

374837

RAN 4070/35

P A T E N T E
D E

I N V E N C I O N

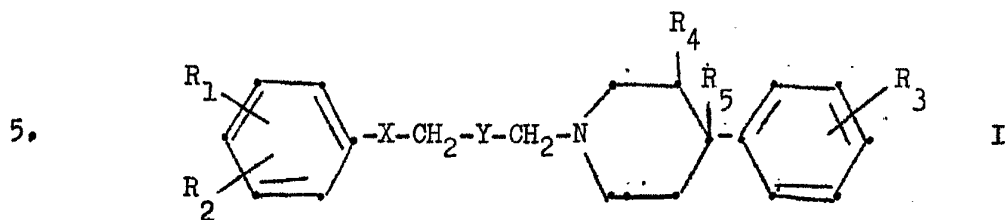
SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

por. "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ETERES AROMATICOS", a favor de la firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a éteres aromáticos de la fórmula



en la que R_1 es hidrógeno, amino, mono-(alquilò

POOR
QUALITY

374837

= 2 =



- inferior)-amino, alcancilamido inferior, aroilamido, N-(alquilo inferior)-alcancilamido inferior, alquilsulfonilamido, carbamoilo o uróido; R_2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior; R_3 es halógeno; R_4 es hidrógeno; R_5 es hidrógeno o hidroxilo; R_4 , junto con R_5 , es un enlace de carbono a carbono; X es oxi o tio; e Y es metilenc, hidroximetileno, alcanciloxilo inferior-metileno, alquilsulfoniloxilo inferior-metileno, arilsulfoniloxilo-metileno o carbonilo, y a sus sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente.

- En la forma como aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" denota alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, con cadena lineal o ramificada; por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, butilo, pentilo, etc. La expresión "alcoxilo inferior" denota grupos de alquilo inferior-éter en los que el alquilo inferior es tal como se ha descrito antes; por ejemplo, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, etc. La expresión "halógeno" denota cloro, bromo, flúor y yodo. De los átomos de halógeno, se prefieren el flúor y el cloro.

- El grupo amínico puede estar substituido por alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, como, por ejemplo,



plo, metil-, etil-, propil-, butil- o pentil-amino, etc. La expresión "alcanoilo inferior" denota un radical de un ácido carboxílico de 1 a 6 átomos de carbono; por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, etc.; se prefiere el acetilo. La expresión

5. La expresión "aroilo" denota un radical de un ácido carboxílico aromático substituido por halógeno y con 11 átomos de carbono a lo sumo; por ejemplo, p-clorobenzoilo, etc. Los radicales alquilsulfonílicos inferiores se derivan de ácido sulfúrico substituido por alquilo inferior; por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.; se prefiere el metisulfonilo.
10. La expresión "arilo" denota fenilo o fenilo que lleva un alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; de éstos se prefiere a p-tolilo.

El grupo carbamoílico puede estar monosubstituido o disubstituido por alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono o monosubstituido por fenilo o por fenilo halo-substituido; como, por ejemplo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-isobutilcarbamoilo, N-tercibutilcarbamoilo, N-fenilcarbamoilo, etc.

20. El grupo uréidico puede también estar substituido por alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono; por ejemplo, puede ser metiluréido, isopropiluréido, etc.

Ejemplos representativos de los compuestos de la fórmula I son:

25. la p- $\left[3-[4-(p\text{-fluoro-fenil})-3,6\text{-dihidro-}1(2H)\text{-piridil}]-2\text{-hidroxi-propoxi}\right]$ -anilina racémica,

374837

= 4 =



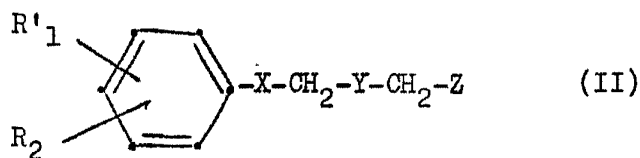
- la o- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-
-2-hidroxi-propoxi γ -N-metilanilina racémica;
- la 4'- β -[4-(p-cloro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-
-hidroxi-propoxi γ -acetanilida racémica;
5. la 4'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-
-2-hidroxi-propoxi γ -acetanilida racémica;
- la 4'- β -[β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-
-2-hidroxi-propil γ -tio]-acetanilida racémica;
10. la 4'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-
-2-hidroxi-propoxi γ -propianilida racémica;
- la 4'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-
-2-hidroxi-propoxi γ -isobutiranilida racémica;
- la 4'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-
-2-hidroxi-propoxi]-metansulfonilida racémica;
15. la 4'- β -[β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-
-2-hidroxi-propil γ -tio]-metansulfonilida racémica;
- la 2'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-
-2-hidroxi-propoxi γ -N-metil-acetanilida racémica;
20. la o- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-
-2-hidroxi-propoxi γ -benzamida racémica;



- la p-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-fenil]-urea racémica;
- la 4'-3-[4-(p-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidino]-2-hidroxi-propoxi]-acetanilida racémica;
5. la 4'-3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-acetoxi-propoxi]-propionanilida racémica;
- la 4'-3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-propoxi]-acetanilida;
- la 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-propil]-tio]-metansulfonanilida;
10. el p-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propil]-tio]-anisol racémico, etc.

El procedimiento de este invento se caracteriza por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula

15.



374837

= 6 =



en la que

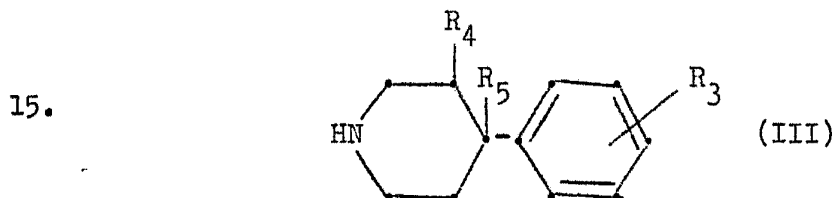
R_2 , X e Y tienen el significado que se les ha atribuído antes,

5. R_1 es hidrógeno, nitro, alcanoilamido inferior, N-(alquilo inferior)-alcanoilamido inferior, aroilamido, carbamoilo o ureído; y

Z es halógeno, alquilsulfoniloxilo inferior, arilsulfoniloxilo o, cuando se le toma junto con Y y el grupo metilénico terminal, es

10.
$$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2\text{O} \\ \boxed{\quad\quad} \end{array}$$

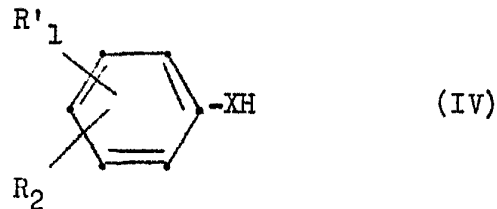
con un compuesto de la fórmula



en la que

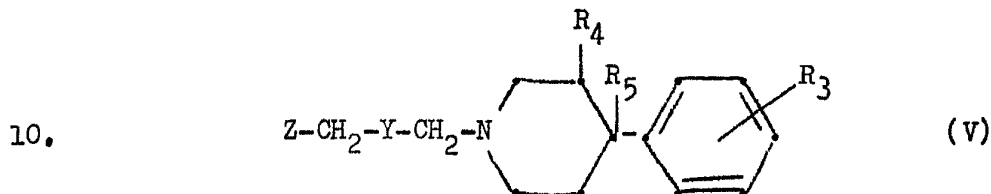
R_3 , R_4 y R_5 tienen el mismo significado que antes; o bien,

por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula



5. en la que

R'_1 , R_2 y X tienen el mismo significado que antes, con un compuesto de la fórmula



en la que

15. R_3 , R_4 , R_5 , X y Z tienen el mismo significado que antes, y, en el producto obtenido reducirse un grupo nitro, hidrogenarse, si se quiere, un radical 3-6-dihidro-1(2H)-piridínico, saponificarse, si se quiere, un grupo acilamínico, acilarse o alquilarse, si se quiere, un grupo amínico, reducirse, si se quiere, un grupo carbonílico a grupo hidroximetilénico o metilénico, esterificarse, si se quiere, un
- 20.

374837

= 8 =



un grupo hidroximetilénico y convertirse el compuesto de la fórmula I obtenido, si se quiere, en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

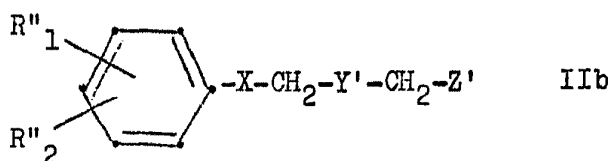
- Los compuestos de partida de la fórmula II constituyen en parte compuestos nuevos. Pueden prepararse compuestos epoxídicos, halogenados, alquilsulfoniloxílicos o arilsulfoniloxílicos de la fórmula II por alquilación de los respectivos fenolatos con los correspondientes derivados de propano. La 4'-(2,3-epoxipropoxi)-propionanilida, por ejemplo, es un compuesto nuevo, que puede prepararse, verbigracia, haciendo actuar sobre p-hidroxi-propionanilida, exceso de epihalogenhidrina, en presencia de un exceso de lejía alcalina (en particular, lejía de sosa cáustica) acuosa y, de preferencia, a la temperatura ambiente.
5. La respectiva 4'-[2 -hidroxi-3-halo-propoxil]-propionanilida puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar con el epóxido mencionado antes una sal de adición de ácido de una base terciaria (por ejemplo, clorhidrato de piridina o clorhidrato de trietilamina) en un disolvente
10. protónico (por ejemplo, en un alcohol inferior, como el metanol), de preferencia en un intervalo de temperatura desde la temperatura del ambiente hasta el punto de ebullición de la mezcla reaccional. La respectiva 4'-[2-hidroxi-3-
15. -tosiloxi-propoxil]-propionanilida puede prepararse, tal como se ha descrito antes, a partir del epóxido y de ácido
- 20.
- 25.



p-toluensulfónico. Los otros compuestos de la fórmula II pueden prepararse manera análoga.

Los nuevos compuestos se caracterizan por la fórmula

5.



10.

donde R''_1 es alcanoilamido inferior de 3 a 7 átomos de carbono, carbamoilo o ureído; R''_2 es hidrógeno o halógeno; X es oxi o tio; Y' es metileno o hidroximetileno; y Z' es halógeno o, tomado junto con Y' y el grupo metilénico terminal, es $-\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}$.

15.

Los reactivos de la fórmula III, la p-fluorofenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina y similares, por ejemplo, son compuestos de conocimiento común o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos.

20.

La reacción de los compuestos de la fórmula II con los compuestos de la fórmula III para formar los compuestos de la fórmula I se efectúa, por ejemplo, aminando un compuesto epoxídico, halogenado, alquilsulfoniloxílico o

374837

= 10 =



arilsulfoniloxílico de la fórmula II con una 4-fenil-tetrahi-
dropiridina de la fórmula III.

Esta reacción se efectúa ventajosamente haciendo
reaccionar el epóxido respectivo de un compuesto de la

5. fórmula II con el compuesto de la fórmula III en un disol-
vente orgánico polar (por ejemplo, en un alcohol inferior,
como el metanol y similares, o en un éter cíclico, como el
dioxano), a temperatura en el intervalo desde la temperatura
ambiente más o menos hasta el punto de ebullición de la mez-
cla reaccional; o haciendo reaccionar el respectivo compues-
to halogenado o tosiloiloxílico de la fórmula II con un com-
puesto de la fórmula III en presencia de carbonato potás-
sico o sódico, en un alcohol inferior (como etanol o isopro-
panol) o en dimetilformamida o tetrahidrofurano y a tempera-
tura en el intervalo desde más o menos la temperatura ambien-
te hasta el punto de ebullición de la mezcla reaccional.
- 10.
- 15.

Los compuestos de partida de la fórmula IV (por
ejemplo, la p-hidroxi-propionanilida) son compuestos de cono-
cimiento común o pueden prepararse de acuerdo con procedi-
mientos conocidos.

20.

Los reactivos de la fórmula V son compuestos cono-
cidos.

Si se hace actuar un agente aceptor de ácido
(por ejemplo, una solución acuosa o alcohólica de hidróxido
de metal alcalino; en particular, una solución acuosa de

25.



hidróxido potásico o una solución etanólica de hidróxido potásico) sobre un compuesto halohidrínico, de preferencia a la temperatura ambiente, se obtiene un epóxido respectivo de la fórmula V.

5. El respectivo compuesto tosiloalílico de la fórmula V puede prepararse por reacción con ácido p-toluen-sulfónico del epóxido obtenido. Los otros compuestos de la fórmula V pueden prepararse de manera análoga.

10. La reacción de los compuestos de la fórmula IV con compuestos halogenados o tosiloalílicos de la fórmula V se efectúa con ventaja haciendo reaccionar entre sí ambos componentes de reacción en presencia de un alcanolato alcalino, a ser posible a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional.

15. Si se emplea el epóxido de un compuesto de la fórmula V, la reacción con un compuesto de la fórmula IV se efectúa preferentemente en presencia de una cantidad catalítica de una base orgánica o inorgánica (por ejemplo, piridina o hidróxido potásico) en un disolvente polar (de preferencia; en un alcohol inferior, como el etanol, o un éter cíclico, como el dioxano), a ser posible a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional.
- 20.

- Los compuestos de la fórmula I resultantes con un radical 3,6-dihidro-1(2H)-piridílico pueden ser hidrogenados. Para ello, el compuesto piridílico, en presencia de un catalizador de metal noble y de preferencia en un disolvente orgánico
- 25.

374837

= 12 =



(por ejemplo, un alcohol, como metanol o etanol), se transforma en el respectivo compuesto piperidínico. La hidrogenación puede efectuarse con presión normal o con presión alta, a la temperatura ambiente o en un intervalo de temperatura entre la del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

5.

Los compuestos resultantes que contienen un grupo nitro se reducen de manera ya conocida, de conveniencia por vía química ó catalítica (por ejemplo, con ayuda de estaño/ácido clorhídrico o con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble). La hidrogenación se realiza preferentemente en un alcohol (en particular, etanol), en presencia de carbón paladiado, como catalizador, y con presión normal y a la temperatura ambiente.

10.

Los compuestos de la fórmula I resultantes en los que R_1 representa un grupo acilamídico pueden saponificarse de manera ya conocida con agentes ácidos o alcalinos (por ejemplo, con álcali acuoso o ácido acuoso, diluidos). La saponificación se realiza ventajosamente con ácido clorhídrico acuoso al 20%, a temperatura alta (en particular, a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional).

15.

20.

Los compuestos de la fórmula I en los que R_1 es un grupo amínico pueden N-acilarse de manera ya conocida; por ejemplo, mediante tratamiento con un haluro de ácido o



- un anhídrido de ácido. La acilación, cuando se utilizan haluros de alcanóilo, de aroílo o de alquilsulfonilo, se realiza convenientemente en presencia de una base (por ejemplo, en presencia de piridina o trietilamina), en frío (de preferencia, a temperatura de 0° aproximadamente hasta 5° C aproximadamente). Cuando se utilizan anhídridos de alcanóilo o de aroílo, se la puede realizar en presencia de un disolvente protónico (por ejemplo, un alcohol inferior, como el metanol o el etanol), lo mismo que en presencia de ácido acético diluido, en particular a la temperatura ambiente.
- 5.
- 10.

- Los compuestos de la fórmula I en los que R_1 es un grupo amínico o acilamínico puede N-alquilarse de manera ya conocida; por ejemplo, valiéndose de haluros de alquilo. Para ello, el compuesto respectivo se hace reaccionar, de conveniencia inmediatamente, con el haluro de alquilo en presencia de hidruro sódico y en un intervalo de temperatura entre 0° y la temperatura del ambiente.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula I en los que R_1 es un grupo amínico pueden metilarse con ayuda de formaldehído/ácido fórmico. Más particularmente se disuelve la amina en ácido fórmico al 90% y se trata la solución con formaldehído al 40%. Es conveniente que antes de la elaboración final, y después de remitir el desprendimiento de anhídrido carbónico, se caliente todavía por más tiempo
- 20.
- 25.

374837

= 14 =



la mezcla reaccional en el baño de vapor.

- Los compuestos de la fórmula I en los que Y es un grupo carbonílico pueden reducirse de manera ya conocida (por ejemplo, mediante tratamiento con un hidruro metálico complejo, en particular con un hidruro de boro complejo) a compuestos de la fórmula I en los que Y significa un grupo hidroximetilénico. La reducción se efectúa convenientemente valiéndose de un borohidruro de metal alcalino (en particular, borohidruro sódico) en un alcohol inferior (como el etanol) y en un intervalo de temperatura entre la del ambiente más o menos y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.
- 5.
- 10.

- El grupo carbonílico puede también reducirse a grupo metilénico de manera ya conocida; por ejemplo, según Clemmensen, con zinc amalgamado y ácido clorhídrico.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula I en los que Y es un grupo hidroximetilénico pueden acilarse de manera conocida; por ejemplo, por reacción con un haluro de alcanoilo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo, de conveniencia en presencia de una base (como la piridina o la trietilamina), o por reacción con un anhídrido respectivo (por ejemplo, con anhídrido acético). La acilación puede efectuarse a temperatura en el intervalo entre la temperatura ambiente más o menos y el punto de ebullición de la mezcla reaccional, y también en presencia de disolventes polares apróticos
- 20.
- 25.



(como sulfóxido de dimetilo). Un grupo amínico que esté presente se acilará también en estas condiciones.

- Los compuestos de la fórmula I en los que Y es hidroximetileno y/o R_5 es un grupo hidroxilo se obtienen en forma de racematos. Estos pueden ser separados de manera conocida (por ejemplo, valiéndose de ácidos ópticamente activos, como el ácido tartárico) en los antípodas ópticos. La separación de los antípodas puede efectuarse también en los compuestos intermediarios cuando R_1 es nitro.

10. Los compuestos de la fórmula I forman sales de adición de ácido con los ácidos inorgánicos y los ácidos orgánicos. Ejemplos de estas sales son: las sales con ácidos halohídricos (en particular, con ácido clorhídrico o bromhídrico), las sales con ácidos minerales (por ejemplo, con ácido sulfúrico) o también las sales con ácidos orgánicos (por ejemplo, con ácido benzoico, ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico o ácido láctico).

- Los éteres aromáticos de la fórmula I preparados según este invento tienen actividad antiflogística, anti-alérgica, antitusiva y analgésica y son útiles como agentes antiflogísticos, antialérgicos, antitusivos y analgésicos. Los compuestos de la fórmula I en los que R_1 es acilamino, R_2 es hidrógeno, R_3 es flúor o cloro, X es oxígeno o tio y Y es hidroximetileno son los preferidos. Particularmente intensa es la actividad de la 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-

25.

374837

= 16 =



-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi-7-isobutiranilida racémica.

La toxicidad de este compuesto es baja. Para las ratas, la dosis letal (DL_{50}) es de 750 mg/kg en administración oral. La acción antiinflamatoria se ha demostrado

5. en las ratas con dosis de 10 mg/kg per os.

En consecuencia, los éteres aromáticos de la fórmula I pueden usarse, por ejemplo, para combatir las enfermedades reumáticas. Para tales usos, pueden administrarse en dosis divididas hasta unos 100 mg por día de los

10. compuestos de la fórmula I, en los que es ejemplo la 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi-7-isobutiranilida racémica.

La actividad antitusiva, analgésica y antialérgica puede demostrarse también en los animales con los procedi-

15. mientos corrientes. La 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi-7-isobutiranilida racémica, cuando se administra por vía oral a cobayos a la dosis de 10 mg/kg, muestra actividad antitusiva.

20. La 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi-7-propionanilida racémica, cuando se administra por vía oral a las ratas a la dosis de 30 mg/kg, muestra actividad analgésica.

25. La 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-propoxi-7-acetanilida, cuando se administra por vía oral a cobayos a la dosis de 3 mg/kg, muestra actividad antialérgica.

374837

= 17 =



- Los compuestos de la fórmula I puede usarse en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos, o sus sales, en mezcla con un vehículo inerte, orgánico o inorgánico, farmacéuticamente aceptable y apto
5. para aplicación enteral o parenteral, como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, aceites vegetales, polialquilenglicoles, etcétera. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (de soluciones, suspensiones o emulsiones).
 10. Los preparados pueden estar esterilizados y/o contener materias coadyuvantes, como agentes de conservación, de estabilización, humectantes o emulgentes o sales para variar la presión osmótica. Asimismo pueden contener, complementariamente,
 15. otras materias de actividad terapéutica.

374837

-18 -



EJEMPLO 1

Preparación de 2'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-
1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-7-acetanilida racémica.

- Se calientan durante una hora en condiciones de
5. reflujo 4,1 g de 2'-(2,3-epoxi-propoxi)-acetanilida y 3,8 g de 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en 30 cc de etanol. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y la 2'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-pi-
10. ridil]-2-hidroxi-propoxi]-7-acetanilida racémica, oleosa, que queda se disuelve en acetato de etilo y se trata con ácido clorhídrico alcohólico hasta reacción de acidez congo. La sal clorhidrato de la 2'-[3-[4-(p-fluorofenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-7-acetanilida
15. racémica funde a 237-238°C después de recristalización en etanol.

De manera análoga se obtienen:

- Por reacción de 4'-(2,3-epoxi-propoxi)-acetanilida y 4-(p-cloro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
20. la 4'-[3-[4-(p-cloro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-7-acetanilida racémica, de punto de fusión 185-186°C (en etanol).
- Por reacción de 2'-(2,3-epoxi-propoxi)-acetanilida y
- 4-(p-cloro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
25. el clorhidrato de 2'-[3-[4-(p-cloro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-7-acetanilida racémica, de punto de fusión 136-137°C, con descomposición (en metanol/acetato de etilo).



- Por reacción de 2'-(2,3-epoxi-propoxi)-acetanilida y 4-(p-fluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidina, el clorhidrato de 2'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidino]-2-hidroxi-propoxi]-acetanilida racémica, de punto de fusión 219-220°C (en etanol/éter).
- 5.
- Por reacción de 2'-(2,3-epoxi-propoxi)-acetanilida y 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, el clorhidrato de 2'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-acetanilida racémica, de punto de fusión 201-202°C (en etanol/acetato de etilo).
- 10.
- Por reacción de 2'-(2,3-epoxi-propoxi)-acetanilida y 4-(p-fluoro-fenil)-piperidina, el clorhidrato de 2'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-piperidino]-hidroxi-propoxi]-acetanilida racémica, de punto de fusión 133-135°C (en etanol/acetato de etilo).
- 15.
- Por reacción de 5'-cloro-2'-(2,3-epoxi-propoxi)-acetanilida y 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, el clorhidrato de 5'-cloro-2'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-acetanilida racémica, de punto de fusión 175-178°C (en metanol/acetato de etilo).
- 20.
- 25.

374837



- 20 -

La 5'-cloro-2'-(2,3-epoxi-propoxi)-acetanilida que aquí se ha utilizado puede prepararse así:

- Se introducen 37,1 g de 4-cloro-2-acetamino-fenol en una solución de 9,6 g de hidróxido sódico en 200 cc de agua y, después de añadir 92,5 g de epiclorhidrina, se agita con intensidad durante 20 horas a la temperatura ambiente. El precipitado que se forma, después de lavado con agua, se recristaliza en éster etílico de ácido acético/éter de petróleo. La 5'-cloro-2'-(2,3-epoxi-propoxi)-acetanilida resultante funde a 87-88°C.
- 5.
- 10.

- Por reacción de 3'-(2,3-epoxi-propoxi)-acetanilida y 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, se obtiene el clorhidrato de 3'-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi-acetanilida racémica, de punto de fusión aproximado 125°C (en etanol/acetato de etilo).
- 15.

La 3'-(2,3-epoxi-propoxi)-acetanilida utilizada para esto puede prepararse así:

- Se introducen en una solución de 32g de hidróxido sódico en 660 cc de agua 100 g de 3-acetamino-fenol y se trata la solución de una vez con 306 g de epiclorhidrina. Se agita la mezcla enérgicamente durante 16 horas a la temperatura ambiente y a continuación se la extrae con cloroformo. La 3'-(2,3-epoxi-propoxi)-acetanilida
- 20.



que queda después de evaporar de la fase orgánica el disolvente, funde, después de recristalización en acetato de etilo/éter isopropílico, a 70-71°C.

5. Por reacción de 2'-(2,3-epoxi-propoxi)-propionanilida y 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, se obtiene la 2'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-7-propionanilida racémica, de punto de fusión 187-188°C (en etanol/acetato de etilo).

10.

La 2'-(2,3-epoxi-propoxi)-propionanilida utilizada para esto puede prepararse así:

15. Se introducen en una solución de 24 g de hidróxido sódico en 500 cc de agua 87,5 g de 2-propionamino-fenol y se trata la solución con 231,2 g de epiclorohidrina. Se agita la mezcla enérgicamente durante 15 horas, a la temperatura ambiente, y se extrae con cloroformo el aceite que se segrega. La 2'-(2,3-epoxi-propoxi)-propionanilida que queda después de evaporar de la fase orgánica el disolvente, funde, después de la recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo, a 74-75°C.

20.

25. Por reacción de 4'-(2,3-epoxi-propoxi)-acetanilida y 4-(p-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidina, se obtiene el clorhidrato de 4'-[3-[4-(p-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidino]-2-hidroxi-propoxi]-7-acetanilida racémica, de punto de fusión

374837



- 22 -

236°C, con descomposición (en acetato de etilo/éter).

5. Por reacción de 4'-(2,3-epoxi-propoxi)-propionanilida y p-(fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, se obtiene el clorhidrato de 4'- $\sqrt{3}$ -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi/propionanilida racémica, de punto de fusión 211-213°C (en metanol/acetato de etilo).

10. La 4'-(2,3-epoxi-propoxi)-propionanilida utilizada como material de partida puede prepararse de manera análoga a la que se ha descrito antes y tiene un punto de fusión de 117-120°C (en acetato de etilo/éter de petróleo).

15. Por reacción de 4'-(2,3-epoxi-propoxi)-butiranilida y 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, se obtiene el clorhidrato de 4'- $\sqrt{3}$ -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi/butiranilida racémica, de punto de fusión 205-208°C (en metanol).

20. La 4'-(2,3-epoxi-propoxi)-butiranilida utilizada aquí como material de partida puede prepararse de manera análoga a la descrita antes para la 2'-(2,3-epoxi-propoxi)-propionanilida y tiene un punto de fusión de 102-103°C (en acetato de etilo/éter de petróleo).
- 25.



5. Por reacción de 4'-(2,3-epoxi-propoxi)-isobutiranilida y 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, se obtiene el clorhidrato de 4'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi γ -isobutiranilida racémica, de punto de fusión 180-182°C (en metanol).

10. La 4'-(2,3-epoxi-propoxi)-isobutiranilida utilizada como material de partida puede prepararse de manera análoga a la descrita antes; punto de fusión, 125-126°C (en acetato de etilo/éter de petróleo).

EJEMPLO 2.

15. Preparación de 2'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi γ -N-metil-acetanilida racémica.

20. Se calientan en condiciones de reflujo, durante una hora, 4,4 g de 2'-(2,3-epoxi-propoxi)-N-metil-acetanilida y 3,6 g de 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en 50 cc de etanol. La 2'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi γ -N-metil-acetanilida racémica, oleosa, que queda después de la evaporación del disolvente se cromatografía en una columna de gel de sílice, con éter y metanol como eluentes. La
25. conversión en el clorhidrato se efectúa de la manera ordinaria, por acidificación de la solución en acetato de etilo con ácido clorhídrico alcohólico, hasta reacción de acidez congo. El clorhidrato de 2'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-

374837



- 24 -

dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi-7-N-metil-acetanilida racémica funde a 157-160°C.

5. La 2'-(2,3-epoxi-propoxi)-N-metil-acetanilida oleosa utilizada aquí puede prepararse de manera análoga a la que se ha descrito en el ejemplo 1; $n_D^{23} = 1,523$.

EJEMPLO 3.

Preparación de p-3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi-7-fenil-urea racémica.

10. Se calientan en condiciones de reflujo, durante una hora, 4,2 g de [p-(2,3-epoxi-propoxi)-fenil]-urea y 3,54 g de 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en 40 cc de etanol. Se separa por succión la p-3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi-7-fenil-urea racémica que se va segregando con el enfriamiento, se la disuelve en etanol con ligero calentamiento y, por adición de ácido clorhídrico alcohólico hasta reacción de acidez congo, se la convierte en el clorhidrato. El clorhidrato de p-3-[4-p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi-7-fenil-urea racémica funde a 241°C (en agua).

De manera análoga se obtiene:

Por reacción de o-(2,3-epoxi-propoxi)-fenil-7-urea y 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, el clorhidrato de [o-3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi-7-fenil]-urea racémica, de punto de fusión 211-213°C (en metanol/agua).

374837



- 25 -

- La [o-(2,3-epoxi-propoxi)-fenil]-urea utilizada como material de partida puede prepararse de manera análoga a la que se ha descrito antes. El compuesto oleoso que se presenta puede pasar a la elaboración ulterior sin más purificación.
- 5.

EJEMPLO 4.

Preparación de 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-benzanilida racémica

10. Se calienta en condiciones de reflujo 5,4 g de 4'-(2,3-epoxi-propoxi)-benzanilida y 3,5 g de 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en 50 cc de etanol, durante 3 horas. La 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,5-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-benzanilida racémica bruta que después del enfriamiento se presenta en forma cristalina, se convierte por la vía ordinaria en el clorhidrato que, después de la recristalización en etanol funde a 222-224°C.
- 15.
20. La 4'-(2,3-epoxi-propoxi)-benzanilida utilizada como material de partida puede prepararse así:
- Se introducen en una solución de 9,6 g de hidróxido sódico en 200 cc de agua 42,8 g de p-hidroxibenzanilida y, agitando, se trata la solución con 92,6 g de epíclorohidrina. Se agita la mezcla por 16 horas a la temperatura ambiente, se lava con agua la 4'-(2,3-epoxi-pro-
- 25.

374837



- 26 -

- poxi)-benzanilida bruta que se separa, se la disuelve en cloroformo y se la sacude durante una hora con exceso de lejía 3-n de sosa cáustica. La 4'-(2,3-epoxi-propoxi)-benzanilida aislada de la fase orgánica funde, después de la recristalización en metanol, a 155-156°C.
- 5.

EJEMPLO 5.

Preparación de 1- $\sqrt{3}$ -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzamida racémica.

10.

Se calientan en condiciones de reflujo, durante una hora, 1,9 g de o-(2,3-epoxi-propoxi)-benzamida y 1,8 g de 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en 20 cc de etanol. La 1- $\sqrt{3}$ -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzamida racémica que se segrega con el enfriamiento se convierte, por tratamiento con ácido clorhídrico alcohólico, en el clorhidrato, el cual, después de la recristalización en etanol/éter, funde a 191-193°C.

15.

20.

De manera análoga se obtiene:

Por reacción de p-(2,3-epoxi-propoxi)-benzamida y 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, el clorhidrato de p- $\sqrt{3}$ -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzamida racémica, de punto de fusión 267-269°C.

25.

La p-(2,3-epoxi-propoxi)-benzamida empleada antes puede prepararse así:



Se añaden 4,1 g de p-hidroxibenzamida a una solución que contiene 1,45 g de hidróxido sódico en 30 cc de agua y se trata la solución con 14 g de epíclorohidrina. Luego se agita la mezcla reaccional a la temperatura ambiente

5. te por 15 horas. La p-(2,3-epoxi-propoxi)-benzamida precipitada presenta, después de lavada con agua y recristalizada en metanol, un punto de fusión de 144-146°C.

EJEMPLO 6.

10. Preparación de 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-acetanilida racémica.

15. Se añaden 1,3 g de 4'-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-acetanilida, 0,9 g de 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 0,5 g de bicarbonato sódico y un cristal de yoduro potásico a una mezcla que contiene 10 cc de dimetilformamida y 20 cc de tetrahidrofurano. Se calienta en reflujo la mezcla resultante, por 24 horas y, después del enfriamiento, se añade la mezcla reaccional a agua y se la extrae a continuación con acetato de etilo. Después de eliminar el disolvente,
20. la 4'-[3-[4-(p-fluorofenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-acetanilida racémica residual presenta, después de recristalización en etanol, un punto de fusión de 168-169°C.

25. La 4'-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-acetanilida empleada antes puede prepararse así:

374837



- 28 -

- Se tratan con 20 cc de metanol 4,1 g de 4'-(2,3-epoxi-propoxi)-acetanilida y 4,6 g de clorhidrato de piridina y se calienta todo en condiciones de reflujo por una hora. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se disuelve el residuo en n-butanol. El extracto butanólico se lava una vez mas con agua y luego se seca y se evapora. La 4'-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-acetanilida residual presenta, después de recristalizada en acetato de etilo, un punto de fusión de 106-108°C.

10.

EJEMPLO 7.

Preparación de 4'-[3-[4-(p-cloro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-propoxi]-acetanilida

15. Se disuelven en condiciones de reflujo 2,7 g de 4'-(3-bromo-propoxi)-acetanilida, 1,9 g de 4-(p-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 0,7 g de carbonato potásico y unos cristales de yoduro potásico en 20 cc de etanol, por 24 horas. Se filtra la mezcla todavía caliente, se disuelve en etanol la 4'-[3-[4-(p-cloro-fenil)-3,5-dihidro-1(2H)-piridil]-propoxi]-acetanilida bruta que con el enfriamiento se ha precipitado en forma cristalina y se la convierte, por adición de ácido clorhídrico acanhólico hasta reacción de acidez congo, en el clorhidrato, el cual puede hacerse cristalizar después de añadir acetato de etilo. El clorhidrato, después de la recristalización
- 20.
- 25.



en metanol/acetato de etilo funde a 260-264°C.

De manera análoga se obtiene:

5. Por reacción de 4'-(3-bromo-propoxi)-acetanilida y 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, la 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-propoxi]-acetanilida, de punto de fusión 172-173°C (en metanol).

10. Por reacción de 4'-(3-bromo-propoxi)-propionanilida y 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, la 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-propoxi]-propionanilida, de punto de fusión 173-175°C (en metanol).

15. Por reacción de 4'-(3-bromo-propoxi)-acetanilida y 4-hidroxi-4-(p-fluoro-fenil)-piperidina, la 4'-[3-[4-(p-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidino]-propoxi]-acetanilida, de punto de fusión 229-230°C (en metanol).

20. EJEMPLO 8

Preparación de clorhidrato de 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propil]-tio]-acetanilida racémica.

25. Se calientan durante una hora en condiciones de reflujo 4,5 g de 4'-(2,3-epoxi-propoxi)-tio-acetanilida y

374837

- 30 -



- 3,6 g de 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en 30 cc de etanol. Se destilan bajo presión reducida los dos tercios aproximadamente del disolvente, se acidifica con ácido clorhídrico alcohólico la solución que queda
5. y se hace cristalizar el clorhidrato con acetato de etilo. El clorhidrato de 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propil]-tio]-acetanilida racémica, después de la recrystalización en metanol/acetato de etilo, funde a 214-218°C.
10. La 4'-[(2,3-epoxi-propil)-tio]-acetanilida utilizada como material de partida puede prepararse así:
- Se introducen en una solución de 8,8 g de hidróxido sódico en 200 cc de agua 33,4 g de p-acetaminotiofenol y, agitando, se trata la solución con 27,6 g de epí-clorohidrina. La reacción se desarrolla exotérmicamente y se la modera mediante refrigeración. Se agita la mezcla reaccional a la temperatura ambiente por 12 horas y luego se lava con agua la 4'-(2,3-epoxi-propil)-tio-acetanilida precipitada y se la recrystaliza en acetato de etilo/ciclohexano. El compuesto funde a 82°C.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 9

25. Preparación de p-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propil]-tio]-clorobenceno racémico.

Se calientan en condiciones de reflujo durante tres horas 4,3 g de 1-[(p-cloro-fenil)-tio]-2,3-epoxi-pro-



pano y 3,8 g de 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina en 30 cc de etanol. El p-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)piridil]-2-hidroxi-propil]-tio]-clorobenceno, racémico cristalino que se precipita con el enfriamiento

5. es recristalizado en metanol y convertido, por adición de ácido clorhídrico alcohólico, en la sal clorhidrato, que funde a 178-179° C.

De manera análoga se obtienen:

10. Por reacción de 1-(p-tolil-tio)-2,3-epoxi-propano y 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, el clorhidrato de p-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propil]-tio]-tolueno racémico, de punto de fusión 174-175° C (en etanol).

15. Por reacción de 1-[(p-metoxi-fenil)-tio]-2,3-epoxi-propano 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, el p-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propil]-tio]-anisol racémico.
- 20.

EJEMPLO 10

25. Preparación de 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-propil]-tio]-acetanilida.

Se calientan durante 24 horas en condiciones de

374837

- 32 -



reflujo 11,7 g de 4'-[(3-bromo-propil)-tio]-acetanilida
5,4 g de 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 5 g
de carbonato potásico y 0,1 g de yoduro potásico en 95 cc
de etanol y 5 cc de agua y se filtra la mezcla reaccional
5. en caliente. La 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-
1(2H)-piridil]-propil]-tio]-acetanilida que se segrega
con el enfriamiento funde, después de recristalización
en metanol, a 165-166° C.

10. La 4'-[(3-bromo-propil)-tio]-acetanilida utiliza-
da como material de partida puede prepararse así:

Se calientan en condiciones de reflujo, durante 3
horas, 16,7 g de 4-acetamino-tiofenol, 60 cc de etanol, 8 g
de lejía acuosa de sosa cáustica al 50 % y 156 g de 1,3-
15. dibromopropano y se elimina, por destilación con vapor de
agua, el 1,3-dibromopropano sobrante. Se recoge en cloro-
formo el aceite que se va segregando y se lava la fase or-
gánica dos veces con lejía 1-n de sosa cáustica y con agua,
hasta reacción neutra. Después de evaporar el disolvente
20. bajo presión reducida, la 4'-[(3-bromo-propil)-tio]-ace-
tanilida oleosa que queda se cromatografía en una columna
de óxido de aluminio neutro (grado de actividad, 1), con
benceno como eluente. El compuesto, después de la recrís-
talización en etanol diluido, funde a 85°.

25. De manera análoga se obtiene:



- Por reacción de 4'-[(3-bromo-propoxi)-tio]-aceta-
nilida y 4-hidroxi-4-(p-cloro-fenil)-piperidina,
la 4'-[3-[4-(p-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidino]-
-propil]-tio]-acetanilida, de punto de fusión
5. 205-206°C (en metanol).

EJEMPLO 11

10. Preparación de clorhidrato de 2'-3-[4-(p-fluoro-fenil)-
-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi-propionani-
lida racémica

15. Se introducen 0,8 g de o-hidroxi-propionanilida en
una solución de 120 mg de sodio en 20 cc de metanol y se
añaden 1,3 g de 4-(p-fluoro-fenil)-1-(3-cloro-2-hidroxi-
-propil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina. Se calienta en con-
diciones de reflujo por 24 horas, se filtra y se evapora
el disolvente bajo presión reducida. Se disuelve el resi-
duo en acetato de etilo, y, por adición de ácido clorhí-
drico alcohólico hasta reacción de acidez congo, se le
20. convierte en el clorhidrato. El clorhidrato de 2'-3-[4-
(p-fluoro-fenil)-3,5-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-
-propoxi-propionanilida racémica funde, después de la
recristalización en acetato de etilo/ácido acético, a 187-
188°C.

25. La 4-p-fluoro-fenil-1-(3-cloro-2-hidroxi-propil)-
1,2,3,6-tetrahidropiridina utilizada como material de par-

374837

- 34 -



tida puede prepararse así:

- Se enfrían hasta 0° C 7,6 g de 4-p-fluoro-fenil-, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 2 gotas de piperidina y 40 cc de éter absoluto y, en el curso de 30 minutos, se trata
5. con 3,7 g de epíclorohidrina en 10 cc de éter etílico absoluto. Se deja la mezcla a la temperatura ambiente por 24 horas y luego alrededor de 0° C por 60 horas. Se filtra la solución y se la evapora bajo presión reducida. El aceite que queda se recoge en benceno y se cromatografía en
10. una columna de gel de sílice con benceno/éter 4:1 como eluente. La 4-(p-fluoro-fenil)-1-(3-cloro-2-hidroxi-propil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina que resulta del eluato después de la evaporación presenta, después de recristalización en éter dietílico/éter de petróleo, un punto de fusión de
15. 83-85°C.

EJEMPLO 12

20. Preparación de p- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-anilina racémica

- Se añaden a 50 cc de etanol 0,75 g de p- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-nitrobenceno racémico. Se calienta la suspensión a 50°C y, después de agregarle 0,5 g de hidrato de hidracina,
25. se la trata en porciones con 0,1 g de carbón paladiado (al 5%) humedecido con etanol. Una vez absorbida la cantidad



- necesaria de hidrógeno, se calienta la mezcla en condiciones de reflujo por una hora y a continuación se la filtra y se concentra el filtrado caliente bajo presión reducida, para iniciar la cristalización. La p- ζ -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi-7-anilina racémica precipitada presenta, después de recristalizada en etanol, un punto de fusión de 146-147°C.
- 5.

- El p- ζ -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi-7-nitrobenceno racémico empleado antes puede prepararse de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, a partir de p-(2,3-epoxi-propoxi)-nitrobenceno y 4-(p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina. El compuesto presenta, después de recristalización en metanol, un punto de fusión de 144-145°C.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 13

- Preparación de dihidroclorhidrato de 4'- ζ -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi-7-anilina racémica
- 20.

- Se calientan en condiciones de reflujo 3,85 g de clorhidrato de 4'- ζ -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi-7-acetanilida racémica y 20 cc de ácido clorhídrico al 20 % aproximadamente, durante 2 horas, y se concentra bajo presión reducida la solución
- 25.

374837

- 36 -



5. resultante. El clorhidrato de 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-anilina racémica que queda funde, después de recristalización por dos veces en dioxano/acetato de etilo, a 238-242° C (descomposición).

De manera análoga se obtienen:

10. Por reacción de clorhidrato de 2'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1-(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-N-metil-acetanilida racémica, el diclorhidrato de 2'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-N-metilanilina racémica, de punto de fusión 262-264° C (en metanol).

15. Por reacción de 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-propoxi]-acetanilida, el diclorhidrato de 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-propoxi]-anilina cuya base libre funde a 102-104° C (en metanol).

20. Por reacción de clorhidrato de 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propil]-acetanilida racémica, el diclorhidrato de 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propil]-anilina racémica, cuya base libre funde a 140-142° C (en benceno/ciclohexano).

25.



5. Por reacción de 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-propil]-tio]-acetanilida, el diclorhidrato de 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-propil]-tio]-anilina, de punto de fusión 228-231° C (en metanol/acetato de etilo).

EJEMPLO 14

10. Preparación de 4'-3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-metansulfonilida racémica.

15. Se disuelven con ligero calentamiento 1,8 g de 4'-3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-anilina racémica en una mezcla de 10 cc de benceno absoluto, 10 cc de cloroformo y 5 cc de piridina absoluta y, agitando, a 0-5° C y a gotas, se trata esta solución con una solución de cloruro ácido metansulfónico en 2 cc de benceno absoluto. Se deja reposar la
20. mezcla reaccional a la temperatura ambiente por 16 horas y, después de añadirle 20 cc de cloroformo, se la vierte en agua. La 4'-3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-metan-sulfonilida racémica, oleosa, que se obtiene de la fase orgánica puede hacerse
25. cristalizar por trituración con metanol diluido. El compuesto, después de la recristalización en metanol diluido, funde a 171° C.

374837

- 38 -



De manera análoga se obtienen:

Por reacción de 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propil]-tio]anilina racémica,

5. la 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propil]-tio]metansulfonanilida racémica, de punto de fusión 152° C (en metanol diluido).
10. Por reacción de 4-(p-fluoro-fenil)-1-3-(p-amino-fenoxi)-propil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina, la 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-propoxi]-metansulfonanilida, de punto de fusión 147-148° C (en metanol).
15. Por reacción de 4-(p-fluoro-fenil)-1-3-[(1-amino-fenil)-tio]-propil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina, la 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-propil]-tio]metansulfonanilida, de punto de fusión 139-141° C (en metanol/agua).
- 20.

EJEMPLO 15

Preparación de 4'-[3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-acetanilida racémica

25. Se disuelven en 20 cc de solución 3-n de ácido acético 1,7 g de p-3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-



5. -piridil]-hidroxi-propoxi]-anilina racémica. Se trata la solución con 1 g de anhídrido acético y, después de 12 horas de reposo a la temperatura ambiente, se evapora bajo presión reducida y se disuelve el residuo en cloroformo. El extracto clorofórmico se vuelve a lavar con solución 1-n de hidróxido sódico, se seca y se evapora. La 4'-[3]-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-acetanilida racémica residual funde, después de recristalización en etanol, a 168°C.

10.

EJEMPLO 16

Preparación de clorhidrato de 4'-[3]-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-acetoxi-propoxi]-acetanilida racémica

15.

Se disuelven en 21 cc de sulfóxido de dimetilo 3 g de 4'-[3]-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-acetanilida racémica, se trata la solución con 14 cc de anhídrido acético y se la guarda a la temperatura ambiente por 20 horas. Luego se vierte la solución en agua, lo que hace que se segregue el producto bruto. Este se convierte en el clorhidrato por disolución en acetato de etilo y adición de ácido clorhídrico alcohólico hasta reacción de acidez congo. El clorhidrato de 4'-[3]-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-acetoxi-propoxi]-acetanilida racémica funde, después de la recristalización en metanol/éter, a 222-230°C.

25.

374837



= 40 =

De manera análoga se obtiene:

5. Por reacción de 4'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi γ -propionanilida racémica, el clorhidrato de 4'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-acetoxi-propoxi γ -propionanilida racémica.

EJEMPLO 17

10. Preparación de clorhidrato de 4'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-piperidino]-2-hidroxi-propoxi γ -propionanilida racémica

15. Se trata con 10 mg de óxido de platino una solución que contiene 3,8 g de clorhidrato de 4'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi γ -propionanilida racémica en 250 cc de alcohol el 95% y 20 cc de agua y se la hidrogena a la temperatura ambiente. Se interrumpe la hidrogenación cuando se ha
20. absorbido 1 equivalente molecular de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se evapora la solución bajo presión reducida. El clorhidrato residual de 4'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-piperidino]-2-hidroxi-propoxi γ -propionanilida racémica presenta, después de recristalización en
25. metanol/acetato de etilo, un punto de fusión de 207-210°C.

EJEMPLO 18

Preparación de clorhidrato de 4'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-acetoxi-propoxi γ -acetanilida racémica

5. Se disuelven 10 cc de sulfóxido de dimetilo
- 1,7 g de p- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi γ -anilina racémica, se trata la solución con 7,5 cc de anhídrido acético y se la deja reposar a la temperatura ambiente por 20 horas. Luego se añade la
10. mezcla reaccional a agua, lo que hace que se precipite el producto. Se disuelve éste en acetato de etilo y se le convierte en su clorhidrato por adición de ácido clorhídrico alcohólico hasta punto de reacción ácida al papel congo. Después de recristalización en metanol/éter, el clorhidrato
15. de 4'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-acetoxi-propoxi γ -acetanilida racémica tiene un punto de fusión de 225-230°C.

EJEMPLO 19

20. Preparación de clorhidrato de (-)-4'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi γ -isobutiranilida y clorhidrato de (+)-4'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi γ -isobutiranilida
25. Se disuelven en 10 cc de metanol caliente 1,03 g

374837

= 42 =



- de 4'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi γ -isobutiranilida racémica y 0,45 g de tartrato de (+)-0,0-dibenzoilo. Se trata la solución hirviendo con 0,5 cc de agua y luego se la filtra. Con el
5. enfriamiento se precipita en forma cristalina semi-dibenzoil-tartrato de (+)-4'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi γ -isobutiranilida. La sal levógira queda en la solución y puede ser aislada de ella. La sal dextrógira, después de recristalizada en 10 cc de
10. metanol, presenta un punto de fusión 164-165°C, $[\alpha]_{436}^{20} = +31,0$ (en sulfoxido de dimetilo; c = 1). Se sacude la sal dextrógira con 10 cc de hidróxido sódico y 10 cc de cloroforno. La base resultante de la fase orgánica presenta, después de recristalización en etanol, un punto de fusión
15. de 183-184°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2,2^{\circ}$ (en etanol, c = 1). Para preparar el clorhidrato, se suspende la base en 5 cc de etanol y se trata la suspensión con ácido clorhídrico alcohólico hasta reacción de acidez congo, con lo cual todo el material queda disuelto. El clorhidrato de (-)-4'-
20. - β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi γ -isobutiranilida tiene un punto de fusión de 186°C, $[\alpha]_{436}^{20} = -12,1^{\circ}$ (en etanol, c = 1).

- El clorhidrato dextrógiro puede prepararse de la misma manera, por reacción de 4'- β -[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi γ -isobutiranilida racémica con tartrato de (-)-0,0-dibenzoilo.
- 25.



374837

374837

EJEMPLO 20

Se preparan pastillas de la composición siguiente:

	Clorhidrato de 2'-/3-[4-(p-fluoro-fenil)-	
	-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-	
5.	-propoxi]-propionanilida racémica	10 mg
	Lactosa	63 mg
	Almidón de maiz	74 mg
	Talco	2,7 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,3 mg</u>
10.		150 mg.

Se mezcla el clorhidrato de 2'-/3-[4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-hidroxi-propoxi]-propionanilida racémica con la lactosa y el almidón de maiz y se granula con ayuda de etanol. Se seca el granulado, se le mezcla con talco y se le comprime en pastillas.

15.	Peso individual de una pastilla	150 mg
	Contenido de materia activa de una pastilla	10 mg

= . =

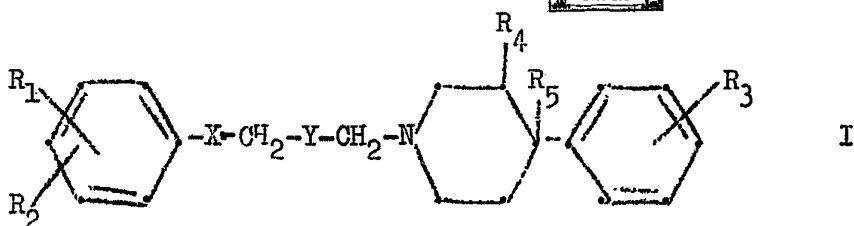
20. N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 19268/68 del 24.12.68.

25. 1. Procedimiento para la preparación de éteres aromáticos de la fórmula



374837



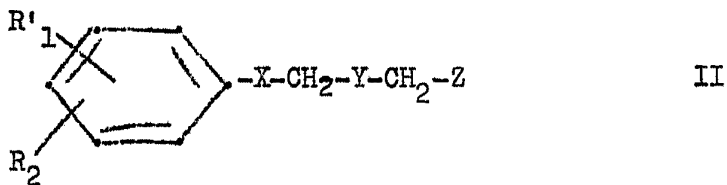
5.

en la que R_1 es hidrógeno, amino, mono-(alquilo inferior)-amino, alcanoilamido inferior, aroilamino, N-alquilo inferior-alcanoilamido inferior, alquilsulfonilamido inferior, carbamoilo o uróido; R_2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior; R_3 es halógeno; R_4 es hidrógeno; R_5 es hidrógeno o hidroxilo; R_4 , cuando se toma junto con R_5 , es un enlace de carbono a carbono; X es oxi o tio; e Y es metileno, hidroximetileno, alcanoiloximetilo inferior, alquilsulfoniloximetileno inferior, arilsulfoniloximetileno o carbonilo,

15.

y de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula

20.



en la que

R_2 , X e Y tienen el significado que se les ha atribuido antes; en la que R'_1 es hidrógeno nitro, alcanoilamido inferior, N-(alquilo

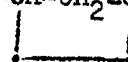
25.



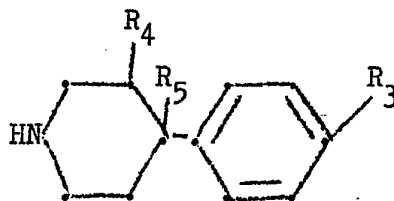
inferior)-alcaoilamido inferior, aroila-
 mido, carbamoilo o uréido; Z es halógeno,
 alquilsulfoniloxilo inferior, arilsulfo-
 niloxilo o cuando, se lo toma junto con Y
 y el grupo metilénico terminal, es $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$

5.

con un compuesto de la fórmula



10.



III

en la que

R_3, R_4 y R_5 tienen el mismo significado que
 antes;

15.

preferentemente, si se parte del compuesto epóxido de la
 fórmula II, en un medio disolvente orgánico polar, a tem-
 peraturas entre la ambiente y la de ebullición del medio
 reaccional; o también, si se trata del compuesto haloge-
 nado o tosiloilico de la fórmula II, en presencia de un
 carbonato alcalino y en un alcohol inferior, en una escala
 de temperaturas similar al caso anterior;

20.

o bien

por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula

25.



IV

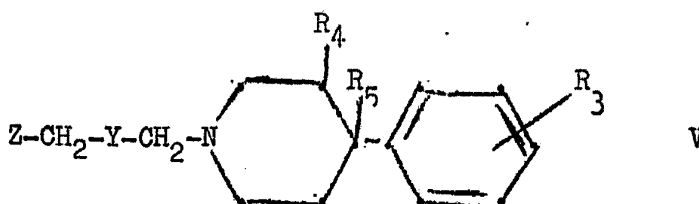


en la que

R'_1 , R_2 y X tienen el mismo significado que
antes,

con un compuesto de la fórmula

5.



10.

en la que

R_3 , R_4 , R_5 , X y Z tienen el mismo significado que

antes, cuya reacción, partiendo del epóxido de la fórmula IV, se conduce eventualmente en un disolvente polar y en presencia de una cantidad catalítica de una base; y partiendo de los halogenado o tosiloalcoholes de la misma forma, en presencia de un alcanolato alcalino; y en ambos casos, a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional;

15.

20.

hidrogenarse, si se quiere, un radical 3,6-dihidro-1(2)-piridílico, eventualmente por vía catalítica en presencia de un alcohol, saponificarse, si se quiere, un grupo acilamínico, acilarse o alquilarse, si se quiere, un grupo aminorado, reducirse si se quiere, un grupo carbonílico a grupo hidroximetilénico o metilénico, esterificarse, si se quiere, un grupo hidroximetilénico y convertirse el compuesto de la fórmula I obtenido, si se quiere, en

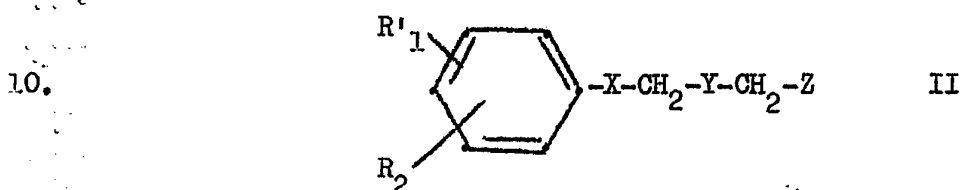
25.



una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

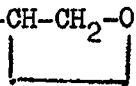
2. Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de éteres aromáticos de la fórmula I, en los que Y es metileno, hidroximetileno o alcanoiloximetileno

5. inferior o carbonilo y de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula

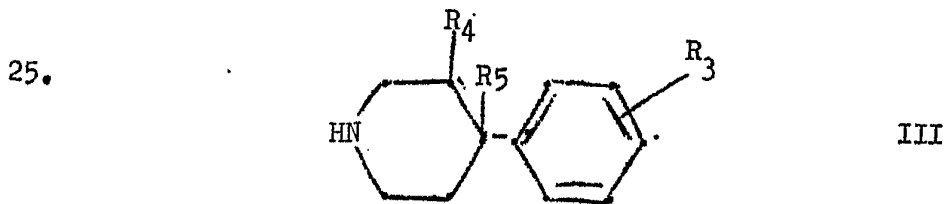


15. en la que R₁ es hidrógeno, nitro, alcanoilamido inferior, N-(alquilo inferior)-alcanoilamido inferior, aroilamido, carbamoilo o ureido; R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior; X es oxi o tio; Y es metileno, hidroximetileno, alcanoiloximetileno inferior o carbonilo; y Z es halógeno, arilsulfoniloxilo o, cuando se

20. le toma junto con Y el grupo metilénico terminal es $-CH-CH_2-O$



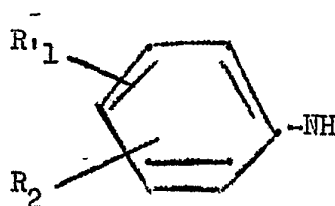
con un compuesto de la fórmula





en la que R_3 , es halógeno; R_4 es hidrógeno; R_5 es hidrógeno o hidroxilo; y R_4 , cuando se toma junto con R_5 es un enlace de carbono a carbono, o por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula

5.



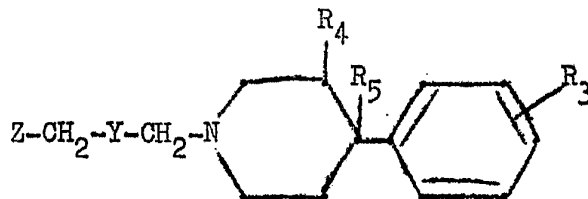
IV

donde R'_1 , R_2 y X tienen el mismo significado que antes,

10.

con un compuesto de la fórmula

15.



V

donde R_3 , R_4 , R_5 , Y y Z tienen el mismo significado que antes,

20. y luego, en el producto obtenido, reducirse un grupo nitro; hidrogenarse, si se quiere, un radical 3,6-dihidro-1(2H)-piridílico; saponificarse, si se quiere, un grupo acilamídico; acilarse o alquilarse, si se quiere, un grupo amínico; reducirse, si se quiere, un grupo carbonílico a grupo hidroximetilénico, esterificarse, si se quiere, un grupo hidroximetilénico; y convertirse el compuesto de la fórmula I así obtenido, si se quiere, en una sal de adición de áci-

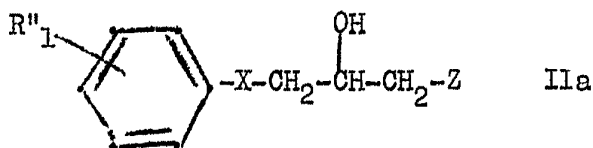
25.



do farmacéuticamente aceptable.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula

5.

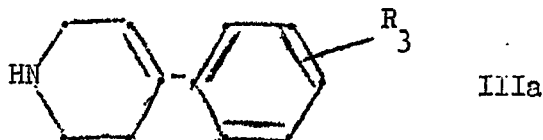


10.

en la que R''₁ es alcanoilamido inferior; X es oxi o tio; y Z es halógeno, arilsulfoniloxilo o, junto con el grupo hidroxílico, un puente de oxígeno

con un compuesto de la fórmula

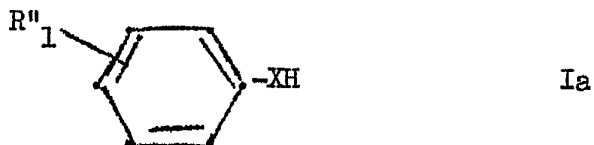
15.



en la que R₃ es halógeno;

o bien por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula

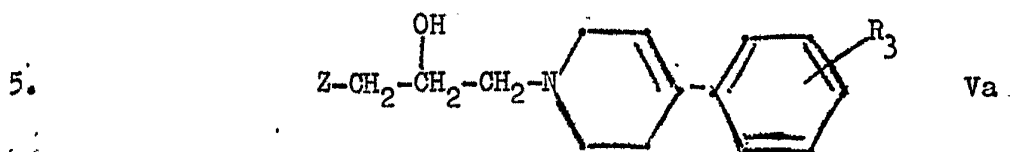
20.





en la que R''_1 y X tienen el mismo significado que antes,

con un compuesto de la fórmula



en la que R_3 y Z tienen el mismo significado que antes.

10.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4'-(2,3-epoxi-propoxi)-propionanilida o 4'-(2-hidroxi-3-halogen[o toxiloxi]-propoxi)-propionanilida con p-(p-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

15.

5. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar p-propionamidofenol con 4-p-fluoro-fenil)-1-(2,3-epoxi-propil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o con 4-(p-fluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-3-halogen [o tosiloxi]-propil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

20.

6. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4'-(2,3-epoxi-propoxi)-isobutiranilida o una 4'-(2-hidroxi-3-halógeno[o tosiloxi]-propoxi)-isobutiranilida con (p-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

25.

7. Procedimiento según la reivindicación 3, carac-



terizado por hacerse reaccionar p-isobutiramidofenol con 4-(p-fluoro-fenil)-1-(2,3-epoxi-propil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o con una 4-(p-fluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-3-halógeno[*o* tosiloxi]-propil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

5. 8. Procedimiento para la preparación de éteres aromáticos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 51 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 23 de Diciembre de 1969

p.a.

~~JUAN CARLOS GARCÍA~~
FIRMA: JOSÉ RODRÍGUEZ