico se encuentra comple-
tamente en solución en este punto. El catalizador se separa
por filtración dando un filtrado de color amarillo pálido que
25 se vierte sobre hielo machacado con un exceso de hidróxido
amónico concentrado. La base amarilla resultante, con ligero
aspecto de goma, se recoge por filtración y se recristaliza
en éter dando 4,09 g (42,6 % de rendimiento) de 1,1-difenil-
2-[p-(2-piperidilacetil)-fenil] etileno, p.f. 129-129,5°C. Por
30 adición de solución alcohólica de cloruro de hidrógeno sobre

336549⁻⁷



1 el líquido madre etéreo se obtiene una masa cristalina adic-
cional del producto en forma de sal de hidrocioruro, p.f.
190-191°C. La sal de hidrocioruro se recristaliza en acetona
dando 2,79 g de producto con un rendimiento total del 69,3 %.

5 Cuando la hidrogenación se realiza a presiones inicia-
les más elevadas (en las proximidades de 125 libras/pulgada²,
8,75 kg/cm²), se obtiene el compuesto anterior más importan-
tes cantidades de 1,1-difenil-2-[p-(2-piperidilacetil)-fenil]
etano, p.f. 72-74°C. Su sal de hidrocioruro funde a 207-208°C.

10 Se obtienen resultados similares cuando una solución al
10 % del material de partida (en forma de hidrocioruro) en di-
metilformamida se somete a hidrogenación en presencia de ca-
talizador de óxido de platino.

15 Este compuesto también presenta actividad analgésica,
depresora del colesterol, coagulante de la sangre y anti-in-
flamatoria.

EJEMPLO 9

Hidrocioruro de 1,1-difenil-2-[p-(3-piperidilcarbonil)-fenil]
etileno

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 se hidrogena
1,1-difenil-2-[p-(3-piridilcarbonil)-fenil]etileno del Ejem-
plo 6 en solución de ácido acético para dar 1,1-difenil-2-
[p-(3-piperidilcarbonil)-fenil]etileno con un rendimiento del
25 62,5 %. Aquí el material de partida se utiliza en forma de
base libre en lugar de sal, como en el ejemplo anterior. El
producto se aísla en forma de sal de hidrocioruro por adición
de solución alcohólica de cloruro de hidrógeno a una solución
en cloroformo del producto crudo. La precipitación de la sal
de hidrocioruro cruda se realiza por adición de acetato de
30 etilo y evaporación de la mayor parte del cloroformo. Se ob-

336549



1 - tienen cristales adicionales por adición de éter absoluto al líquido madre. Todos los cristales se recrystalizan en butanona - éter para dar la sal de hidrocioruro, p.f. 160-175°C.

5 Este compuesto también presenta actividad depresora del colesterol, anti-inflamatoria y ligeramente analgésica.

EJEMPLO 10

Dos 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[2-piperidil]etil)-fenil] etilenos estereo-isómeros y sus sales de hidrocioruro

10

15

20

25

30

Una solución de 6,50 g (0,016 moles) de hidrocioruro de 1,1-difenil-2-[p-(2-piridilacetil)-fenil] etileno del Ejemplo 2 en 260 ml de alcohol al 95 % con 1,00 g de óxido de platino como catalizador se hidrogena en un sacudidor Parr a una presión inicial de hidrógeno de 42,2 libras/pulgada² (2,95 kg/cm²). Después de una caída de presión de 5,7 libras/pulgada² (0,40 kg/cm²), correspondiente a la absorción de 4 equivalentes en moles de hidrógeno, se interrumpe la reacción. El catalizador se separa por filtración. El disolvente se evapora del filtrado a presión reducida en baño de vapor, dando un aceite amarillo claro que fácilmente cristaliza en forma de agujas en cloroformo - acetato de etilo para dar un material denominado aquí hidrocioruro de producto A. El rendimiento de hidrocioruro de producto A crudo es de 5,19 g. Al dejar las aguas madres en un erlenmeyer abierto a la temperatura ambiente comienzan a depositarse unos cristales en forma de botón al cabo de un día. Después de 4 días de crecimiento, estos cristales, denominados hidrocioruro de producto B, se recogen por filtración; peso 0,38 g. El hidrocioruro de producto A se recrystaliza en cloroformo - aceta-



336549

1 to de etilo antes de secar ambos productos durante 20 horas
a 100°C, a presión reducida, sobre pentóxido de fósforo. El
punto de fusión del hidrocioruro de producto A es de 174-
178°C y el del hidrocioruro del producto B es de 168-173°C.
5 Una mezcla de los dos presenta una depresión del punto de
fusión, 157-172°C. El análisis demuestra que estas sales son
monohidratos.

Los productos A y B se obtienen por otro camino por re-
ducción del 1,1-difenil-2-[p-(2-piperidilacetil)-fenil] etile
no del Ejemplo 8 con 2 equivalentes en moles de borohidru-
10 sódico en metanol. Los rendimientos obtenidos por este mé-
todo son: producto A, 28,7 %; producto B, 20,5 %.

La mezcla de productos A y B (obtenidos por este otro
procedimiento) en solución en acetato de etilo frío deposita
15 el hidrocioruro de producto B como primera masa cristalina
y el hidrocioruro de producto A como segunda cuando se añade
un ligero exceso de solución alcohólica de ácido clorhídri-
co. La purificación de estas sales isómeras se realiza por
recristalización en cloroformo - acetato de etilo, (con adi-
20 ción de un poco de metanol y más tarde separación del mismo
por evaporación cuando sea necesario conseguir una disolu-
ción completa), dando hidrocioruro de producto A, p.f. 211-
212°C e hidrocioruro de producto B, p.f. 212-213,5°C. Los
puntos de fusión son 3° ó 4° más altos cuando se determinan
25 en tubos evacuados, cerrados a la llama. El punto de fusión
de una mezcla de las dos sales presenta una considerable de-
presión. Los puntos de fusión de las bases libres obtenidas
por neutralización con hidróxido sódico diluido o hidróxido
amónico son:

30 Producto A, 116,5-117,5°C; producto B, 122-123°C.

336549



EJEMPLO 11

Dos hidroccloruros de 1,1-di-p-anisil-2-[p-(2-piperidilhidroximetil)-fenil]etileno isómeros en forma de hemihidratos

Una solución de 17,00 g (0,040 moles) del 1,1-di-p-anisil-2-[p-(2-piridilcarbonil)-fenil]etileno del Ejemplo 4 en 220 ml de ácido acético glacial con 0,50 g de catalizador de óxido de platino se somete a hidrogenación en la forma anteriormente descrita. Como en el Ejemplo 10, la reacción se detiene después de haber consumido 4 equivalentes en moles de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración. El ácido acético se neutraliza con hidróxido sódico diluido en exceso en hielo machacado. La suspensión acuosa resultante de las bases libres se extrae con cloroformo. La solución en cloroformo se seca sobre sulfato sódico y se acidula con solución alcohólica de cloruro de hidrógeno. A continuación se añade acetato de etilo y se prosigue la separación como en una recristalización normal en cloroformo - acetato de etilo. Como en el Ejemplo 10, se obtienen dos racematos diestereo-isómeros: masa cristalina 1, denominada hidroccloruro de producto A, 13,06 g, p.f. (como hemihidrato) 191-196°C después de fundir primero a 132-135°C y volver a solidificar a 137°C; masa cristalina 2, obtenida por dilución de las aguas madres de la masa cristalina 1 con éter absoluto, denominada hidroccloruro de producto B, 1,45 g, p.f. (como hemihidrato) 129-140°C. El punto de fusión de una mezcla de los dos productos desciende considerablemente: 101-110°C.

El producto A también presenta actividad anti-inflamatoria y depresora del colesterol.



1

EJEMPLO 12

1,1-Di-p-clorofenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[2-piperidil]etil)-fenil]etileno y su sal de hidrocioruro

5

10

15

20

Una solución de 10,28 g (0,023 moles) del 1,1-di-p-clorofenil-2-[p-(2-piridilacetil)-fenil]etileno del Ejemplo 5 en 200 ml de ácido acético, glacial se reduce siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 para dar 1,1-di-p-clorofenil-2-[p-(2-piperidilacetil)-fenil]etileno. Este compuesto, sin purificación, se trata en 500 ml de metanol con 2,00 g de borohidruro sódico. La solución de reacción se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre 450 ml de hielo y agua conteniendo 10 ml de hidróxido sódico al 10 %. La base libre resultante se obtiene por decantación del líquido acuoso, se lava con agua, se disuelve en cloroformo, se seca sobre sulfato sódico y se trata con solución alcohólica de cloruro de hidrógeno en exceso. Por adición de acetato de etilo y evaporación parcial del cloroformo en la forma habitual se obtienen 7,21 g (64,0 % del teórico) de hidrocioruro de 1,1-di-p-clorofenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[2-piperidil]etil)-fenil]etileno, p.f. 210-218°C a partir de butanol.

Se prepara una muestra de la base libre por tratamiento de la sal de hidrocioruro con hidróxido sódico diluido. Por recristalización en éter funde a 173-175°C.

25

EJEMPLO 13

Hidrocioruro de 1,1-difenil-2-[p-(3-piperidilhidroximetil)-fenil]etileno

30

Una solución de 23,50 g (0,065 moles) de 1,1-difenil-2-[p-(3-piridilcarbonil)-fenil]etileno del Ejemplo 6 se reduce

336549⁷



1 -siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12. El 1,1-difenil-
2-[p-(3-piperidilcarbonil)-fenil]etileno intermedio se puri-
fica algo por cromatografía antes de ser tratado con borohi-
5 druro sódico. Una solución en cloroformo del compuesto se in-
troduce en una columna de alúmina de 3/4 x 17 pulgadas (19
x 432 mm). La columna se ha preparado en cloroformo. Para
eluir la columna se emplea éter. Todo el material sacado de
la columna por el cloroformo y el éter se emplea en la poste-
rior reducción con borohidruro sódico a 1,1-difenil-2-[p-
10 (3-piperidilhidroximetil)-fenil]etileno. El producto se reco-
ge en forma de sal de hidrocioruro, 7,92 g, p.f. 175-196°C,
formada por adición de solución alcohólica de cloruro de hi-
drógeno sobre una solución en acetato de etilo de la base li-
bre. Por sucesivas recristalizaciones en acetona y butanona
15 metanol, se obtiene un producto purificado, p.f. 206-211°C.

EJEMPLO 14

Dos hidrocioruros de 1,1-difenil-2-[p-(2-piperidilhidroxime-
til)-fenil]etanos estereo-isómeros

Una solución de 15,00 g (0,040 moles) del 1,1-difenil-
20 2-[p-(2-piridilcarbonil)-fenil]etileno del Ejemplo 1 en 200
ml de ácido acético glacial con 0,50 g de catalizador de óxi-
do de platino se somete a hidrogenación en un sacudidor Parr
a una presión inicial de hidrógeno de 45,0 libras/pulgada²
(3,16 kg/cm²). En este caso se deja que la hidrogenación pro-
25 siga hasta ser completa. El resultado de este tratamiento es
la producción de una mezcla de etanos y etilenos. Los etanos
se aislan y separan en las dos formas diestereo-isómeras de
la forma siguiente: Se separa el catalizador por filtración.
La solución en ácido acético se vierte sobre una mezcla de
30 hieló machacado y un exceso de hidróxido sódico diluido. El

336549

-7



1 - producto básico semisólido se extrae con éter. Los extractos
etéreos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato
sódico, se reduce su volumen en baño de vapor a 300 ml. y se
refrigeran para dar 8,47 g de producto crudo, denominado pro
5 ducto A, p.f. 117-121°C. Por evaporación de las aguas madres
hasta unos 100 ml, seguida de refrigeración, se obtiene una
segunda masa de material semisólido que se desprecia. Por
evaporación completa de las aguas madre se obtiene un aceite
viscoso amarillo, denominado producto B. Unas soluciones se
10 paradas de los productos A y B en butanona se tratan con solu
ción alcohólica de cloruro de hidrógeno y éter absoluto para
dar las sales: hidrocioruro de producto A, p.f. 198-202°C,
6,63 g; hidrocioruro de producto B, p.f. 152-159°C, 2,15 g.
Tanto los pesos como los puntos de fusión dados aquí son los
15 obtenidos después de recristalizaciones sucesivas de las sa
les en cloroformo - acetato de etilo y butanona - éter. Los
dos etanos obtenidos aquí están contaminados con material eti
lénico (absorciones en el ultravioleta: hidrocioruro de pro
ducto A, $\lambda_{\max} 302 (E_{1\text{cm}}^{1\%} 186,5)$; hidrocioruro de producto B,
20. $\lambda_{\max} 302 (E_{1\text{cm}}^{1\%} 160,5)$). El material etilénico puro no se
aisla de esta preparación.

Alternativamente, se obtiene el producto A con buen ren
dimiento sin contaminantes etilénicos mediante el siguiente
procedimiento: Una solución del 1,1-difenil-2-[p-(2-piridil
25 carbonil)-fenil] etileno del Ejemplo 1 en 200 ml de ácido acé
tico glacial con 1,00 g de catalizador de paladio al 10 % en
carbón activo se somete a hidrogenación a 80°C en un sacudi
dor Parr, a una presión inicial de hidrógeno de 45,0 libras/
pulgada² (3,16 kg/cm²). La absorción de hidrógeno cesa en el
30 punto calculado. El catalizador se separa por filtración. El



1 - ácido acético se neutraliza vertiéndolo sobre hielo machaca
do que contiene un exceso de hidróxido amónico. La base li-
bre precipitada se recoge por extracción con cloroformo. Los
5 extractos en cloroformo se lavan con agua, se secan sobre
sulfato sódico, se tratan con solución alcohólica de cloruro
de hidrógeno en exceso y se diluyen con acetato de etilo. La
evaporación parcial del cloroformo produce la cristalización
de la sal de hidrocioruro. Después de enfriar a la tempera-
tura ambiente se deja crecer a los cristales. Por filtración
10 se recoge hidrocioruro de 1,1-difenil-2-[p-(2-piperidilhi-
droximetil)-fenil]etano, hidrocioruro de producto A, p.f.
199-204°C, 2,72 g. Como era de esperar para el etano puro,
este compuesto no presenta ningún máximo de absorción en ul-
travioleta en la región de 300 m μ .

15 Ambos estereo-isómeros presentan actividad depresora
del colesterol y anti-inflamatoria.

EJEMPLO 15

1,1-Difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[2-piperidil] etil)-fenil]etano
y su sal de maleato ácido

20 Una solución de 6,80 g (0,017 moles) de 1,1-difenil-2-
[p-(1-hidroxi-2-[2-piperidil] etil)-fenil]etileno, producto B
del Ejemplo 10, en 150 ml de alcohol - dimetilformamida 1:1
con 0,10 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón acti-
vo se somete a hidrogenación en un sacudidor Parr a una pre-
25 sión inicial de hidrógeno de 47,0 libras/pulgada² (3,30 kg/
cm²). La absorción de hidrógeno cesa después de haberse con-
sumido un equivalente en moles de hidrógeno. El catalizador
se separa por filtración. El filtrado se vierte sobre una
mezcla de hielo y agua para formar una leche estable. La sus-
30 pensión lechosa produce cristales blancos en forma de agujas

336549



1 -al cabo de algunos minutos después de haber sido cubierta
con unos pocos mililitros de éter de petróleo de bajo punto
de ebullición. Por filtración se obtienen 6,06 g de 1,1-di-
fenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[2-piperidil]etil)-fenil]etano, cru-
5 do, p.f. 123-125°C. Una muestra analítica cristalizada en
éter - éter de petróleo de elevado punto de ebullición funde
a 129,5-130°C. La sal de maleato ácido, p.f. 135-137°C, se
forma a partir de una solución etérea de la base libre ana-
líticamente pura.

10 Este compuesto también presenta actividad depresora del
colesterol.

EJEMPLO 16

1,1-Difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[2-piperidil]etil)-fenil]etano

Una suspensión de 0,70 g de 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-
15 2-[2-piperidil]etil)-fenil]etileno, producto A del Ejemplo 10
en 150 ml de alcohol al 95 % con 0,10 g de catalizador de
paladio al 10 % en carbón activo se somete a hidrogenación
en un sacudidor Parr a una presión inicial de hidrógeno de
22,0 libras/pulgada² (1,55 kg/cm²). La absorción de hidróge-
20 no cesa después de haberse consumido un equivalente en moles
de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración. El
filtrado se vierte sobre hielo machacado y agua para dar la
base cristalina libre, p.f. 120-125°C, 0,55 g. El producto
se disuelve en 800 ml de éter de petróleo de bajo punto de
25 ebullición, se filtra y se refrigera para dar el 1,1-dife-
nil-2-[p-(1-hidroxi-2-[2-piperidil]etil)-fenil]etano puro,
p.f. 129,5-130,5°C, 0,30 g. La absorción en ultravioleta in-
dica una cantidad muy pequeña de contaminante etilénico:

$$\lambda_{\max} 302, E_{1\text{cm}}^{1\%} 48,2.$$

30



336549

EJEMPLO 17

1,1-Difenil-2-[p-(1-hidroxi-1-[2-piperidil] etil)-fenil] etano
y su succinato

Una solución de 15,00 g (0,040 moles) de 1,1-difenil-
2-[p-(1-hidroxi-1-[2-piridil] etil)-fenil] etileno del Ejem-
plo 3 en 250 ml de metanol con 10 ml de ácido acético glacial
y 2,00 g de catalizador de óxido de platino se somete a hi-
drogenación en un sacudidor Parr a una presión inicial de hi-
drógeno de 45,0 libras/pulgada² (3,16 kg/cm²). En este caso
la hidrogenación se realiza en condiciones forzadas: 44 ho-
ras de sacudidas con calentamiento a 60-70°C durante 16 de
las 44 horas, seguido de 7 horas de sacudidas (6 horas con
aplicación de calor) en presencia de 1,00 g de catalizador
de paladio al 10 % en carbón activo para realizar la absor-
ción de 4 equivalentes en moles de hidrógeno. El catalizador
se separa por filtración. El metanol se evapora en un baño
de vapor a presión reducida para dar un aceite claro, inco-
loro, que se recoge en éter y se sacude con hidróxido sódico
diluido para neutralizar el ácido acético presente. La solu-
ción etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y
se evapora para dar un aceite que cristaliza fácilmente en
éter de petróleo de elevado punto de ebullición. La base li-
bre, 9,74 g, p.f. 108-114°C, en 365 ml de éter absoluto se
convierte en la sal de succinato neutra por adición de 3,32
g de ácido succínico en 1,5 litros de éter absoluto. La sal
gelatinosa no filtrable se obtiene por evaporación del éter
en baño de vapor. El residuo sólido se disuelve en 1 litro
de etanol absoluto hirviendo, se filtra y se deja cristali-
zar a la temperatura ambiente. Por filtración se recogen lar-
gas agujas de la sal. Se obtiene una segunda masa cristalina

336549⁷



1 - por adición de 3,5 litros de éter absoluto al filtrado. Las-
dos masas cristalinas se combinan y se secan en un desecador
de vacío para dar 5,74 g de succinato de 1,1-difenil-2-[p-
(1-hidroxi-1-[2-piperidil]etil)-fenil]etano, p.f. 213-216,5°C

5

EJEMPLO 18

Hidrocioruro de 1,1-difenil-2-[p-(1-metil-2-piperidil-hidro-
ximetil)-fenil] etileno

10

Una mezcla de 1,47 g (0,022 moles) de formiato sódico,
3,00 g (0,066 moles) de ácido fórmico (98-100 %), 2,60 g
(0,085 equivalentes) de paraformaldehído, 17,5 g (0,972 moles)
de agua y 8,78 g (0,022 moles) de hidrocioruro de producto A
del Ejemplo 14 conteniendo contaminante etilénico (p.f. 200-
208°C) se calienta a reflujo durante toda la noche. La mez-
cla de reacción se enfría y se hace fuertemente básica con
125 ml de hidróxido sódico diluido. La base orgánica preci-
pitada se extrae con cloroformo, se lava con agua y se seca
sobre sulfato sódico. El cloroformo se evapora para dar un
aceite residual que se disuelve en 70 ml de butanona y se
trata con solución alcohólica de cloruro de hidrógeno en ex-
ceso. Se obtiene rápidamente a la temperatura ambiente un
precipitado denso de sal cristalina blanca. La sal, hidro-
cloruro de 1,1-difenil-2-[p-(1-metil-2-piperidilhidroxime-
til)-fenil]etileno, 5,78 g, p.f. 262,5-265°C, presenta una
intensa absorción en el ultravioleta típica del sistema tri-
feniletileno: λ_{\max} 301, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 479,2.

15

20

25

Este compuesto también presenta actividad anti-inflama-
toria.

30



336549

EJEMPLO 19

Hidrocloruro de 1,1-di-p-anisil-2-[p-(1-metil-2-piperidil-hidroximetil)-fenil] etileno

1
5
10
Siguiendo el método del Ejemplo 18, se alquilan 4,74 g (0,010 moles) de hidrocloruro de 1,1-di-p-anisil-2-[p-(2-piperidilhidroximetil)-fenil] etileno, hidrocloruro de producto B del Ejemplo 11, para formar 1,1-di-p-anisil-2-[p-(1-metil-2-piperidilhidroximetil)-fenil] etileno. La sal de hidrocloruro se forma por tratamiento del extracto en cloroforno de la base orgánica con solución alcohólica de cloruro de hidrógeno en exceso. La cristalización se lleva a cabo mediante la adición de acetato de etilo y evaporación parcial del cloroformo. La sal de hidrocloruro, p.f. 203-209°C, pesa 3,68 g (76,7 % del teórico).

15
Este compuesto también presenta actividad depresora del colesterol, anticoagulante de la sangre y anti-inflamatoria.

EJEMPLO 20

1,1-Difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-2-piperidil] etil)-fenil] etileno

20
25
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25, se convierten 2,09 g de 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[2-piperidil] etil)-fenil] etileno, producto B del Ejemplo 10, en 1,68 g (78 % del teórico) de 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-2-piperidil] etil)-fenil] etileno, p.f. 126-127°C, después de una recrystalización en éter de petróleo de bajo punto de ebullición.

EJEMPLO 21

1,1-Difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-2-piperidil] etil)-fenil] etileno

30
Siguiendo el método del Ejemplo 18, se convierten 3,75 g

336549



1357

1 de hidrocioruro de 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[2-piperi-
dil]etil)-fenil]etileno, hidrocioruro de producto A del Ejem-
plo 10, en 3,23 g (91 % del teórico) de 1,1-difenil-2-[p-
5 (1-hidroxi-2-[1-metil-2-piperidil]etil)-fenil]etileno, p.f.
123,5-124°C. La sal de citrato dihidrógeno, formada a par-
tir de la solución en butanona, funde a 120-121°C.

Este compuesto también presenta actividad depresora del
colesterol y anti-inflamatoria.

EJEMPLO 22

10 N-oxihidrocioruro de 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-
2-piperidil]etil)-fenil]etileno

Una solución de 4,00 g (0,009 moles) de 1,1-difenil-2-
[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-2-piperidil]etil)-fenil]etileno del
Ejemplo 21 en 85 ml de metanol se trata con 1,3 ml de peróxi-
15 do de hidrógeno al 30 %. La solución reaccionante se deja en
reposo a la temperatura ambiente durante 20 horas. Se añade
catalizador de óxido de platino para descomponer el peróxido
de hidrógeno en exceso. Se deja en reposo durante 4 horas
antes de calentar suavemente en baño de vapor durante 0,5 ho-
20 ras para completar la descomposición del peróxido. El meta-
nol se evapora en el baño de vapor a presión reducida para
dar un aceite pálido, soluble en metanol y difícilmente so-
luble en éter. Una solución en acetona del aceite se diluye
25 con éter y se trata con solución alcohólica de cloruro de
hidrógeno en exceso. El N-oxihidrocioruro de 1,1-difenil-2-[p-
(1-hidroxi-2-[1-metil-2-piperidil]etil)-fenil]etileno higros-
cópico precipita como sal hidratada que pesa 3,13 g. Una
muestra analítica se seca sobre pentóxido de fósforo a 0,8 mm
de presión y 83°C durante 16 horas dando el material casi an-
30 hidro, p.f. 116-118°C.

336549



EJEMPLO 23

Metoyoduro de 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-2-piperidil]etil)-fenil] etileno

Una solución de 3,07 g (0,008 moles) del 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-2-piperidil]etil)-fenil] etileno del Ejemplo 21 en 40 ml de metanol se trata con 1,0 ml de yoduro de metilo. La solución reaccionante se calienta en baño de vapor en una botella a presión cerrada, durante 4 horas. Se enfria la solución reaccionante y se diluye con 250 ml de éter absoluto para dar un precipitado oleoso de color castaño. Se separa el éter por decantación y se cubre el aceite con éter de petróleo de bajo punto de ebullición. En estas condiciones el aceite solidifica rápidamente para dar 2,37 g (56,8 % del teórico) del derivado metoyoduro par-duzco. Este metoyoduro no es cristalino y no da un punto de fusión característico. Una muestra para la determinación del punto de fusión fluye en las proximidades de 130°C. Como era de esperar, una solución acuosa de este metoyoduro no da precipitado cuando se trata con ácido clorhídrico diluido o con hidróxido sódico diluido.

Este compuesto también presenta actividad anti-inflamatoria.

EJEMPLO 24

Hidrocloruro de 1,1-difenil-2-[p-(1-metil-2-piperidilacetil)-fenil] etileno.

Una solución de 10,00 g del metoyoduro cuaternario del Ejemplo 7 en 200 ml de dimetilformamida se somete a hidrogenación en un sacudidor Parr en presencia de 1,00 g de catalizador de óxido de platino. La reacción se interrumpe después de la absorción de 3 equivalentes en moles de hidrógeno.



1 -Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se
vierte sobre hielo machacado para dar una base libre semi-
sólida. La fase acuosa que sobrenada se separa por decanta-
ción. El producto se disuelve en 60 ml de acetato de etilo,
5 se lava con agua y después se seca sobre sulfato sódico. La
solución en acetato de etilo se diluye con 1 litro de éter
absoluto y se trata con solución alcohólica de cloruro de hi-
drógeno en exceso para dar hidrocioruro de 1,1-difenil-2-[p-
(1-metil-2-piperidilacetil)-fenil]etileno hemihidrato, 4,62 g
10 (54 % del teórico), p.f. 165-170°C. Se obtiene un producto
más puro por purificación cromatográfica de la base libre re-
generada en una columna de alúmina con éter absoluto. De la
columna sale una pequeña cantidad de impurezas con el frente
de disolvente, seguida del producto deseado. La base libre
15 eluida se trata en éter absoluto con solución alcohólica de
cloruro de hidrógeno en exceso para dar la sal cristalina.
Secando sobre pentóxido de fósforo a 120°C y 0,5 mm de pre-
sión, durante 30 horas, se obtiene el hidrocioruro anhidro,
p.f. 164-168°C.

20

EJEMPLO 25

Succinato ácido de 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-1-[1-metil-2-
piperidil]etil)-fenil]etano monohidrato

25

Una mezcla de 6,14 g (0,016 moles) del 1,1-difenil-2-
[p-(1-hidroxi-1-[2-piperidil]etil)-fenil]etano del Ejemplo 17,
1,91 g (0,064 equivalentes) de p-formaldehído, 2,19 g (0,048
moles) de ácido fórmico (98-100 %) y 12,9 g (0,72 moles) de
agua se calienta a la temperatura de reflujo durante la no-
che. Se enfría la mezcla de reacción y se vierte sobre 125ml
de hidróxido sódico diluido. La base orgánica precipitada se
30 extrae con cloroformo, se lava con agua y se seca sobre sul-

336549



1 -fato sódico. Se evapora el cloroformo dejando un aceite ama-
 rillo pálido que se disuelve en 100 ml de butanona, se filtra
 y se acidula con una solución de 1,88 g (0,016 moles) de áci-
 do succínico en 100 ml de butanona caliente. Por dilución de
 5 la solución en butanona con 2 litros de éter absoluto segui-
 da de refrigeración se obtienen 3,07 g (35,6 % del teórico)
 de succinato ácido de 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-1-[1-metil-
 2-piperidil]etil)-fenil]etano monohidrato, p.f. 74-75°C, des-
 pués de secar sobre pentóxido de fósforo a 55°C y 0,5 mm de
 10 presión durante 27 horas.

EJEMPLO 26

Hidrocloruro de 1,1-difenil-2-[p-(1-metil-2-piperidilhidroxi-
 metil)-fenil]etano

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25, se convier-
 ten 4,20 g (0,011 moles) de 1,1-difenil-2-[p-(2-piperidilhi-
 droximetil)-fenil]etano, producto B del Ejemplo 14, con un
 14,4 % de rendimiento, en hidrocloruro de 1,1-difenil-2-[p-
 (1-metil-2-piperidilhidroximetil)-fenil]etano, p.f. 250-255°C,
 después de recristalización en cloroformo - acetato de etilo.
 20 La sal de hidrocloruro se prepara originalmente en solu-
 ción de acetato de etilo con solución alcohólica de cloruro
 de hidrógeno en exceso. Por recristalización en cloroformo -
 acetato de etilo se recuperan 1,59 g (33 % de la cantidad
 teórica) de la piperidina no alquilada de partida.

EJEMPLO 27

1,1-Difenil-2-[p-(1-metil-2-piperidilhidroximetil)-fenil]eta-
 no y su sal de hidrocloruro

30 Una solución de 2,30 g (0,005 moles) del 1,1-difenil-
 2-[p-(1-metil-2-piperidilhidroximetil)-fenil]etileno del
 Ejemplo 18 en forma de sal de hidrobromuro, p.f. 252-257°C,

336549



1 en 150 ml de etanol absoluto y 100 ml de ácido acético gla-
cial con 1,00 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón
activo se somete a hidrogenación en un sacudidor Parr a una
5 presión inicial de hidrógeno de 45,0 libras/pulgada² (3,16
kg/cm²). Después de 4 horas a 80°C la absorción de hidró-
geno corresponde a un equivalente en moles. No se observa
absorción posterior. El catalizador se separa por filtra-
ción y se reduce el volumen del filtrado a unos 100 ml en
10 baño de vapor, a vacío. A continuación se vierte la solu-
ción sobre hielo machacado que contiene hidróxido amónico en
exceso para precipitar la base orgánica libre. El sólido se
recoge por filtración, se lava con agua y se seca al aire
para dar la base libre, p.f. 72-80°C, en éter de petróleo.
15 La base se disuelve en 70 ml de butanona y se trata con so-
lución alcohólica de cloruro de hidrógeno en exceso. Después
de estar en reposo durante la noche a la temperatura ambien-
te precipitan 1,36 g de hidrocloreuro de 1,1-difenil-2-[p-
(1-metil-2-piperidilhidroximetil)-fenil]etano, p.f. 266,5-
269°C. Esto representa un rendimiento bruto del 65,1 %. La
20 sal de hidrocloreuro pura, p.f. 268,5-271°C, se obtiene por
recristalización en etanol absoluto - acetato de etilo.

EJEMPLO 28

1,1-Difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-2-piperidil]etil)-fe-
nil]etano

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, se hidrogenan
7,60 g (0,019 moles) del 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-
metil-2-piperidil]etil)-fenil]etileno del Ejemplo 21 para
dar 1,25 g (16,4 % del teórico) de 1,1-difenil-2-[p-(1-hi-
droxi-2-[1-metil-2-piperidil]etil)-fenil]etano puro, p.f.
30 108-109°C, por recristalización en acetona.



336549^{7 FEB}

1 Este compuesto también presenta actividad depresora del
colesterol.

EJEMPLO 29

5 1,1-Difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-2-piperidil]etil)-fe-
nil]etano

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, se convierten
7,10 g de 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-2-piperi-
dil]etil)-fenil]etileno del Ejemplo 20 en 5,39 g (75,6 % del
teórico) de 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-2-pipe-
ridil]etil)-fenil]etano, p.f. 118-119°C. Una muestra analí-
tica cristalizada en éter - éter de petróleo funde a 118-
119,5°C.

Este compuesto también presenta actividad depresora del
colesterol y anti-inflamatoria.

15

EJEMPLO 30

Hidrocloreuro de 1,1-difenil-2-[p-(1-metil-3-piperidilhidro-
ximetil)-fenil]etileno

20 Siguiendo el método del Ejemplo 18, se alquilan 4,6 g
(0,011 moles) del hidrocloreuro de 1,1-difenil-2-[p-(3-pipe-
ridilhidroximetil)-fenil]etileno del Ejemplo 13 para formar
1,1-difenil-2-[p-(1-metil-3-piperidilhidroximetil)-fenil]eti-
leno. La base libre se extrae con éter a partir de la mez-
cla de reacción basificada más agua de hielo. Por evapora-
ción del éter se forma la base libre como un aceite que se
25 disuelve en butanona y se trata con solución alcohólica de
cloruro de hidrógeno en exceso para dar 2,40 g del hidroclo-
ruro deseado, p.f. 207-211°C. Una muestra analítica funde a
217,5-220°C (a partir de butanona).

30



336549

EJEMPLO 31

1,1-Difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[2-piridil]etil)-fenil]etileno
y su sal de hidrocioruro

Una solución de 5,00 g del 1,1-difenil-2-[p-(2-piridil-acetil)-fenil]etileno del Ejemplo 2 en 1,5 litros de éter - metanol 2:1 más 10 ml de hidróxido sódico al 10 % se trata con 2,00 g de borohidruro sódico. La solución de reacción se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 5 horas y después se vierte sobre 1,5 litros de hielo machacado. Se separa la capa orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora para dar un aceite amarillo que cristaliza fácilmente en metanol con un rendimiento del 82 % (3,75 g). La base libre cristalina, 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[2-piridil]etil)-fenil]etileno, p.f. 119-121°C, da una sal de hidrocioruro, p.f. 183-185°C, a partir de la solución en éter absoluto tratada con solución alcohólica de cloruro de hidrógeno.

Este compuesto también presenta actividad depresora del colesterol y anti-inflamatoria.

EJEMPLO 32

1,1-Difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-tetrahidro-2-piridil]etil)-fenil]etileno

Una solución de 1,72 g del enolato cuaternario del Ejemplo 7 en 600 ml de diglima más 10 ml de hidróxido sódico al 10 % se trata con 2,00 g de borohidruro sódico y se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente. La solución de reacción se vierte sobre 1,7 litros de hielo machacado. El producto se extrae con éter, se lava a fondo con agua, se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se evapora hasta casi sequedad y se deja cristalizar a la



1 - temperatura ambiente. Los cristales, 0,62 g de agregados de prismas de color amarillo claro, están formados por el 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-tetrahidro-2-piridil]etil)-fenil]etileno deseado, p.f. 127-131°C.

5

EJEMPLO 33

1,1-Di-p-clorofenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-2-piperidil]etil)-fenil]etileno y su sal de citrato di-hidr6geno

10

Siguiendo el m6todo del Ejemplo 25, se convierten 3,2 g del dicloro-alcohol del Ejemplo 12 en 3,3 g de 1,1-di-p-clorofenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-2-piperidil]etil)-fenil]etileno, que se aisla en forma de su sal de citrato dihidr6geno, p.f. 78°C.

EJEMPLO 34

15

1,1-Difenil-2-[p-(1-hidroxi-1-metil-2-[1-metil-2-piperidil]etil)-fenil]etileno y su sal de citrato di-hidr6geno

20

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, se convierten 3,88 g de la cetona del Ejemplo 8 en 3,36 g de 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-1-metil-2-[2-piperidil]etil)-fenil]etileno, que sin purificar se convierte por el procedimiento del Ejemplo 25 en 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-1-metil-2-[1-metil-2-piperidil]etil)-fenil]etileno. El compuesto se aisla convenientemente en forma de citrato dihidr6geno sesquihidrato. Despu6s de seca, la sal anhidra tiene un punto de fusi6n indefinido alrededor de 110°C.

25

EJEMPLO 35

Citrato de 1,1-difenil-2-[p-(1-metil-3-piperidilacetil)-fenil]etileno dihidr6geno

30

Se prepara una soluci6n de cloruro de 1-metil-3-piperidilmetilmagnesio en tetrahidrofurano a6adiendo gota a gota 7,38 g (0,05 moles) de 3-clorometil-1-metilpiperidina en

336549



1 -25 ml de tetrahidrofurano seco sobre una mezcla vigorosamente
te agitada de 1,2 g (0,05 moles) de torneaduras de magnesio,
unas gotas de bromuro de etilo y alrededor de 1 g de hidruro
5 cálcico en 50 ml de tetrahidrofurano. Una vez completada la
adición, la mezcla se agita vigorosamente a reflujo durante
3 horas.

El 1,1-difenil-2-p-formilfeniletieno (p.f. 96,5-98,5°C)
se prepara por reducción de Stephen de 1,1-difenil-2-p-ciano-
feniletieno con cloruro estannoso en la forma habitual.

10 La solución de Grignard anterior se añade gota a gota,
con vigorosa agitación, sobre una solución de 13,00 g (0,046
moles) de 1,1-difenil-2-p-formilfeniletieno en 50 ml de te-
trahidrofurano seco. Una vez completada la adición, la mez-
cla se calienta a reflujo con agitación durante 1 hora y des-
15 pués se deja en reposo durante la noche a la temperatura am-
biente. El tetrahidrofurano se evapora a vacío. Se añaden
200 ml de éter sobre el residuo seguidos de 150 ml de solu-
ción saturada de cloruro amónico. Se separa la capa etérea,
se lava a fondo con agua y se seca sobre sulfato sódico. Por
20 adición de solución alcohólica de cloruro de hidrógeno en
exceso se provoca la precipitación de una sal de hidrocioruro
oleosa. El aceite se vuelve a convertir en la base libre con
hidróxido sódico diluido y se pasa a través de una columna de
alúmina eluyendo con benceno - éter. La base libre cromato-
25 grafiada se trata en solución de butanona con ácido cítrico
en exceso, también en butanona, para dar 5,27 g de citrato
de 1,1-difenil-2-[p-(1-metil-3-piperidilacetil-fenil)]etile-
no dihidrógeno (p.f. 142-148°C, después de una recristaliza-
ción en butanona).

30 Este compuesto también presenta actividad depresora del



336549

1 -colesterol, anticoagulante de la sangre y anti-inflamatoria-

EJEMPLO 36

Maleato ácido de 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-2-
piperidil]etil)-fenil]-2-etanol

5 Una solución de 5,94 g (0,015 moles) del 1,1-difenil-2-
[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-2-piperidil]etil)-fenil] etileno del
Ejemplo 21 en 50 ml de diglima se hace reaccionar con dibora
no a la temperatura ambiente, durante 18 horas. El diborano
se genera in situ añadiendo 1,54 g de borohidruro sódico
10 (0,041 moles) seguido de enfriamiento en un baño de hielo y
de la adición gota a gota de 3,67 g (0,054 moles) de trifluo-
ruro de boro (en forma de eterato de trifluoruro de boro, al
47 %). La mezcla de reacción se agita durante la adición del
eterato de trifluoruro de boro y durante otras 2 horas más
15 mientras la mezcla se calienta hasta la temperatura ambiente.

Después del periodo de reacción a la temperatura ambien-
te, se añaden con agitación 10 ml de agua, 20 ml de hidróxi-
do sódico 3 N y 20 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %. La
reacción resultante se deja proseguir durante 15 minutos.
20 Ocasionalmente se aplica calor y cuando es necesario se uti-
liza agua fría para impedir que la reacción sea demasiado in-
tensa. A continuación se añaden 70 ml más de hidróxido sódico
3 N y la mezcla de reacción se agita durante 3 horas. Se di-
luye la mezcla de reacción con más agua y se extrae con éter.
25 El extracto etéreo se lava a fondo con agua y se evapora pa-
ra dar 1,13 g de la base libre, un aceite de color ambarino
pálido. La hidrólisis oxidante se repite en este punto si una
pequeña cantidad del aceite llevado a ebullición en un tubo
de ensayo con metanol y algunas gotas de ácido sulfúrico for-
30 ma borato de metilo. El borato de metilo arde con llama verde



336549

7 FEB

1 -y se detecta quemando los vapores situados encima del meta-
nol hirviendo. Si este ensayo es negativo, la base libre oleo-
sa se disuelve en butanona templada y se añade sobre una so-
lución en éter de ácido maleico en exceso para dar maleato
5 ácido de 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-2-piperidil]
etil)-fenil]-2-etanol, que después de secado en un desecador
de vacío sobre pentóxido de fósforo funde a unos 55°C.

EJEMPLO 37

10 1,1-Difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-3-piperidil]etil)-fe-
nil]etileno

15 Siguiendo el procedimiento de reducción con borohidru-
ro sódico del Ejemplo 12, se convierte la cetona del Ejem-
plo 35 en 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[1-metil-3-piperidil]
etil)-fenil]etileno. El compuesto se aísla como sal de ma-
leato ácido, monohidrato, p.f. 71-74°C.

EJEMPLO 38

20 Dos 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-2-[2-piperidil]etil)-fenil]
etilenos estereo-isómeros y sus sales de hidro-
cloruro

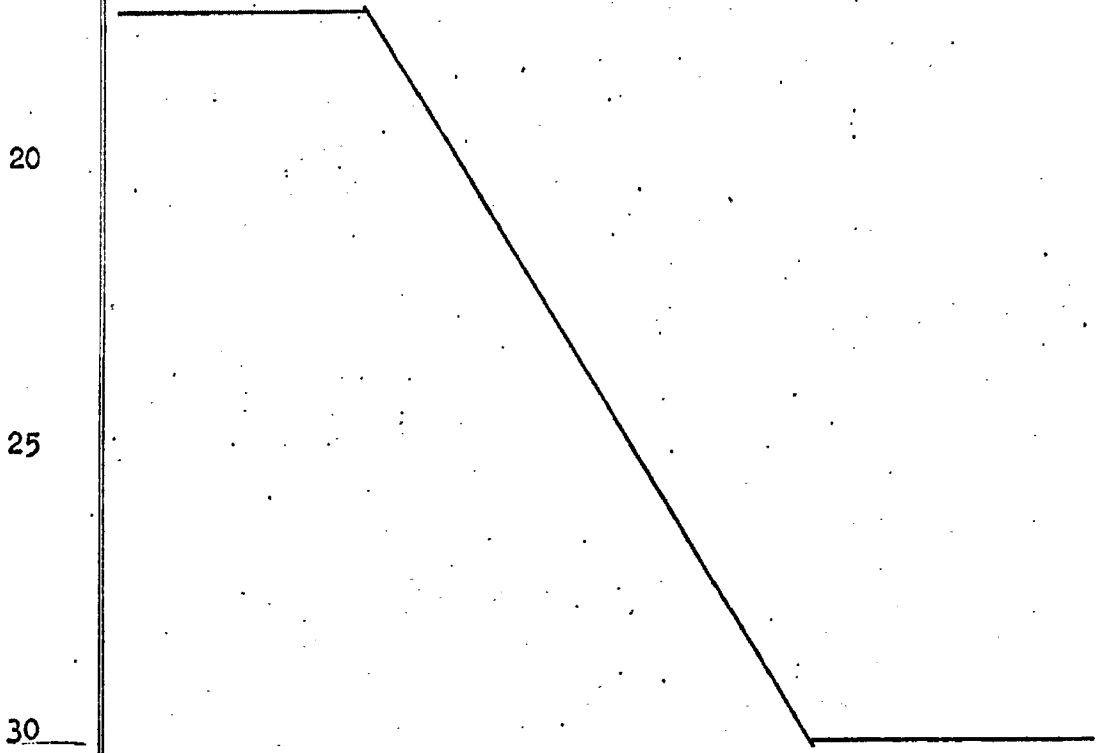
25 Una solución de 75,90 g de 1,1-difenil-2-[p-(1-hidroxi-
2-[2-piridil]etil)-fenil]etileno del Ejemplo 31 en 600 ml de
dimetilformamida se trata con 30 ml de una solución al 25 %
de cloruro de hidrógeno en etanol y se somete a hidrogena-
ción en un sacudidor Parr en presencia de 4,50 g de cataliza-
dor de óxido de platino. La presión de hidrógeno inicial se
encuentra generalmente comprendida entre 40 y 55 libras/pul-
gada² (2,81-3,87 kg/cm²). La reducción se interrumpe después
de la absorción de 3 equivalentes en moles de hidrógeno. La
base libre cruda se aísla de la forma habitual. El rendi-
30 miento total de base libre cruda se disuelve en 1230 ml de

336549



1 acetato de etilo y se trata con 39 ml de solución alcohólica
de cloruro de hidrógeno. Por cristalización a la temperatura
ambiente se obtienen 75,66 g de sal de hidrocioruro, p.f.
193,5-194°C. La separación del producto en sus dos componen-
5 tes diestereoisómeros se realiza por recristalización en una
mezcla 1:5:10 de metanol - acetato de etilo - cloroformo. La
solución se lleva a ebullición y se deja evaporar hasta que
comienza la cristalización. La primera masa cristalina resul-
ta ser el hidrocioruro de producto A del Ejemplo 10, 58,50 g,
10 p.f. 210-210,5°C. Los cristales subsiguientes, obtenidos por
nueva evaporación de los líquidos madres, resultan ser el hi-
drocloruro de producto B del Ejemplo 10, 18,13 g, p.f. 211-
212°C. Las correspondientes bases libres obtenidas aquí son:
producto A, p.f. 114-116°C y producto B, p.f. 122-123,5°C.

15 En resumen, la Patente de Invención que se solicita,
recaerá sobre las siguientes:

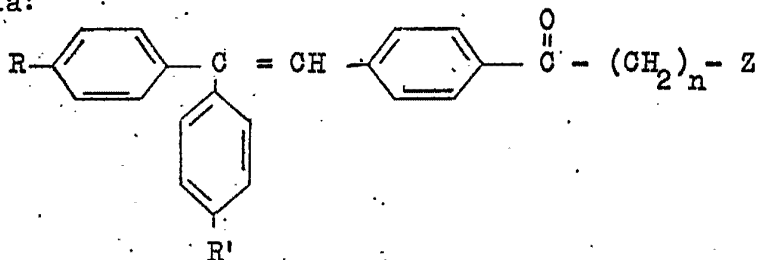


336549

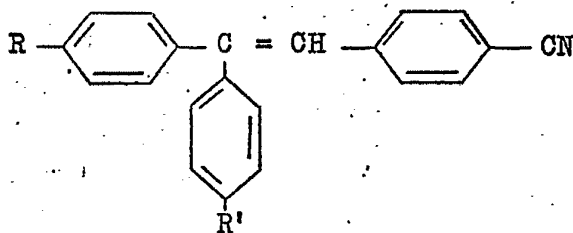


REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de compuestos de la serie trifeniletanos, trifeniletilenos y trifeniletanoles de fórmula:

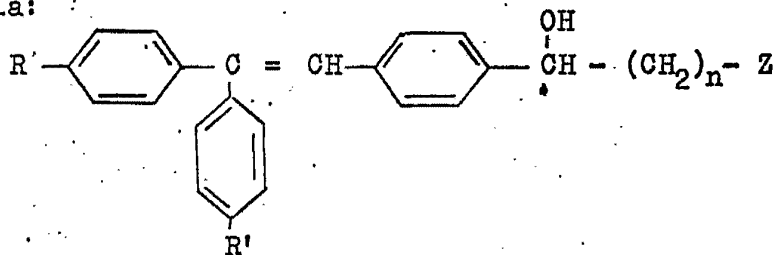


donde R y R' son cada uno de ellos hidrógeno, cloro o metoxi, n es cero o uno y Z es C-piridilo, que consiste en mezclar piridil-litio o picolil-litio con un compuesto de fórmula:



donde R y R' son los definidos anteriormente, en un disolvente inerte a una temperatura comprendida entre -60° y +80°C e hidrolizar la imina resultante mezclándola con una solución diluída de ácido mineral a 25-100°C.

2. Un procedimiento de preparación de compuestos de la serie trifeniletanos, trifeniletilenos y trifeniletanoles de fórmula:

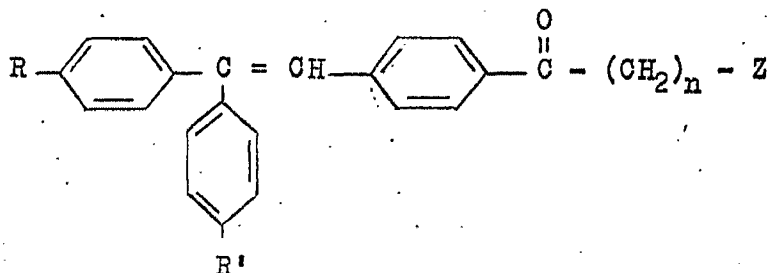


336549 -7 FEB



1 donde R y R' son cada uno de ellos hidrógeno, cloro o metoxi,
 n es cero o uno y Z es C-piridilo, que consiste en mezclar
 un hidruro complejo de metal con una solución acuosa o alco-
 hólica de un compuesto de fórmula:

5

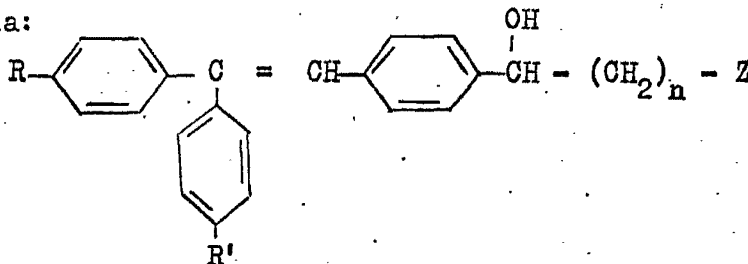


10

donde R, R', n y Z son los definidos anteriormente.

3. Un procedimiento de preparación de compuestos de
 la serie trifeniletanos, trifeniletilenos y trifeniletanoles
 de fórmula:

15



20

donde R y R' son cada uno de ellos hidrógeno, cloro o metoxi,
 n es cero o uno y Z es C-piperidilo, que consiste en someter
 un compuesto de la fórmula anterior donde Z es C-piridilo a
 hidrogenación, a una presión inicial de hidrógeno de 25 a
 125 libras/pulgada² (1,76 a 8,79 kg/cm²), en un disolvente
 polar acidulado en presencia de catalizador de óxido de pla-
 tino.

25

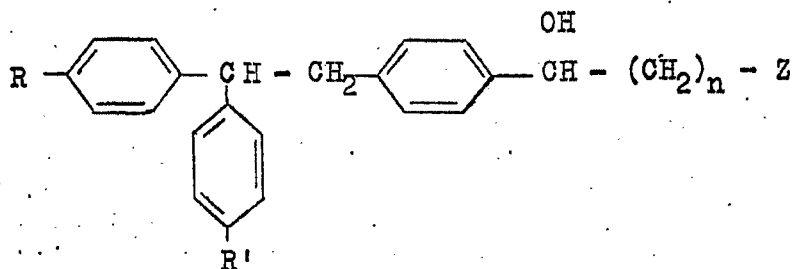
4. Un procedimiento de preparación de compuestos de
 la serie trifeniletanos, trifeniletilenos y trifeniletanoles
 de fórmula:

30

336549



1

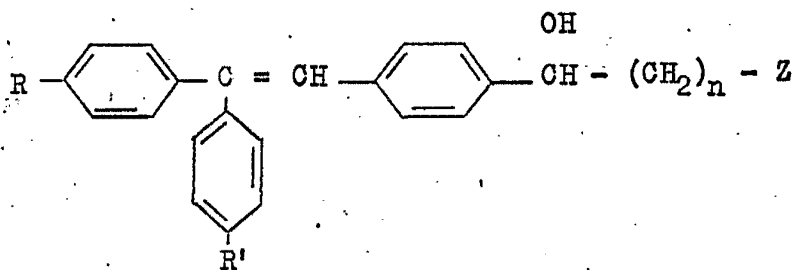


5

10

donde R y R' son cada uno de ellos hidrógeno, cloro o metoxi, n. es cero o uno y Z es C-piperidilo o N-alquilo inferior-C-piperidilo, que consiste en hidrogenar, a una presión inicial de hidrógeno de 25 a 125 libras/pulgada² (1,76 a 8,79 kg/cm²) en un disolvente polar en medio ácido o neutro y en presencia de un catalizador de paladio en carbón activo, un compuesto de fórmula:

15

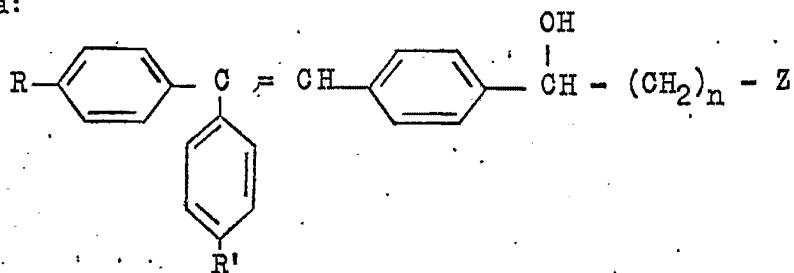


20

donde R, R' n y Z son los definidos anteriormente.

5. Un procedimiento de preparación de compuestos de la serie trifeniletanos, trifeniletilenos y trifeniletanoles de fórmula:

25



30

336549



1

-donde R y R' son cada uno de ellos hidrógeno, cloro o metoxi-
n es cero o uno y Z es N-metil-C-piperidilo, que consiste en
calentar a reflujo en un medio acuoso un compuesto de la fó-
mula anterior, donde R, R' y n son los definidos anteriormen-
te y Z es C-piperidilo, con formaldehido y ácido fórmico.

5

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN -
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS DE LA SERIE TRI-
FENILETANOS, TRIFENILETILENOS Y TRIFENILETANOLES".

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente Memoria descriptiva que consta de cuarenta y cinco pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 7 de Febrero 1.967

BERNARDO UNGRIA

D.P.

15

20

25

30