

F.C. 25-1-75

Int. Cl.²: C07D//A61K



1077

408 592

NUMERO 408.592

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INTRODUCCION

SOLICITANTE: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

RESIDENCIA: TURNHOUTSEBAAN 30, BEERSE, BELGICA.

ENUNCIADO: UN METODO PARA LA PREPARACION DE DERI

VADOS DE 4-(2,6-DIOXO-3-PIPERIDIL)-

PIPERIDINA.

Prioridad: Patente n.º del

TP.

- 2 -
408592



1 Esta invención se refiere a una nueva serie de -
compuestos orgánicos, definibles generalmente como 1-R₁-4-
(2,6-dioxo-3-R₂-3-piperidil)-piperidinas y a sus sales co-
5 rrespondientes de adición de ácido, no tóxicas y terapéuti-
camente activas.

 R₁ representa bencilo, alquilo inferior de 1 a 7
carbonos, cinamilo, fenil-but-3-enilo, tienilo, alquilo, -
N-anilino-carbonil-alquilo, piridil-alquilo, N-anilino-alqui-
10 lo, fenil-alquilo, fenilhidroxi-alquilo, halo-bencilo; halo-
benzoil-alquilo, fenoxi-alquilo, benzoil-alquilo, alquil-
bencilo, di-alquil-bencilo, alcoxi-fenoxi-alquilo y alquil-
fenoxi-alquilo, donde halo es bromo, fluoro, yodo o cloro;
alquilo es alquilo inferior de 1 a 4 carbonos; y alcoxi es
alcoxi inferior de 1 a 4 carbonos.

15 R₂ representa fenilo, alcoxi-fenilo, alquil-feni-
lo, di-alquil-fenilo, piridilo y halo-fenilo; donde alquilo,
alcoxi y halo tienen las significaciones citadas, en lo que
antecede, para los sustituyentes R₁.

 Para preparar los nuevos compuestos, la 1-R₁-4-
20 (1,3-diciano-1-R₂-propil)-piperidina apropiada se cicla an-
tes de, o bien después, de haberse introducido el grupo de-
seado, en el radical de N-piperidina. En los casos en que -
etapas subsecuentes de hidrogenación, de cianoetilación y de
cierre del anillo no causan reacciones concomitantes indesea-
25 bles, puede seguirse un camino más directo partiendo de la
4-piperidona substituída apropiadamente, reemplazando el gru-
po ceto con un ciano-aril-metano, hidrogenando éste y ciano-
alquilando el compuesto resultante.

 La introducción del radical R₁ deseado en el nú-
30 cleo de piperidina, en el átomo de nitrógeno, se realiza ha

408 592



1 ciendo reaccionar el compuesto halogenado, es decir, broma-
do o clorado, con la piperidina. Esto puede hacerse previa
o bien subsecuentemente a la etapa de ciclación. Cuando se
realiza antes de la ciclación, el carbono de la posición 4,
5 también se cianoalquila primero, por tratamiento con un ni-
trilo no saturado. Durante esta operación, el átomo de ni-
trógeno se protege, por ejemplo, con un grupo benciló, el -
cual se elimina posteriormente por hidrogenación.

10 Las 1-R₁-4-(1,3-diciano-1-R₂-propil)-piperidinas
intermedias se preparan tratando la 1-R₁-4-(-ciano-R₂)-
piperidina apropiada, con un agente de cianoalquilación, v.
g. con acrilonitrilo, en presencia de un catalizador básico
y un disolvente orgánico. Este tratamiento requiere una pro-
tección previa apropiada del nitrógeno de la piperidina cí-
15 clica, por ejemplo con un grupo bencilo. Después el compues-
to resultante puede desbencilarse, si se desea y el nitróge-
no de la piperidina puede substituirse con otro grupo, por
reacción con el derivado halogenado apropiado de la función
entrante, bajo condiciones básicas, en presencia de un di-
20 solvente orgánico. Alternativamente, puede comenzarse con -
el compuesto diciano N- no substituído y hacerlo reaccionar
con el reactivo halogenado apropiado, como se ha indicado -
arriba.

25 La ciclación de la N- no substituída-(1,3-dicia-
no-1-R₂-propil)-piperidina puede efectuarse en condiciones
ácidas para obtener la correspondiente (2,6-dioxo-3-R₂-3-
piperidil)-piperidina. La reacción se inicia en condiciones
de baja temperatura, la mezcla se calienta hasta una tempe-
ratura superior a 100° C, se mantiene a esta temperatura du-
30 rante un período de tiempo hasta completarse la reacción, -

408 592



1 luego se enfría, se trata con una base y el compuesto deseado se extrae en un disolvente orgánico.

Los compuestos de esta invención pueden convertirse en sus sales de adición de ácido, terapéuticamente útiles por reacción con un ácido apropiado, por ejemplo, con un ácido inorgánico como un ácido halohídrico, es decir, ácido - clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico; ácido sulfúrico, nítrico o tiocianato; un ácido fosfórico; un ácido orgánico como el ácido acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metansulfónico, etansulfónico, hidroxietansulfónico, benzosulfónico, p-toluensulfónico, salicílico, p-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico o 2-acetoxi-benzoico.

15 Según las condiciones empleadas, durante el curso de la reacción, los nuevos compuestos se obtienen en forma de las bases libres o en forma de sales de los mismos. - Las sales se convierten en las bases libres de la manera usual v.g. por reacción con álcali, por ejemplo, con hidróxido de sodio o de potasio. Las bases pueden convertirse en sus sales terapéuticamente útiles de adición de ácido, por reacción con un ácido orgánico o inorgánico apropiado.

25 Los ácidos útiles para efectuar la ciclación son, provechosamente, mezclas de un ácido inorgánico, como el fosfórico, el clorhídrico o, preferentemente, el sulfúrico y - un ácido graso inferior débil, como el fórmico, el propiónico, el butírico o, preferentemente, el acético.

Aunque las aminas primarias y secundarias funcionan como sus propios catalizadores, en la reacción especializada de Michael, la ciano-alquilación de los átomos de car



1 bono 4, en la piperidina terciaria, se realiza provechosa-
mente en presencia de un catalizador básico, v.g. en presen-
cia de un alcóxido inferior de metal alcalino, es decir, me-
tóxido, etóxido, propóxido o butóxido de sodio o de potasio.
5 Se prefiere el etóxido de sodio.

Como disolvente orgánico para esta reacción, pue-
de emplearse un disolvente hidrocarbonado, o su contraparte
éter o éster, como, por ejemplo, dietil-éter, benceno, to-
lueno, xileno, hexano, heptano, tetrahidrofurano o , prefe-
10 rentemente, dioxano.

La desbencilación de las N-bencil-piperidinas es
preferente, es decir, el grupo bencilo, en dichos compues-
tos, se elimina primero mediante hidrógeno, sobre cataliza-
dor de paladio en carbón vegetal. Entonces puede efectuarse
15 la reducción en el enlace carbono-carbono cíclico-extra-cí-
clico, en la posición 4 de la piperidina, por medios simi-
lares o por cualquiera de otros varios agentes reductores, -
por ejemplo por hidrógeno activado catalíticamente o con un
catalizador de platino o de níquel, como el óxido de plati-
20 no o el níquel Raney; por hidrógeno nascente, es decir, re-
ducción con metales y ácidos, v.g. hierro, zinc o estaño, -
como , por ejemplo, zinc y ácido acético; con metales alca-
linos y alcoholes, v.g. con sodio y etanol o butanol; con -
sodio y éter húmedo; con sodio o amalgama de aluminio y el
25 disolvente apropiado o con hidruros de dos metales ligeros,
como el hidruro de litio y aluminio, el hidruro de sodio y
aluminio, el hidruro de magnesio, en presencia de un catali-
zador como el $AlCl_3$. Además, la reducción puede realizarse
con agentes reductores, por ejemplo con cloruro estannoso,
30 sulfato ferroso, etc., o si se desea, electrolíticamente.



1978

1 La alquilación del nitrógeno del anillo se rea-
liza provechosamente por tratamiento con el compuesto apro-
piado aromático o hidrocarburo halogenado, convertido funcio-
nalmente, en presencia de un carbonato o bicarbonato metáli-
co alcalino y, preferentemente, en un medio disolvente iner-
5 te, por ejemplo, en un alcanol inferior, v.g. en metanol, -
etanol, propanol o n-butanol, ya sea individualmente o en -
mezcla con otro disolvente, por ejemplo con 4-metil-2-penta-
nona. La hidroxialquilación del nitrógeno del anillo se - -
10 efectúa convenientemente por reacción con el óxido apropia-
do, v.g. con un compuesto 1,2-epoxi-etilo, bajo condiciones
de reflujo en presencia de un disolvente orgánico. Esto da
lugar a la escisión del anillo con conversión simultánea de
la función oxo en un grupo hidroxil.

15 Las nuevas piperidinas de esta invención son -
sustancias tipo atropina, de una potencia entre mediana y -
alta. La actividad anti-colinérgica se presenta a concentra-
ciones que varían de 2,0 a $>100 \%$ por ml., en un intestino
aislado de conejo, en solución de Tyrode a 37° C. Se regis-
20 tran las contracciones, tanto espontáneas como inducidas con
acetilcolina, cimográficamente, usándose sulfato de atropi-
na como referencia. La proporción de la amplitud de las con-
centraciones inducidas con acetil-colina, antes y después
de la adición de la droga, es un criterio para su inhibición.
25 La DE_{50} es la concentración (en $\%$ /100 ml.) que produce una
inhibición del 50%, de las concentraciones del duodeno ais-
lado, inducidas con acetil-colina. La potencia anti-colinérgica
se evalúa por comparación con el efecto de la atropina.
Estos compuestos son potentes inhibidores de la ulceración
30 gástrica, producida experimentalmente en ratas de Wiston.



1 Los compuestos preferidos de la nueva serie, son
aquellos que tienen la actividad anticolinérgica más poten-
te e incluyen, especialmente, aquellos en que R₁ es bencilo
o bencilo substituído. Los compuestos de la serie donde R₁
5 es benzoil-alquilo, cinamilo, fenoxi-alquilo, fenil-alquilo,
N-anilino-carbonilmetilo, N-anilino-etilo, etc., exhiben ac-
tividad antihistamínica a concentraciones que varían de 25 a
<100 γ/100 ml. Esta propiedad se determina en intestino -
aislado de conejillo de Indias usándose hidrocioruro de di-
10 fenhidramina, como una referencia patrón para fines de com-
paración y una dosis rutinaria de 1 ml. de una solución acu-
osa de 50 γ/ml. de hidrocioruro de histamina, a una concentra-
ción de 5 x 10⁻⁷ .

EJEMPLO I

15 400 partes de ácido acético glacial se enfrían -
hasta 10°-20° C. Entonces se agregan primero, gota a gota,
300 partes de ácido sulfúrico concentrado, seguido de la -
adición en porciones, de 50 partes de hidrocioruro de Dl-1-
bencilo-4-(1,3-diciano-1-fenil-propilo)-piperidina, a la --
20 misma temperatura. Una vez completa la adición, la mezcla
total se calienta a 125° C en el transcurso de quince a vein-
te minutos. Esta temperatura se mantiene, entonces, durante
diez minutos. Después de haberse enfriado, la mezcla de reac-
ción se vierte en hielo, se alcaliniza con NH₄OH a una tem-
25 peratura de <20° C y se extrae con cloroformo. La capa clo-
rofórmica se lava primero dos veces con una solución de K₂CO₃
al 5 % y luego se lava dos veces con agua, se seca sobre -
MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se disuelve en una
mezcla de 320 partes de acetona y 600 partes de diisopropilé-
30 ter, se filtra y se introduce HCl gaseoso en el filtrado. El



73

1 hidrocioruro sólido se separa por filtración y se seca, dando 43 partes de hidrocioruro menos puro de 1-bencil-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidilo)-piperidina; punto de fusión - 283-294^o C.

5 Una muestra de 4 partes se recristaliza mediante una mezcla hirviente de 80 partes de isopropanol, 40 partes de metanol y 500 partes de agua. La mezcla total se filtra y, después de enfriado el filtrado hasta el día siguiente - a -20^o C, se obtiene hidrocioruro de 1-bencil-4-(2,6-dioxo-10 3-fenilo-3-piperidil)-piperidina; punto de fusión, 299-301,5^o C., como polvo amorfo blanco.

EJEMPLO II

15 A 76 partes de ácido acético glacial anhidro, se agregan gota a gota, 38 partes de ácido sulfúrico concentrado (mientras que se enfría: temperatura 10^o C). Una vez completa la adición, se agregan 7,6 partes de hidrocioruro de 15 D1-4-(1,3-diciano-1-fenilpropil)-1-metilpiperidina, en porciones. La mezcla total se calienta durante diez minutos a 125^o C - 130^o C. Después de haberse enfriado hasta 30^o C., 20 la mezcla de reacción se vierte en hielo. La mezcla total se alcaliza con NH₄OH a una temperatura de < 20^o C. y se extrae con cloroformo. La capa orgánica se lava sucesivamente dos veces con 300 partes de solución de K₂CO₃ al 5 % y dos veces con 300 partes de agua. El extracto clorofórmico se seca sobre 25 MgSO₄, se filtra y se evapora.

30 El residuo se disuelve en una mezcla de 40 partes de acetona y 120 partes de diisopropiléter, se filtra y se introduce HCl en el filtrado. El hidrocioruro sólido se separa por filtración, se lava con diisopropiléter, se filtra y se seca, dando hidrocioruro crudo de D1-4-(2,6-dioxo-

408 592

- 9 -



1 3-fenil-3-piperidil)-1-metilpiperidina.

Esta sustancia se disuelve en una mezcla de 64 -
partes de acetona y 24 partes de isopropanol y se filtra. El
filtrado se evapora a la temperatura ambiente, dando hidro-
5 cloruro de D1-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-1-metil-pipe-
ridina, con un punto de fusión de 250-272° C, como polvo gra-
nulado blanco.

EJEMPLO III

Se enfrían 78 partes de ácido acético glacial -
10 hasta 10-20° C. Entonces se agregan primero 38 partes de -
ácido sulfúrico concentrado, seguido de la adición en por-
ciones de 7,6 partes de D1-4-(1,3-diciano-1-fenilpropil)-1-
metilpiperidina, a la misma temperatura. Una vez completa -
la adición, la mezcla total se calienta hasta 125° C., duran-
15 te quince minutos. Después esta temperatura se mantiene duran-
te otros diez minutos. Después de enfriada, la mezcla reac-
tiva se vierte en 300 partes de hielo, se alcaliniza con -
NH₄OH a una temperatura de < 20° C y se extrae dos veces -
con 375 partes de cloroformo.

20 La capa orgánica se lava primero dos veces con -
200 partes de una solución de K₂CO₃ al 5% y dos veces con -
agua. El extracto clorofórmico se seca sobre MgSO₄ se filtra
y el filtrado se evapora. El residuo aceitoso se trata con
24 partes de acetona y el total se evapora a presión reduci-
25 da. El residuo sólido se tritura en 8 partes de acetona dan-
do D1-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-1-metilpiperidina.
Esta sustancia se recristaliza mediante una mezcla de 20 par-
tes de diisopropil-éter y 8 partes de acetona. Después de -
haberse enfriado hasta -20° C., se obtiene D1-4-(2,6-dioxo-
30 3-fenil-3-piperidil)-1-metilpiperidina, de un punto de fu-

408 592

- 10 -



1973

1 sión de 140-143,5° C., como polvo amorfo blanco.

EJEMPLO IV

5 Se enfrían 76 partes de ácido acético glacial hasta <25° C. Entonces se agregan primero gota a gota, 38 partes de ácido sulfúrico concentrado, seguido de la adición en porciones de 10,2 partes de D1-1-bencil-4- [1,3-diciano-1-(4-metoxifenil)-propil] -piperidina. Después de completa la adición, el total se calienta hasta 125-130° C. A lo largo - de quince minutos. Entonces se mantiene esta temperatura durante otros quince minutos. Después de haber enfriado aproximadamente hasta 30° C, la mezcla de reacción se vierte en 200 partes de agua con hielo. La mezcla total se alcaliniza con NH₄OH (temperatura < 25° C.) y se extrae tres veces con cloroformo. La capa orgánica se lava primero tres veces con 15 una solución de K₂CO₃ al 5% y en seguida, dos veces con agua. Se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora.

20 El residuo se disuelve en una mezcla de 160 partes de acetona y 120 partes de diisopropiléter, se filtra y se introduce HCl gaseoso en el filtrado. El hidrocloreuro sólido precipitado se separa por filtración y se seca inmediatamente, dando hidrocloreuro de D1-1-bencil-4- [2,6-dioxo-3-(4-metoxifenil)-3-piperidil] -piperidina, con un punto de fusión de 187-248,5° C. (dec.) como polvo granulado gris pálido.

25

EJEMPLO V

30 Se enfrían 65 partes de ácido acético glacial - hasta <20° C. Entonces se agregan primero gota a gota, 32 partes de ácido sulfúrico concentrado, seguido de la adición en porciones, de 8 partes de D1-4-(1,3-diaciano-1-fenilpropil)-1-(2-feniletíl)-piperidina. Una vez completa la adición

408 592

- 11 -



1079

1 la mezcla total se calienta hasta 125-130° C., durante trece minutos. Esta temperatura se mantiene durante otros diecisiete minutos. Después de haberse enfriado hasta < 20° C., la mezcla reactiva se alcaliniza con NH₄OH y se extrae con
5 cloroformo. La capa orgánica se lava dos veces con 200 partes de una solución de K₂CO₃ al 5 % y después dos veces con 200 partes de agua. Se seca sobre MgSO₄, se filtra y evapora.

El residuo se disuelve en una mezcla de 120 partes de acetona y 80 partes de diisopropiléter y se introduce
10 HCl gaseoso en la solución. El hidrocloreto sólido precipitado se separa por filtración y se seca inmediatamente, para obtener el producto. Esta sustancia se disuelve en una mezcla hirviente de 200 partes de isopropanol, 100 partes de metanol y 6 partes de agua y se filtra. Después de haberse enfriado el filtrado hasta el día siguiente, a 0° C., se obtiene
15 hidrocloreto de Dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-1-(2-feniletil)-piperidina con un punto de fusión de 290-294,8° C, como polvo amorfo gris pálido.

EJEMPLO VI

20 A una mezcla enfriada a 64 partes de ácido acético glacial y 32 partes de ácido sulfúrico concentrado, se agregan 8 partes de Dl-1-bencil-4-[1,3-diciano-1-(3-metilfenil)-propil]-piperidina (ninguna reacción exotérmica). Una vez completa la adición, la mezcla total se calienta a
25 130° C, durante quince minutos. Después de haberse enfriado hasta 20° C, la mezcla de reacción se vierte en 150 partes de hielo. La mezcla total se alcaliniza con NH₄OH a una temperatura de 25° C. (formándose un precipitado) y se extrae dos veces con 320 partes de cloroformo.

30 La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapo-



1 ra. El residuo oleoso se disuelve en una mezcla de 240 partes de diisopropiléter y 240 partes de éter. Esta solución se seca sobre K_2CO_3 y se introduce HCl gaseoso en la misma. El hidrocioruro precipitado se retira por filtración y se
5 se seca inmediatamente, dando 6,6 partes de hidrocioruro de dl-1-bencil-4- [2,6-dioxo-3-(3-metilfenil)-3-piperidil] - piperidina cruda. Esta sustancia se disuelve en 200 partes de agua hirviente y esta solución se trata con carbón vegetal activado. El carbón vegetal se separa por filtración y
10 el filtrado se enfría, se alcaliniza con NH_4OH y se extrae con 160 partes de éter. La capa orgánica se seca sobre K_2CO_3 y se evapora. El residuo sólido se seca, dando Dl-1-bencil-4- [2,6-dioxo-3(3-metilfenil)-3-piperidil] -piperidina con un punto de fusión de 98-111° C, como polvo granulado blanco.
15 co.

EJEMPLO VII

A 80 partes de ácido acético glacial se agregan 40 partes de ácido sulfúrico al 90 % mientras se enfría. Entonces se agregan 10 partes de hidrocioruro de dl-1-bencil-4-
20 [1,3-diciano-1-(4-metilfenil)-propil] -piperidina, a una temperatura de 20° C. Una vez completa la adición, la mezcla total se calienta durante diez minutos a 130° C. mientras se agita. Después de haber enfriado, la mezcla de reacción se vierte sobre 100 partes de hielo. La mezcla total se alcaliniza con NH_4OH . El precipitado formado se separa por
25 filtración y se disuelve en 300 partes de cloroformo. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y evapora. El residuo oleoso se disuelve en diisopropiléter y se agregan unas cuantas gotas de acetona. La mezcla total se filtra y
30 se introduce HCl gaseoso en el filtrado. La sal precipitada

408 592

- 13-

6



1 se filtra y seca, dando hidrocioruro de dl-1-bencil-4-
[2,6-dioxo-3-(4-metilfenil)-3-piperidil] -piperidina con -
un punto de fusión de 192-196° C., como polvo granulado -
blanco.

5 EJEMPLO VIII

Una mezcla de 50 partes de ácido acético anhidro
y 45 partes de ácido sulfúrico al 90% se enfría hasta la -
temperatura ambiente en un baño de hielo. En seguida se -
agregan en porciones 5,7 partes de dl-1-(4-clorobencil)-4-
10 (1,3-diciano-1-fenilpropil)-piperidina. Una vez completa -
la adición, la mezcla de reacción se calienta hasta 130° C
en un baño de aceite y se agita durante quince minutos, efec-
tuándose entonces la disolución completa. Después de haber-
se enfriado hasta la temperatura ambiente, la mezcla ácida
15 se vierte cuidadosamente sobre 80 partes de hielo en un ex-
ceso de amoníaco acuoso. El producto de la reacción se extrae
dos veces con 430 partes de cloroformo y las capas clorofór-
micas combinadas se lavan sucesivamente con 2 x 250 partes
de una solución de K_2CO_3 al 5 % y con 2 x 250 partes de -
20 agua.

Entonces el extracto clorofórmico se seca sobre
20 partes de K_2CO_3 , se filtra y se evapora hasta sequedad.
El residuo oleoso se disuelve en una mezcla de 400 partes
de éter diisopropílico y 40 partes de acetona y esta solu-
25 ción se satura con HCl gaseoso seco. La sal precipitada se
recoge sobre un embudo Buchner y se seca hasta el día si-
guiente, a presión reducida a 120° C, para obtener hidro-
cloruro de dl-1-(4-clorobencil)-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-pi-
peridil)-piperidina, con un punto de fusión de 160-180° C.
30 (dec.) como polvo granulado casi blanco.

1408 592

- 14 -



1078

1

EJEMPLO IX

5

10

A una mezcla enfriada de 64 partes de ácido acético anhidro y 57,6 partes de ácido sulfúrico al 90%, se agregan en porciones, 8,15 partes de hidrocioruro de dl-1-bencil-4- [1,3-diciano-1-(4-etil-fenil)propil] -piperidina, mientras se enfría. Una vez completa la adición, la mezcla total se agita y se somete a reflujo durante quince minutos a 125-130° C. Después de haber enfriado hasta 20° C., la mezcla de reacción se vierte sobre 100 partes de hielo triturado. La mezcla total se alcaliniza con hidróxido de amonio a una temperatura inferior a 30° C., precipitando un sólido. Este se separa por filtración y se tritura en 50 partes de agua tibia a 40° C.

15

20

25

El precipitado se separa por filtración, se seca a presión reducida a 80° C., con lo cual se licúa, pero después de haberse enfriado, solidifica nuevamente; obteniéndose 7,2 partes de producto. Esta sustancia se disuelve en una mezcla de 320 partes de diisopropil-éter y 80 partes de acetona y se introduce ácido clorhídrico gaseoso en la solución. El hidrocioruro precipitado sólido se separa por filtración, dando el hidrocioruro crudo. Esta sustancia se hierve en 80 partes de 4-metil-2-pentanona; se obtiene un aceite el cual se solidifica nuevamente al permanecer en reposo a la temperatura ambiente, dando hidrocioruro crudo de dl-1-bencil-4- [2,6-dioxo-3-(4-etilfenil)-3-piperidil] -piperidina; punto de fusión 165-195° C. (dec.).

30

Después de haber enfriado el filtrado hasta el día siguiente, a 20° C., se obtiene hidrocioruro de dl-1-bencil-4- [2,6-dioxo-3-(4-etilfenil)-3-piperidil] -piperi-

408 592

- 15 -



1 dina; punto de fusión 145-160° C. (dec.) como polvo amorfo blanco.

EJEMPLO X

5 342 partes de ácido sulfúrico al 90 % se agregan gota a gota a 38 partes de ácido acético anhidro mientras se enfría. Entonces se agregan 4,8 partes de hidrocloxuro de dl-1-bencil-4- [1,3-diciano-1-(3,4-dimetilfenilpropil)] - piperidina. Una vez completa la adición, la mezcla total se calienta a 125-130° C. Mientras se mantiene esta temperatura, la mezcla total se agita durante quince minutos. Después
10 de haber enfriado hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre 60 partes de hielo triturado. - La mezcla total se alcaliniza con hidróxido de amonio a una temperatura inferior a 30° C., con lo cual precipita un sólido.
15 lido.

Este se separa por filtración y se tritura en - una mezcla de 56 partes de diisopropil-éter y 16 partes de acetona. La mezcla total se filtra y, después de haber enfriado hasta el día siguiente a -20° C., se deposita un producto sólido. Este se separa por filtración y el filtrado -
20 se diluye con 320 partes de diisopropiléter; y se introduce ácido clorhídrico gaseoso en la solución. Se separa por filtración un hidrocloxuro semisólido. Esta sustancia se hierve en 120 partes de 4-metil-2-pentanona. La parte sin disol
25 ver se separa por filtración y se recristaliza mediante 64 partes de acetona hirviente. Después de haber enfriado por cuarenta y ocho horas a 0° C., se obtiene hidrocloxuro de dl-1-bencil-4- [3-(3,4-dimetilfenil)-2,6-dioxo-3-piperidil] - piperidina con un punto de fusión de 200,4-211,4° C (dec.)
30 como polvo amorfo blanco.

408 592

- 16-



1

EJEMPLO XI

66,5 partes de ácido sulfúrico al 90% se agregan gota a gota a 80 partes de ácido acético anhidro mientras - se enfría. En seguida se agregan 11 partes de dihidrocloruro de dl-1-bencil-4- [1,3-diciano-1-(2-piridil)-propil] -piperi-
5 dina. Una vez completa la adición, la mezcla total se calienta durante quince minutos a 125-130° C. Después de enfriada la mezcla de reacción se vierte sobre hielo triturado y la mezcla total se alcaliniza con hidróxido de amonio con lo -
10 cual se forma un precipitado. Se separa por filtración y se disuelve en una mezcla de 160 partes de diisopropil-éter y 20 partes de acetona. La mezcla total se filtra y se introduce cloruro de hidrógeno gaseoso en el filtrado.

El hidrocioruro precipitado se separa por filtra-
15 ción y se seca, dando el producto. Esta sustancia se disuelve en 60 partes de 2-propanol hirviente y se introduce cloruro de hidrógeno gaseoso en la solución. Después de haber enfria-
do durante dos horas a 0° C., se separa por filtración el hi-
drocloruro crudo. Esta fracción se recristaliza mediante --
20 una mezcla de 100 partes de 2-propanol y 8 partes de agua. Después de haber enfriado hasta el día siguiente a 0° C., se obtiene el producto. De esta sustancia la base libre se libe-
ra por alcalinización de la solución acuosa con un exceso -
de hidróxido de amonio. El sólido precipitado se separa por
25 filtración y se seca, dando dl-1-bencil-4- [2,6-dioxo-3-(2-piridil)-3-piperidil] -piperidina con un punto de fusión de 103,6-104,4° C., como polvo amarillo pálido.

EJEMPLO XII

1182 partes de ácido sulfúrico al 90 % se agre-
30 gan gota a gota a 1314 partes de ácido acético anhidro -

408 592

- 17 -



1973

1 mientras se enfría. En seguida se agregan 200 partes de -
dl-1-bencil-4-(1,3-diciano-1-fenilpropil)-piperidina. Una
vez completa la adición, la mezcla total se calienta duran-
te diez minutos a 125 ° C. Después de haber enfriado, la mez
5 cla de reacción se vierte sobre hielo triturado y la mezcla
total se alcaliniza con hidróxido de amonio, con lo cual -
precipita un aceite. Se separa por filtración y se disuelve
en una mezcla hirviente de 480 partes de acetona y 760 par-
tes de diisopropil-éter. La parte sin disolver se separa -
10 por filtración, dando 1-bencil-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-pipe-
ridil)-piperidina; punto de fusión 156-159° C. Al enfriarse
adicionalmente el filtrado a -20° C, se obtiene una segunda
sustancia de 1-bencil-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-pi-
peridina; punto de fusión 155-157,6° C.

15 Las aguas madres se concentran hasta un volumen
de 300 partes. Después de haber enfriado toda la noche a -
-20° C, una tercera fracción de 1-bencil-4-(2,6-dioxo-3-
fenil-3-piperidil)-piperidina se separa por filtración; pun
to de fusión 152,5-155° C. Al mantener el filtrado adicio-
20 nalmente durante cinco horas a la temperatura ambiente, -
otra porción de 1-bencil-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-
piperidina se separa por filtración; punto de fusión 143,8-
145° C.

EJEMPLO XIII

25 A una mezcla agitada de 5,4 partes de dl-4-(2,6-
dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, 5,3 partes de carbo-
nato de sodio, unos cuantos cristales de yoduro de potasio,
80 partes de n-butanol y 80 partes de 4-metil-2-pentanona, se
agrega gota a gota, una solución de 3,8 partes de cloruro -
30 de cinamilo en 20 partes de n-butanol y 20 partes de 4-metil



1 -2-pentanona. Una vez completa la adición, la mezcla total
se agita y se somete a reflujo durante cincuenta horas. Des-
pués de haberse enfriado, se agregan 50 partes de agua. La
capa orgánica se separa, se seca sobre K_2CO_3 , se filtra y -
5 se evapora. El residuo sólido se tritura en diisopropil-éter
dando dl-1-cinamil-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperi-
dina con un punto de fusión de 154,2-159^o C, como polvo amor-
fo amarillo.

EJEMPLO XIV

10 Una mezcla de 4,5 partes de 1-bromo-heptano, 5,4
partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina,
3,3 partes de carbonato de sodio, unos cuantos cristales de
yoduro de potasio, 100 partes de 4-metil-2-pentanona y 100
partes de n-butanol, se agita y se somete a reflujo durante
15 cuarenta y ocho horas. Después de haber enfriado, se agregan
50 partes de agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre
 K_2CO_3 y se evapora. El residuo oleoso se disuelve en diisopro-
pil-éter y se evapora nuevamente. Este tratamiento se repite
dos veces, con lo cual se obtiene un residuo sólido. Este se
20 recristaliza en una mezcla de 20 partes de diisopropiléter y
8 partes de acetona, dando dl-4-(3,6-dioxo-3-fenil-3-piperi-
dil)-1-heptilpiperidina con un punto de fusión de 139,5-141,6^o
C, como polvo amorfo blanco.

EJEMPLO XV

25 Una mezcla de 3,2 partes de 1-bromo-butano, 5,4
partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina,
3,3 partes de carbonato de sodio, unos cuantos cristales de
yoduro de potasio, 100 partes de 4-metil-2-pentanona y 100
partes de n-butanol, se agita y se somete a reflujo durante
30 cuarenta y ocho horas. Después de haber enfriado, se agregan



1 50 partes de agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre K_2CO_3 y se evapora. El residuo oleoso se disuelve dos veces en diisopropiléter y se evapora nuevamente. El residuo sólido se separa por filtración y se seca, dando el producto
5 crudo. Esta sustancia se disuelve en 52 partes de acetona hirviente. Después de haber enfriado hasta $-20^\circ C$, se obtiene dl-1-butyl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina con un punto de fusión de $138-142^\circ C$, como polvo amorfo blanco.

10 EJEMPLO XVI

Una mezcla de 8 partes de 4-cloro-p-fluoro-butirofenona, 5,4 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, 3,2 partes de carbonato de sodio, unos cuantos cristales de yoduro de potasio en 100 partes de 4-metil-2-
15 pentanona y 100 partes de n-butanol, se agita y se lleva a reflujo durante sesenta horas. Después de haber enfriado, se agregan 50 partes de agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre K_2CO_3 y se evapora. El residuo se disuelve en una mezcla de 400 partes de diisopropiléter y 160 partes de
20 éter, el precipitado formado se separa por filtración y se introduce HCl gaseoso en el filtrado. El precipitado pegajoso formado se seca a presión reducida, dando hidrocioruro crudo de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-1-[3-(4-fluorobenzoilo)-propil]-piperidina. Esta sustancia se hierve en 40 partes de isopropanol.

Después de mantener a la temperatura ambiente el precipitado formado se separa por filtración, dando hidrocioruro de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-1-[3-(4-fluoro-benzoil)-propil]-piperidina con un punto de fusión
30 de $231-235^\circ C$, como polvo blanco amorfo.



1408 592

1

EJEMPLO XVII

5

A una mezcla agitada de 5,85 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, 3,2 partes de carbonato de sodio, unos cuantos cristales de yoduro de potasio en 80 partes de 4-metil-2-pentanona y 80 partes de n-butanol, se agrega una solución de 3,8 partes de 5-cloro-1-fenil-1-buteno en 20 partes de 4-metil-2-pentanona y 20 partes de n-butanol. Una vez completa la adición, la mezcla total se agita y se somete a reflujo durante sesenta horas. Después de haber enfriado, se agregan 50 partes de agua.

10

La capa acuosa se separa y se lava con 40 partes de éter. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre K_2CO_3 , se filtran y evaporan. El residuo oleoso se solidifica al evaporar y rascar las paredes en dietiléter, dando dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-1-(4-fenil-but-3-enil)-piperidina de punto de fusión 151-153,2° C, como polvo amorfo blanco - grisáceo.

15

EJEMPLO XVIII

20

Una mezcla de 4,8 partes de 1-bromo-2-fenoxi-etano, 5,4 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, 3,2 partes de carbonato de sodio, unos cuantos cristales de yoduro de potasio en 100 partes de 4-metil-2-pentanona y 100 partes de n-butanol, se agita y se somete a reflujo durante cuarenta y ocho horas. Después de haber enfriado, se agregan 50 partes de agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre K_2CO_3 y se evapora. El residuo se disuelve en una mezcla de 400 partes de éter y 24 partes de cloroformo. La capa orgánica se seca sobre K_2CO_3 y se introduce HCl gaseoso en la misma. El hidrocloreuro sólido precipitado se separa por filtración y se seca, dando hidrocloreuro de -

25

30



408 592

1 dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-1-(2-fenoxietil)-piperidina crudo.

La masa obtenida se disuelve en 100 partes de -
agua hirviente y la solución se trata con carbón vegetal ac-
5 tivado. Se separa el carbón vegetal por filtración y después
de haber enfriado, el filtrado se alcaliniza con NH_4OH y se
extrae con éter. La capa orgánica se seca sobre K_2CO_3 y se
evapora, dando dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-1-(2-
fenoxietil)-piperidina con un punto de fusión de 78-90 $^{\circ}$ C,
10 como polvo blanco en hojuelas.

EJEMPLO XIX

A una mezcla de 5,85 partes de dl-4-(2,6-dioxo-
3-fenil-3-piperidil)-piperidina, 3,2 partes de carbouato
de sodio, unos cuantos cristales de yoduro de potasio en -
15 125 partes de 4-metil-2-pentanona se agrega gota a gota, una
solución de 4,4 partes de benzoil-bromo-metano en 125 partes
de n-butanol. Una vez completa la adición, la mezcla total
se agita y se somete a reflujo durante doce horas. Después
de haber enfriado, se agregan 100 partes de agua. El preci-
20 pitado formado se separa por filtración. La capa orgánica se
separa del filtrado, se seca sobre K_2CO_3 , se filtra y se -
evapora. El residuo sólido se lava con diisopropil-éter, se
separa otra vez por filtración y se seca, dando el producto.

Esta fracción se recristaliza de una mezcla de
25 40 partes de isopropanol y 24 partes de acetona. Después de
haber enfriado hasta el día siguiente a -20 $^{\circ}$ C, la base li-
bre cruda se separa por filtración-; punto de fusión 159-163 $^{\circ}$ C.
Las aguas madres combinados de las dos fracciones, se dilu-
yen con isopropanol y acetona y se introduce HCl gaseoso en
30 los líquidos combinados, obteniéndose hidrocioruro de dl-1-



1408592

1 (benzoil-metil)-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, con un punto de fusión de 281-282° C, como polvo amorfo blanco grisáceo.

EJEMPLO XX

5 Una mezcla de 44 partes de cloruro de cinamilo, 7,2 partes de dl-4- [2,6-dioxo-3-(4-fluoro-fenil)-3-piperidil] -piperidina, 4 partes de carbonato de sodio, unos cuantos cristales de yoduro de potasio en 125 partes de 4-metil-2-pentanona y 125 partes de n-butanol, se agita y se somete
10 a reflujo durante sesenta horas. Después de haber enfriado, se agregan 50 partes de agua. La capa orgánica se separa, - se seca sobre K_2CO_3 y se evapora. El residuo se hierve en - una mezcla de 400 partes de éter y 75 partes de cloroformo. El precipitado formado se separa por filtración.

15 El filtrado se seca sobre K_2CO_3 y se introduce HCl gaseoso. El hidrocloreuro sólido precipitado se separa - por filtración y se seca inmediatamente, dando hidrato de hi
drocloruro de dl-1-cinamil-4- [2,6-dioxo-3(4-fluor-fenil)-3-
20 piperidil] -piperidina con un punto de fusión de 170° → 215° C. (dec.) como polvo granulado color yesca.

EJEMPLO XXI

25 Una mezcla de 5,8 partes de 1-bromo-2-fenoxi-eta no, 7,1 partes de dl-4- [2,6-dioxo-3-(3-metilfenil)-3-piperidil] -piperidina, 4 partes de carbonato de sodio, unos --
cuantos cristales de yoduro de potasio en 125 partes de 4-
metil-2-pentanona y 125 partes de n-butanol, se agita y se
30 somete a reflujo durante sesenta horas. Después de haber enfriado, se agregan 50 partes de agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre K_2CO_3 , se filtra y se evapora. El residuo oleoso se disuelve en una mezcla de acetona y éter y

408 592

-23 -



1 se introduce HCl gaseoso en la solución. Se obtiene un hidrocloruro oleoso.

La mezcla total se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en agua hirviente y esta solución se trata con carbón vegetal activado. Después de haber filtrado y enfriado, el total se alcaliniza y el precipitado formado se separa por filtración, dando la base libre cruda. Este producto se disuelve en una mezcla de diisopropil-éter y acetona. Después de haber tratado la solución caliente con carbón vegetal activado, se enfría y después de haber enfriado, se introduce HCl gaseoso en la solución. El disolvente se decanta del hidrocloruro oleoso precipitado. Este se tritura en una mezcla de éter y acetona y se filtra, dando hidrocloruro de dl-4- [2,6-dioxo-3-(3-metilfenil)-3-piperidil] -1-(2-fenoxietil)-piperidina, con un punto de fusión de 132° → 233° C. (dec.) como polvo amarillo pálido.

EJEMPLO XXII

Una mezcla de 4 partes de 1-cloro-2-fenil-etano, 7,1 partes de dl-4- [2,6-dioxo-3-(3-metilfenil)-3-piperidil] -piperidina, 4 partes de carbonato de sodio, unos cuantos cristales de yoduro de potasio en 100 partes de 4-metil-2-pentanona y 100 partes de n-butanol, se agita y se somete a reflujo por sesenta horas. Después de haber enfriado, se agregan 50 partes de agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre K_2CO_3 , se filtra y se evapora. El residuo sólido se lava con 40 partes de diisopropiléter, se separa otra vez por filtración y se seca, dando el producto.

Esta fracción se disuelve en una mezcla de 240 partes de diisopropil-éter y 40 partes de acetona y se introduce HCl gaseoso en la solución. El hidrocloruro precipita-



1 do se separa por filtración y se seca, dando hidrocloreto de
dl-4- [2,6-dioxo-3-(3-metilfenil)-3-piperidil] -1-(2-fenil-
etil)-piperidina, con un punto de fusión de 308° C. (dec.),
como polvo amorfo amarillo pálido.

5 EJEMPLO XXIII

Una mezcla de 5,8 partes de 1-bromo-2-fenoxi-etano,
7,2 partes de dl-4- [2,6-dioxo-3-(4-fluoro-fenil)-3-pi-
peridil] -piperidina, 4 partes de Na_2CO_3 y 0,1 partes de KI
en 100 partes de n-butanol y 100 partes de hexanona, se somete
10 te a reflujo con agitación durante sesenta horas. La mezcla
se enfría hasta la temperatura ambiente, se agregan 50 partes
de agua y las capas se separan. La capa orgánica se seca
sobre 10 partes de K_2CO_3 , se filtra y el disolvente se elimina
a presión reducida, sobre un baño de agua. El residuo -
15 oleoso se disuelve en 350 partes de dietiléter, se seca sobre
10 partes de K_2CO_3 y la solución filtrada se satura con
HCl gaseoso seco. La sal precipitada se filtra y se disuelve
en 100 partes de agua. Esta solución se trata con carbón ve-
getal y se alcaliniza con un exceso de NH_4OH .

20 La base libre se extrae con 3 x 50 partes de die-
tiléter. Los extractos combinados se secan sobre 10 partes
de K_2CO_3 y el disolvente se elimina a presión reducida. El
residuo se disuelve en 350 partes de diisopropil-éter y se
25 pasa CH_2Cl_2 gaseoso seco por esta solución. El sólido precipi-
tado se filtra sobre un filtro Buchner y se recristaliza de
25 partes de acetona a -20° C. El sólido se separa por fil-
tración y se seca, dando hidrocloreto de dl-4- [2,6-dioxo-3-
(4-fluor-fenil)-3-piperidil] -1-(2-fenoxietil)-piperidina -
30 con un punto de fusión de 150° → 175° C, como polvo amorfo
blanco.

408 592

-25-



EJEMPLO XXIV

1 A 5,6 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperi-
dil)-piperidina, 6,4 partes de carbonato de sodio, unos cuan-
tos cristales de yoduro de potasio en 80 partes de 4-metil-2
5 -pentanona y 80 partes de n-butanol, se agrega gota a gota,
una solución de 3,2 partes de cloruro de 2-metil-bencilo en
20 partes de 4-metil-2-pentanona y 20 partes de n-butanol. Una
vez completa la adición, la mezcla total se agita y se some-
te a reflujo durante veinticuatro horas. Después de haber -
10 enfriado, se agregan 50 partes de agua. La capa orgánica se
separa, se seca sobre K_2CO_3 , se filtra y el disolvente se eli-
mina a presión reducida.

El residuo se trata con 30 partes de diisopropil-
éter y se solidifica inmediatamente. El precipitado sólido se
15 separa por filtración y se seca, dando dl-4-(2,6-dioxo-3-
fenil-3-piperidil)-1-(2-metilbencil)-piperidina con un punto
de fusión de 161-163,4^o C, como polvo amorfo amarillo claro.

EJEMPLO XXV

Una mezcla de 5,2 partes de 1-bromo-3-fenoxi-pro-
20 pano, 5,6 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-pi-
peridina, 3,2 partes de carbonato de sodio, unos cuantos --
cristales de yoduro de potasio en 100 partes de n-butanol y
100 partes de 4-metil-2-pentanona, se agita y se somete a re-
flujo durante sesenta horas. Después de haber enfriado, se
25 agregan 50 partes de agua. La capa orgánica se separa, se se-
ca sobre K_2CO_3 , se filtra y se evapora. El residuo sólido se
extrae con una mezcla hirviente de 80 partes de éter y 80 -
partes de diisopropil-éter.

La parte sin disolver se separa por filtración y
30 se seca, dando el hidrocloreto crudo de dl-4(2,6-dioxo-3-fenil-
3-piperidil)-1-(3-fenoxipropil)-piperidina. Al enfriar el -



1 filtrado hasta el día siguiente a 0° C, precipita un sólido.
Este se filtra y se seca, dando dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-
piperidil)-1-(3-fenoxipropil)-piperidina con un punto de fu
5 sión de 141° a 147° C, como polvo en hojuelas blanco amari-
lento.

EJEMPLO XXVI

Una mezcla de 3,7 partes de cloruro de 3-cloro-
bencilo, 5,6 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-
piperidina, 6,4 partes de carbonato de sodio, unos cuantos
10 cristales de yoduro de potasio en 100 partes de 4-metil-2-
pentanona y 100 partes de n-butanol, se agita y se somete a
reflujo durante veinticuatro horas. Después de haber enfria-
do a la temperatura ambiente, se agregan 50 partes de agua.
La capa orgánica se separa, se seca sobre 10 partes de
15 K_2CO_3 , se filtra y se evapora hasta sequedad. El residuo só-
lido se disuelve en una mezcla de 400 partes de diisopropil-
éter y 40 partes de acetona. Esta solución da, al saturarse
con HCl gaseoso seco, un precipitado, el cual, después de ha
ber recristalizado en 120 partes de isopropanol y 4 partes
20 de agua, está formado por hidrocloreuro de dl-1-(3-cloro-ben-
cil)-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, con un
punto de fusión de 295,8°-297,4° C., como polvo amorfo blan-
co.

Una segunda masa de 0,9 partes de material menos
25 puro se obtiene al enfriar las aguas madres obtenidas de la
recristalización hasta -15° C, punto de fusión 286-287,5° C.

EJEMPLO XXVII

A una mezcla agitada de 5,6 partes de dl-4-(2,6-
dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, 6,4 partes de carbo-
30 nato de sodio, unos cuantos cristales de yoduro de potasio,



1 80 partes de 4-metil-3-pentanona y 80 partes de n-butanol,
se agrega gota a gota una solución de 3,2 partes de cloruro
de 4-metilbencilo en 20 partes de 4-metil-2-pentanona y 20
partes de n-butanol. Una vez completa la adición, la mezcla
5 total se agita y se somete a reflujo durante veinticuatro -
horas. Después de haber enfriado, se agregan 50 partes de
agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre carbonato de
potasio y se filtra. El filtrado se evapora. El residuo se
10 disuelve en 60 partes de acetona y 400 partes de diisopropil-
-éter, después de lo cual se precipita algo de materia sólida.
Esta se separa por filtración y se introduce ácido clor-
hídrico gaseoso en el filtrado.

El hidrocloreuro precipitado se separa por filtra-
ción, dando el producto crudo. Esta masa se hierve en 360 par-
15 tes de 4-metil-2-pentanona. La parte sin disolver se separa
por filtración, dando hidrocloreuro crudo de dl-4-(2,6-dioxo-
3-fenil-3-piperidil)-1-(4-metilbencil)-piperidina. Esta sus-
tancia se recristaliza en 40 partes de 2-propanol hirviente,
se filtra y, después de haber mantenido hasta el día siguien-
20 te a la temperatura ambiente, el precipitado formado se se-
para por filtración. Se lava con acetona y se seca durante -
dos días a 90° C, dando hidrocloreuro de dl-4-(2,6-dioxo-3-
fenil-3-piperidil)-1-(4-metilbencil)-piperidina; punto de -
fusión 258-260° C, como polvo amorfo blanco.

25 EJEMPLO XXVIII

Una mezcla de 2,9 partes de 2-(clorometil)-tiofe-
no, 5,6 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperi-
dina, 6,4 partes de carbonato de sodio, unos cuantos cris-
tales de yoduro de potasio, 100 partes de 4-metil-2-pentano-
30 na y 100 partes de n-butanol, se agita y se somete a reflu-
jo durante sesenta horas. Después de haber enfriado, se agre

403592

- 28 -



1979

1 gan 50 partes de agua. La capa orgánica se separa, se seca
sobre carbonato de potasio y se evapora. El residuo oleoso
se disuelve en 80 partes de acetona y 400 partes de diisopro-
piléter. La solución se separa de la materia insoluble por
5 filtración y se introduce ácido clorhídrico gaseoso en el
filtrado.

El hidrocioruro precipitado se separa por filtra-
ción y se seca, dando hidrocioruro crudo de dl-4-(2,6-dioxo-
2-fenil-3-piperidil)-1-(2-tienil-metil)-piperidina. Esta sus-
10 tancia se tritura en 100 partes de 2-propanol hirviente. La
parte sin disolver se separa por filtración, dando hidrocioru-
ro de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-1-(2-tienil-metil)-
piperidina, con un punto de fusión de 266,2 - 269,2 G, como
polvo amorfo blanco grisáceo.

15

EJEMPLO XXIX

A una mezcla agitada de 5,5 partes de dl-4-(2,6-
dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, 6,4 partes de carbo-
nato de sodio, unos cuantos cristales de yoduro de potasio,
80 partes de 4-metil-2-pentanona y 80 partes de n-butanol,
20 se agrega gota a gota, una solución de 3,4 partes de cloruro
de 4-etilbencilo en 20 partes de 4-metil-2-pentanona y 20 -
partes de n-butanol. Una vez completa la adición, la mezcla
total se agita y se somete a reflujo durante sesenta horas.
Después de haber enfriado, se agregan 50 partes de agua.

25

La capa orgánica se separa, se seca sobre carbo-
nato de potasio, se filtra y se evapora el filtrado. El re-
siduo oleoso se disuelve en una mezcla de 160 partes de dii-
sopropil-éter y 40 partes de acetona. Esta solución se fil-
tra y se introduce ácido clorhídrico gaseoso en el filtrado.

30

El hidrocioruro sólido se separa por filtración y se seca, -

408592

- 29 -



1 dando hidrocioruro crudo de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-pipe-
ridil)-1-(4-etilbencil)-piperidina. La sustancia se hierve
en 160 partes de 4-metilo-2-pentanona y la parte sin disol-
ver se separa por filtración, dando hidrocioruro crudo de dl-
5 4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-1-(4-etilbencil)-piperidina.

La fracción se recristaliza en una mezcla de 80
partes de 2-propanol y 20 partes de metanol. La mezcla total
se filtra y después de haberse enfriado el filtrado hasta el
día siguiente a 0° C, se obtiene hidrocioruro de dl-4-(2,6-
10 dioxo-3-fenil-3-piperidil)-1-(4-etilbencil)-piperidina con
un punto de fusión de 276,6-280° C, como polvo amorfo blan-
co.

EJEMPLO XXX

15 A una mezcla agitada de 5,5 partes de dl-4-(2,6-
dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, 6,4 partes de carbo-
nato de sodio, unos cuantos cristales de yoduro de potasio en
80 partes de 4-metil-2-pentanona y 80 partes de n-butanol,
se agrega gota a gota, una solución de 3,4 partes de cloruro
de 2,5-dimetilbencilo en 20 partes de 4-metil-2-pentanona y
20 partes de n-butanol. Una vez completa la adición, la mez-
cla total se agita y se somete a reflujo durante treinta ho-
ras. Después de haber enfriado, se agregan 50 partes de agua.
La capa orgánica se separa, se seca sobre carbonato de pota-
sio, se filtra y se evapora. El residuo sólido se tritura en
25 80 partes de diisopropiléter, dando dl-1-(2,5-dimetilbencil)
-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, con un punto
de fusión de 184,2-186° C, como escamas de color café gri-
sáceo.

EJEMPLO XXXI

30 Una mezcla de 3,2 partes de cloruro de 4-fluor-

408 592

- 30 -



1 bencilo, 5,5 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenilo-3-piperidil)
-piperidina, 6,4 partes de carbonato de sodio, unos cuantos
cristales de yoduro de potasio en 100 partes de 4-metil-2-
5 pentanona y 100 partes de n-butanol, se agita y se somete a
reflujo durante veinticuatro horas. Después de haber enfria
do la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora.
El residuo semisólido se tritura en 80 partes de acetona ti-
bia. La parte sin disolver se separa por filtración. Al fil-
trado se agregan 240 partes de diisopropiléter y entonces -
10 se introduce ácido clorhídrico gaseoso en la solución.

Después de haber mantenido a la temperatura am-
biente, el sólido precipitado se filtra y se seca durante
dos días a 100° C, dando hidrocloreuro de dl-4-(2,6-dioxo-3-
15 fenil-3-piperidil)-1-(4-fluorobencil)-piperidina, con un
punto de fusión de 279° - 283,8° C, como polvo amorfo ama-
rillo pálido.

EJEMPLO XXXII

Una mezcla de 3,7 partes de 1-cloro-4-fenil-buta-
no, 5,5 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-pipe-
20 ridina, 6,4 partes de carbonato de sodio, unos cuantos cris-
tales de yoduro de potasio en 100 partes de 4-metil-2-penta-
nona y 100 partes de n-butanol, se agita y se somete a re-
flujo durante sesenta horas. Después de haber enfriado, la
mezcla de reacción se filtra. El filtrado orgánico se seca
25 sobre carbonato de potasio y se evapora. El residuo oleoso
se disuelve en 64 partes de diisopropil-éter y se evapora.
El residuo sólido se tritura en diisopropil-éter, dando el
producto.

La sustancia se hierve en una mezcla de 64 partes
30 de diisopropil-éter y 24 partes de acetona. La parte sin -

408 592

- 31 -



1 disolver se separa por filtración, dando el producto. Esta
fracción se disuelve en 64 partes de acetona hirviente.
Después de haber enfriado por dos días a 0°C., se separa
5 por filtración, dl-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-l-(4-
fenilbutil)-piperidina con un punto de fusión de 149-150°C,
como polvo amorfo blanco grisáceo.

EJEMPLO XXXIII

Una mezcla de 4,6 partes de l-bromo-3-fenil-pro
pano, 5,5 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-
10 piperidina, 5,3 partes de carbonato de sodio, unos cuantos
cristales de yoduro de potasio, en 100 partes de 4-metil-2
-pentanona y 100 partes de n-butanol, se agita y se somete
a reflujo durante sesenta horas. Después de haber enfriado,
la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora.
15 El residuo semisólido se disuelve en 120 partes de acetona
hirviente. Después de haber enfriado hasta el día siguiente
a -20°C, se obtiene dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-l-
(3-fenilpropil)-piperidina de un punto de fusión de 144-146
°C, como polvo amorfo blanco.

20

EJEMPLO XXXIV

A una mezcla agitada de 5,5 partes de dl-4-(2,6-
dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, 5,3 partes de carbo-
nato de sodio, unos cuantos cristales de yoduro de potasio
en 100 partes de 4-metil-2-pentanona y 100 partes de n-buta
25 nol, se agregan en porciones 4,3 partes de l-anilinocarbo
nil-2-cloro-etano. Una vez completa la adición, la mezcla
total se agita y se somete a reflujo durante sesenta horas.
Después de haber enfriado, se agregan 100 partes de agua.
La capa orgánica se separa y, después de un tiempo corto,
30 precipita un sólido. Después de haber reposado durante

408 592

- 32 -



1 treinta minutos a la temperatura ambiente, este sólido se
separa por filtración, dando dl-1- [2-(N-anilincarbo-
5 nil)-etil]-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina cruda.
La sustancia se recrystaliza en 80 partes de acetona.

5 Después de haber enfriado hasta el día siguien-
te a 0°C, se obtiene dl-1-[2-(N-anilincarbo-
nil)-etil]-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina con un punto de
fusión de 132,6-143°C, como polvo granulado blanco.

EJEMPLO XXXV

10 Una mezcla de 5,3 partes de 1-bromo-3-(4-metil-
fenoxi)propano, 5,5 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-
piperidil)-piperidina, 5,3 partes de carbonato de sodio,
unos cuantos cristales de yoduro de potasio en 100 partes
de 4-metil-2-pentanona y 100 partes de n-butanol, se agita
15 y se somete a reflujo durante sesenta horas. Después de
haber enfriado, la mezcla de reacción se filtra y el fil-
trado se evapora. El residuo oleoso se disuelve en una mez-
cla de 400 partes de diisopropil-éter y 80 partes de ace-
tona. La solución se separa por filtración de la materia
20 insoluble y se introduce ácido clorhídrico gaseoso en el
filtrado, Se obtiene un hidrocioruro pegajoso. El disolven-
te se decanta y se evapora. La mezcla total (residuo e hi-
drocloruro pegajoso) se tritura en 2-propanol dando el pro-
ducto. La sustancia se hierve en 160 partes de 4-metil-2-
25 pentanona. La parte no disuelta se separa por filtración
(el filtrado se deja a un lado), dando hidrocioruro de dl-
4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-1-[3-(4-metilfenoxi)pro-
pil]-piperidina menos puro, p.f. 152,6 → 180°C (desc.). El
filtrado que se dejó a un lado se enfría durante 2 horas a
30 -20°C, dando el producto. Este producto se hierve en 110

408592



1 partes de 2-propanol. La parte no disuelta se separa por
filtración para dar hidrocioruro de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil
-3-piperidil)-1- [3-(4-metilfenoxi)propil] piperidina, que funde
de a 154 → 204°C, en forma de polvo amorfo blanco.

5

EJEMPLO XXXVI

Se agita y se calienta a reflujo durante 60 horas una mezcla de 4,4 partes de 1-benzoil-4-clorobutano, 5,5 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)piperidina, 5,3 partes de carbonato sódico y algunos cristales de yoduro potásico con 100 partes de 4-metil-2-pentanona y 100 partes de n-butanol. Después de enfriar se añaden 70 partes de agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre carbonato potásico, se filtra, se lava con acetona y se evapora. El residuo oleoso se disuelve en una mezcla de 80 partes de éter di-isopropílico y 120 partes de acetona y la mezcla se evapora de nuevo. El residuo semisólido se disuelve en acetona y se evapora. Después el residuo se tritura en 40 partes de acetona para dar dl-1-(4-benzoilbutil)-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, p.f. 142,4-143,4°C, como polvo granulado blanco.

15

20

EJEMPLO XXXVII

Una mezcla de 4,7 partes de 1-cloro-3-(4-metoxifenoxi)-propano, 5,5 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, 5,3 partes de carbonato de sodio, unos cuantos cristales de yoduro de potasio, en 100 partes de 4-metil-2-pentanona y 100 partes de n-butanol, se agita y se somete a reflujo durante sesenta horas. Después de haber enfriado, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora. El residuo oleoso se disuelve en una mezcla de 400 partes de diisopropil-éter y 80 partes de acetona. De la mezcla total se separa por filtración la materia in-

25

30



408592

1 soluble y entonces se introduce ácido clorhídrico gaseoso
en el filtrado, obteniéndose un hidrocioruro pegajoso. El
disolvente se decanta y se evapora.

5 Este residuo, junto con el hidrocioruro pegajo-
so, se tritura en 80 partes de 2-propanol hirviente, dando
hidrocioruro crudo de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-
1-[3-(4-metoxifenoxi)-propil]-piperidina. Esta sustancia
se hierve en 160 partes de 4-metil-2-pentanona. La parte
sin disolver se separa por filtración, dando hidrocioruro
10 menos puro de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-1-[3-
(4-metoxifenoxi)-propil]-piperidina. La sustancia se recris-
taliza una vez más, mediante 240 partes de 2-propanol. Des-
pués de haber enfriado durante cuatro horas a 0°C, se obtie-
ne hidrocioruro de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-1-
15 [3-(4-metoxifenoxi)-propil]-piperidina con un punto de fu-
sión de 224-225,2°C, como polvo granulado blanco.

EJEMPLO XXXVIII

20 A una mezcla agitada de 5,5 partes de dl-4-(2,6-
dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, 5,3 partes de carbo-
nato de sodio, unos cuantos cristales de yoduro de potasio
en 80 partes de 4-metil-2-pentanona y 80 partes de n-butanol
se agrega gota a gota una solución de 4,2 partes de 1-ben-
zoil-3-cloro-propano, en 20 partes de 4-metil-2-pentanona
y 20 partes de n-butanol. Una vez completa la adición, la
25 mezcla total se agita y se somete a reflujo durante sesenta
horas. Después de haber enfriado, se agregan 50 partes de
agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre carbonato
de potasio, se filtra y el filtrado se evapora. El residuo
semisólido se hierve en una mezcla de 8 partes de diisopro-
30 pil-éter y 40 partes de acetona. La parte sin disolver se

408592



1 separa por filtración, dando dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina sin reaccionar.

5 El filtrado se diluye con 40 partes de acetona y 60 partes de diisopropil-éter. La mezcla total se filtra y se introduce ácido clorhídrico gaseoso al filtrado.
10 El hidrocioruro sólido precipitado se separa por filtración, dando hidrocioruro crudo de dl-1-(3-benzoilpropil)-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina. Esta sustancia se recristaliza mediante 38 partes de 2-propanol hirviente y se filtra nuevamente. Después de haber enfriado el filtrado hasta el día siguiente a 0°C, se obtiene hidrocioruro de dl-1-(3-benzoilpropil)-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, con un punto de fusión de 263,6-267°C, como polvo granular amarillo.

15

EJEMPLO XXXIX

20 Una mezcla de 4,3 partes de l-cloro-4-fenoxibutano, 5,5 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, 5,3 partes de carbonato de sodio, unos cuantos cristales de yoduro de potasio, en 100 partes de 4-metil-2-pentanona y 100 partes de n-butanol, se agita y se somete a reflujo durante sesenta horas. Después de haber enfriado, la mezcla de reacción se filtra dos veces y el filtrado se evapora. El residuo oleoso se disuelve en 24 partes de acetona. Después de haber enfriado hasta el día siguiente a 0°C. y después de haber raspado la solución
25 enfriada, se obtiene un sólido. Este se separa por filtración y se seca, dando 3 partes de producto crudo. Esta sustancia se recristaliza en 24 partes de acetona.

30

Después de haber enfriado hasta el día siguiente a -15°C., se obtiene dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)

408592

- 36.



1973

1 -1-(4-fenoxibutil)-piperidina con un punto de fusión de 147-148,6°C., como polvo amorfo blanco.

EJEMPLO XI

5 Una mezcla de 3,9 partes de 1-N-anilino-2-cloro-1-oxo-etano, 5,5 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, 5,3 partes de carbonato de sodio, uncs
10 cuantos cristales de yoduro de potasio en 100 partes de 4-metil-2-pentanona y 100 partes de n-butanol, se agita y se somete a reflujo durante sesenta horas. Después de haber enfriado, se agregan 50 partes de agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre carbonato de potasio y se evapora. El residuo se disuelve en una mezcla de 320 partes de diiso
propil-éter y 120 partes de acetona.

15 Al mantenerse a la temperatura ambiente, se separan 1,6 partes de producto (mezcla de base libre y su hidrocioruro). Entonces se introduce cloruro de hidrógeno gaseoso en las aguas madres. El hidrocioruro sólido precipitado se separa por filtración y se seca, dando el producto. Esta sustancia se hierve en 240 partes de 4-metil-2-pent
20 nona. La parte sin disolver se separa por filtración y se seca a presión reducida, dando hidrocioruro de dl-1-(2-N-anilino-carbonilmetil)-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, con un punto de fusión de 285-287°C. (dec.) como polvo amorfo blanco.

25

EJEMPLO XII

Partiendo de 4,59 partes de hidrocioruro de 2-cloro-metilpiridina, la base libre se libera como sigue: Se disuelve en 450 partes de cloroformo. A esta solución se agrega una mezcla de 250 partes de carbonato de potasio
30 y 200 partes de agua. La mezcla total se calienta durante

408592

- 37 -



1973

1 una hora a 40°C. y se filtra. La capa orgánica se seca so-
bre carbonato de potasio, se filtra y se evapora. El resi-
dio oleoso, junto con 5,5 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil
-3-piperidil)-piperidina, 5,4 partes de carbonato de sodio,
5 unos cuantos cristales de yoduro de potasio en 100 partes
de 4-metil-2-pentanona y 100 partes de n-butanol, se agita
y se somete a reflujo durante sesenta horas. Después de
haber enfriado, se agregan 50 partes de agua.

10 La capa orgánica se separa, se seca sobre carbo-
nato de potasio, se filtra y se introduce cloruro de hidró-
geno gaseoso en el filtrado. Se obtiene un hidroccloruro
semisólido. El disolvente se decanta y el residuo solidifi-
ca al rascar las paredes en una mezcla de 80 partes de ace-
tona y 40 partes de 2-propanol. Después de haber enfriado
15 durante una hora a 0°C. el producto se separa por filtra-
ción. Esta sustancia se recristaliza de una mezcla de 16
partes de acetona, 100 partes de 2-propanol y 10 partes de
agua.

20 Después de haber enfriado durante dos días a
0°C, se precipita algo de aceite. La solución sobrenadante
se decanta y se evapora. El residuo sólido se recristaliza
mediante 24 partes de 2-propanol tibio para obtener el pro-
ducto. Esta sustancia se recristaliza una vez más, de una
mezcla de 60 partes de 2-propanol y 7 partes de agua. Des-
25 pués de haber enfriado durante dos días a 0°C., se obtiene
dihidroccloruro de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-1-
(2-piridilmetil)-piperidina con un punto de fusión de 247-
254°C., como polvo amorfo blanco.

30 EJEMPLO XLII

Unas cuantas gotas de una solución de 2 partes

1408592



1973

1 de sodio, en 32 partes de etanol, se agregan a una solu-
ción de 72,5 partes de dl-1-bencil-4-(α -ciano-bencil)-pi-
peridina, 15 partes de acrilonitrilo, y 150 partes de 1,4-
5 dioxano a la temperatura ambiente (la temperatura sube a
razón de 22 a 32C.). Esta adición se repite unas cuantas
veces hasta obtenerse una temperatura de 302C. Mediante
una adición posterior de unas cuantas gotas de etóxido de
sodio, la temperatura sube a 552 a 602C. Mientras se man-
tiene esta temperatura (enfriando con un baño de agua), se
10 agrega gota a gota la solución restante de etóxido de so-
dio.

Una vez completa la adición, la mezcla total se
enfria, hasta la temperatura ambiente, y se filtra. Al fil-
15 trado se agregan 100 partes de agua y la mezcla total se
extrae con éter. La capa orgánica se lava dos veces con
agua, se seca sobre K_2CO_3 , se filtra y se introduce HCl ga-
seoso en el filtrado. Se obtiene un hidrocloreuro pegajoso
el cual se solidifica al mantenerlo en reposo hasta el día
siguiente. Se separa por filtración y se tritura en aceto-
20 na, dando hidrocloreuro menos puro de dl-1-bencil-4-(1,3-
diciano-1-fenilpropil)-piperidina con un punto de fusión
de 227-2322C.

Una muestra de 3,5 partes de esta sustancia se
disuelve en una mezcla hirviente de 80 partes de isopropa-
25 nol y 40 partes de metanol y se filtra. Después de haber
enfriado durante tres horas a -202C, se obtiene hidroclo-
reuro de dl-1-bencil-4-(1,3-diciano-1-fenilpropil)-piperidi-
na con un punto de fusión de 231,8-241,42C, como polvo gra-
nulado blanco grisáceo .

30

- - - - -



408592

EJEMPLO XLIII

1 Unas cuantas gotas de una solución de 1,4 partes de sodio en 28 partes de etanol, se agregan a una solución de 67,3 partes de dl-1-bencil-4-(α -ciano-4-metoxi
5 bencil)-piperidina, 11,5 partes de acrilonitrilo y 92 partes de 1,4-dioxano, a la temperatura ambiente (la temperatura sube a 45°C). Se agrega la solución restante de etóxido de sodio, mientras que se mantiene esta temperatura. Después de haber enfriado la mezcla de reacción, se agregan 75 partes de agua y la mezcla total se extrae con 400
10 partes de éter. La capa acuosa se extrae dos veces con éter. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre K_2CO_3 y se introduce HCl gaseoso. Se obtiene un hidrocloreuro pegajoso. El éter se decanta y se pone aparte. El residuo se disuelve en una mezcla hirviente de 80 partes de acetona y 16
15 partes de isopropanol.

Después de haber enfriado hasta -20°C., se separa, por filtración hidrocloreuro de dl-1-bencil-4- [1,3-diciano-1-(4-metoxifenil)-propil] -piperidina, con un punto
20 de fusión de 248-250°C. El filtrado etéreo, que se dejó aparte, se evapora. El residuo oleoso se hierve, junto con el filtrado de la primera cosecha (acetona e isopropanol). Después de haber enfriado hasta el día siguiente a -20°C., se obtiene hidrocloreuro de dl-1-bencil-4- [1,3-diciano-1-(4-metoxifenil)-propil] -piperidina con un punto de fusión de 220-225,5°C. Al enfriarse el filtrado adicionalmente, se obtiene una tercera fracción de hidrocloreuro menos puro de dl-1-bencil-4- [1,3-diciano-1-(4-metoxifenil)-propil] -piperidina, con un punto de fusión de 193-197°C.

- - - - -



408592

1

EJEMPLO XLIV

5

10

Unas cuantas gotas de una solución de 3,6 partes de sodio en 60 partes de etanol, se agregan gota a gota a una solución de 166,6 partes de dl-1-bencil-4-(α -ciano-3-metilbencil)-piperidina, 32 partes de acrilonitrilo y 240 partes de 1,4-dioxano (ninguna reacción exotérmica). La mezcla se calienta hasta 40°C. Al llegar a esta temperatura, la solución restante de etóxido de sodio se agrega gota a gota (reacción ligeramente exotérmica: la temperatura sube de 45° a 50°C). Después de haber enfriado, se agregan 100 partes de agua y la mezcla total se extrae con 480 partes de éter. La capa acuosa se separa y se extrae una vez más con éter (2 x 160 partes).

15

20

Las capas orgánicas combinadas se secan sobre K_2CO_3 y se introduce HCl gaseoso. Se obtiene un hidrocloreuro oleoso el cual se solidifica al raspar las paredes. Se separa por filtración, se lava con acetona, se filtra nuevamente y se seca, dando hidrocloreuro de dl-1-bencil-4-[1,3-diciano-1-(3-metilfenil)-propil]-piperidina, con un punto de fusión de 221-223,5°C. como polvo amorfo blanco.

EJEMPLO XLV

25

30

Partiendo de 68 partes de hidrocloreuro de dl-1-bencil-4-(α -ciano-4-metilbencil)-piperidina, se libera la base libre de la manera usual. Después de haber extraído con éter, la capa orgánica se evapora. A este residuo se agregan 11,6 partes de acrilonitrilo en 160 partes de 1,4-dioxano. En seguida se agregan unas cuantas gotas de una solución de 2,5 partes de sodio en 44 partes de etanol (reacción exotérmica: la temperatura sube de 23° a 35°C).



408592

1 La solución restante de etóxido de sodio se agrega a un régimen tal que se mantiene la temperatura. Una vez completa la adición, la mezcla total se agita a la temperatura ambiente.

5 La mezcla de reacción se divide entre 100 partes de agua y 240 partes de éter. La capa acuosa se separa y se extrae una vez más con éter. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre K_2CO_3 , se filtran y se introduce HCl gaseoso en el filtrado. Se obtiene un hidrocloruro
10 oleoso. El éter se decanta y el residuo oleoso se solidifica al rascar las paredes en acetona, dando hidrocloruro de dl-1-bencil-4-[1,3-diciano-1-(4-metilfenil)-propil]-piperidina con un punto de fusión de 223-226°C., como polvo blanco.

15 EJEMPLO XLVI

A una solución agitada de 7,9 partes de dl-1-(4-clorobencil)-4-(α -ciano-bencil)-piperidina, 14,2 partes de acrilonitrilo y 160 partes de 1,4-dioxano, se agrega, por gotas, una solución de etóxido de sodio, preparada
20 con 3,2 partes de sodio en 50 partes de etanol, mientras que se mantiene una temperatura de 50°C. (reacción exotérmica). Después de haber enfriado a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trata con 70 partes de agua y se extrae con 2 x 300 partes de dietil-éter. Los extractos etéreos combinados se secan dos veces sobre K_2CO_3 , se filtran y se saturan con HCl gaseoso seco. Se separa un
25 aceite el cual se solidifica al enfriarse.

30 La suspensión resultante se evapora hasta sequedad y el residuo se disuelve en una mezcla de 120 partes de acetona y 40 partes de isopropanol. Al enfriarse

103592

- 42 -



1 a 0°C. durante una hora, precipita un sólido blanco el
cual, después de haber secado a presión reducida, está
constituído por hidrocioruro de dl-1-(4-clorobencil)-4-
(1,3-diciano-1-fenilpropil)-piperidina, con un punto de
5 fusión de 250-255°C., como polvo amorfo color yesca cla-
ro.

Una segunda cosecha de hidrocioruro menos puro
de dl-1-(4-cloro-bencil)-4-(1,3-diciano-1-fenilpropil)-pi-
peridina, con un punto de fusión de 248-252°C., se obtie-
ne al evaporar las aguas madres hasta sequedad y al tratar
10 el residuo resultante con 50 partes de acetona.

EJEMPLO XLVII

A una mezcla de 40,7 partes de dl-1-bencil-4-
(α -ciano-4-etilbencil)-piperidina, 7,4 partes de acril-
15 nitrilo y 80 partes de 1,4-dioxano, se agregan unas cuan-
tas gotas de una solución de 1 parte de sodio en 20 par-
tes de etanol, a una temperatura aproximadamente de 45°C.
Después de iniciada la reacción exotérmica, el resto de la
solución de etóxido de sodio se agrega gota a gota mien-
tras se mantiene una temperatura de 45-50°C. Una vez com-
20 pleta la adición, la mezcla total se agita durante cinco
minutos a la misma temperatura. Después de haber enfriado
se agregan 70 partes de agua gota a gota y la mezcla total
se extrae con éter (2 x 560 partes).

25 La capa orgánica se separa, se seca sobre car-
bonato de potasio y en la misma se introduce ácido clorhí-
drico. Se obtiene un hidrocioruro oleoso. El éter se decan-
ta y el residuo oleoso se solidifica al rascar las paredes
en acetona, dando hidrocioruro de dl-1-bencil-4-[1,3-dicia-
30 no-1-(4-etilfenil)-propil]-piperidina, con un punto de fu-

408592



1 sión de 222-228°C., como polvo granulado amarillo pálido.

Al dejar en reposo las aguas madres hasta el día siguiente, a la temperatura ambiente, se obtiene una segunda fracción de hidrocloreto menos puro de dl-1-bencil-4-[1,3-diciano-1-(4-etilfenil)-propil]-piperidina, con un punto de fusión de 190-213°C.

EJEMPLO XLVIII

A una mezcla de 10,9 partes de dl-1-bencil-4-(α -ciano-3,4-dimetilbencil)-piperidina, 1,7 partes de acrilonitrilo y 20 partes de dioxano, se agrega, gota a gota una solución de etóxido de sodio, preparada con 0,5 partes de sodio en 14 partes de etanol, a una temperatura de 50°C. (reacción ligeramente exotérmica). Una vez completa la adición, la mezcla total se agita durante treinta minutos a la misma temperatura. Entonces se agregan 50 partes de agua. La mezcla total se extrae dos veces con 200 partes de éter. La capa orgánica se seca sobre carbonato de potasio y en la misma se introduce ácido clorhídrico gaseoso. Se obtiene un hidrocloreto oleoso.

El disolvente se decanta y se evapora. El residuo, junto con el hidrocloreto oleoso, se raspa en 80 partes de acetona, dando hidrocloreto de dl-1-bencil-4-[1,3-diciano-1-(3,4-dimetilfenil)-propil]-piperidina; punto de fusión 229-249°C.

EJEMPLO XLIX

Partiendo de 25 partes de dihidrocloreto de dl-1-bencil-4-(ciano-2-piridilmetil)-piperidina, se libera la base libre de la manera usual y se extrae con éter. La capa orgánica se separa, se seca y se evapora. A este residuo se agregan 3,5 partes de acrilonitrilo y 160 partes de



408592

1 1,4-dioxano y se mantiene a la temperatura ambiente. Enton
ces se agrega gota a gota una solución de 1 parte de sodio
en 12 partes de etanol (reacción exotérmica: la temperatura
5 sube de 22° a 40°C). Una vez completa la adición, la mezcla
total se calienta durante hora y media a 50°C. Después de
haber enfriado a la temperatura ambiente, la mezcla de reac
ción se reparte entre 50 partes de agua y 240 partes de
éter. La capa acuosa se separa y se extrae una vez más con
10 160 partes de éter.

Las capas orgánicas combinadas se secan sobre
carbonato de potasio y se filtran, y se introduce cloruro
de hidrógeno gaseoso al filtrado. Se obtiene un hidroclo
ruro oleoso oscuro, la mezcla total se evapora. El residuo
oleoso oscuro se disuelve en 200 partes de agua hirviente
15 y la solución obtenida se trata con carbón vegetal activa
do y se filtra en caliente. El filtrado se enfría, se alcal
iniza con hidróxido de amonio y se extrae dos veces con
240 partes de éter. La capa orgánica se seca sobre carbo
nato de potasio, se filtra y se introduce cloruro de hidró
20 geno gaseoso en el filtrado. El hidroccloruro precipitado
se separa por filtración y se seca, dando dihidroccloruro
de dl-1-bencil-4-[1,3-diciano-1-(2-piridil)-propil]-piperi
dina; punto de fusión, 140-152°C.

EJEMPLO L

25 Una mezcla de 6,2 partes de 1-cloro-2-fenil-
etano, 10,15 partes de dl-4-(1,3-diciano-1-fenilpropil)-
piperidina, 6,4 partes de carbonato de sodio, unos cuantos
cristales de yoduro de potasio en 400 partes de 4-metil-2-
pentanona, se agita y se somete a reflujo durante cuarenta
30 y cinco horas. Después de haber enfriado, se agregan 100



1408592

1 partes de agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre K_2CO_3 y se evapora. El residuo oleoso se disuelve en una mezcla de 240 partes de diisopropiléter y 40 partes de cloroformo. La capa orgánica se seca sobre K_2CO_3 y en la misma introduce HCl gaseoso.

5 El hidrocloreto precipitado se separa por filtración y se seca para obtener el producto crudo. Esta sustancia se hierve en una mezcla de 100 partes de isopropanol y 32 partes de acetona. La parte sin disolver se separa por filtración, dando hidrocloreto de dl-4-(1,3-diciano-1-fenilpropil)-1-(2-feniletil)-piperidina; punto de fusión 254,2-271,7°C.

EJEMPLO LI

15 10 partes de una solución de 1 parte de sodio en 20 partes de etanol absoluto, se agregan gota a gota a una solución de 27 partes de dl-4-(cianobencil)-1-metilpiperidina y 7,5 partes de acrilonitrilo, en 75 partes de 1,4-dioxano (reacción exotérmica: la temperatura sube a 45°C.). La mezcla total se enfría a 20°C. y la parte restante del etóxido de sodio se agrega posteriormente gota a gota (la temperatura sube a 20°C a 70°C.). Una vez completa la adición, se agregan 50 partes de agua y 240 partes de éter. La capa acuosa se separa y se extrae dos veces con éter.

25 Las capas etéreas combinadas se lavan dos veces con agua, se secan sobre K_2CO_3 y se introduce HCl gaseoso en la solución, Se obtiene un hidrocloreto pegajoso el cual solidifica al tratarlo con acetona, dando el producto. La sustancia se recristaliza en 100 partes de metanol. Después de haber mantenido a la temperatura ambiente, se separa

30

1408592

- 46 -



1973

1 por filtración hidrocloreuro de dl-4-(1,3-diciano-1-fenil
propil)-1-metilpiperidina; punto de fusión, 278-280,8°C.;
en forma de polvo blanco. Después de haber enfriado el fil
trado a 0°C., se obtiene una segunda fracción de hidroclo
5 ruo de dl-4-(1,3-diciano-1-fenilpropil)-1-metilpiperidina
con un punto de fusión de 275-279°C.

EJEMPLO LII

A una solución de 600 partes de ácido acético
glacial y 300 partes de ácido sulfúrico concentrado, se
10 agregan 63,5 partes de dl-4-(1,3-diciano-1-fenilpropil)-pi
peridina, a una temperatura de < 20°C. La mezcla total se
calienta hasta 125°C. en el transcurso de treinta y cinco
minutos y se continúa agitando otros veinte minutos mientras
se mantiene esta temperatura. La mezcla de reacción se en
15 fría a 20°C., se vierte en 900 partes de hielo, se alcali
niza con NH₄OH a una temperatura de < 25°C. (mientras se
enfria con hielo) y se extrae con 3000 partes de cloroformo.
La capa orgánica se lava primero dos veces con 400 par
tes de agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se fil
20 tra y se evapora.

El residuo sólido se separa por filtración y el
filtrado se pone aparte. El precipitado se incorpora, con
agitación, a 320 partes de acetona, se separa por filtra
ción, y se seca, dando dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)
25 -piperidina, con un punto de fusión de 225-226,5°C.

El filtrado que se puso aparte se concentra, jun
to con el filtrado acetónico hasta un volumen de unas 100
partes, dando una segunda fracción de dl-4-(2,6-dioxo-3-
fenil-3-piperidil)-piperidina, con un punto de fusión de
30 206,2-218,8°C.



408592

EJEMPLO LIII

1 A una solución de 575 partes de ácido acético
glacial y 287,5 partes de ácido sulfúrico concentrado se
agregan 62,5 partes de dl-4-[1,3-diciano-1-(4-fluorofenil)
5 -propil]-piperidina, a una temperatura de $<20^{\circ}\text{C}$. La mezcla
total se calienta a 125°C . en el transcurso de dieciccho
minutos y se continúa agitando durante otros diez minutos
mientras se mantiene esta temperatura. La mezcla de reac-
ción se enfría hasta 23°C ., se vierte en 500 partes de
10 hielo y se alcaliniza con NH_4OH a una temperatura de 20°C .
(mientras se enfría con hielo). La capa acuosa se extrae
con 5000 partes de cloroformo.

15 La capa orgánica se separa, se lava con 1000
partes de una solución de K_2CO_3 al 5%. Durante esta mani-
pulación se forma un precipitado sólido. Este se separa por
filtración y el filtrado se pone aparte. La torta residual
de la filtración se disuelve en 3000 partes de cloroformo
hirviente. Entonces se agrega Na_2SO_4 a la solución calien-
te y la mezcla total se filtra y se evapora, dando dos
20 fracciones: (a) dl-4-[2,6-dioxo-3-(4-fluoro-fenil)-3-piperi-
dil]-piperidina, con un punto de fusión de $241-242,5^{\circ}\text{C}$.,
como polvo blanco amorfo; y (b) dl-4-[2,6-dioxo-3-(4-fluo-
ro-fenil)-3-piperidil]-piperidina menos pura, con un pun-
to de fusión de $232-234,5^{\circ}\text{C}$.

25 Del filtrado clorofórmico que se puso aparte
se separa la capa clorofórmica, se lava con 400 partes de
agua, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora, dando
una tercera fracción de dl-4-[2,6-dioxo-3-(4-fluorofenil)-
3-piperidil]-piperidina menos pura; punto de fusión $226,2-$
30 234°C .



403592

1

EJEMPLO LIV

5

10

15

A una solución de 730 partes de ácido acético glacial y 365 partes de ácido sulfúrico concentrado se agregan 79,8 partes de dl-4-[1,3-diciano-1-(3-metilfenil)-propil]-piperidina, a una temperatura de <20°C. La mezcla total se calienta a 130°C. en el transcurso de quince minutos. La mezcla de reacción se enfría a 20°C. y se vierte sobre 700 partes de hielo triturado, se alcaliniza con NH₄OH a una temperatura de <25°C. y entonces se extrae dos veces con 3000 partes de cloroformo. La capa orgánica se separa, se lava dos veces con una solución de K₂CO₃ al 5% y dos veces con 500 partes de agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El residuo oleoso se solidifica al evaporarse en acetona. El sólido obtenido se tritura en acetona, dando dl-4-[2,6-dioxo-3-(3-metilfenil)-3-piperidil]-piperidina, con un punto de fusión de 190,4-193-2°C., como polvo amarillo pálido.

20

Las aguas madres se evaporan y el residuo se tritura en acetona, dando una segunda fracción de dl-4-[2,6-dioxo-3-(metilfenil)-3-piperidil]-piperidina, con un punto de fusión de 185-191,5°C.

EJEMPLO LV

25

30

A una mezcla agitada de 5,5 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, 6,4 partes de carbonato de sodio, unos cuantos cristales de yoduro de potasio en 80 partes de 4-metil-2-pentanona y 80 partes de n-butanol, se agrega gota a gota una solución de 5 partes de l-N-anilino-2-bromo-etano, en 20 partes de 4-metil-2-pentanona y 20 partes de n-butanol. Una vez completa la adición, la mezcla total se agita y se somete a reflujo durante sesenta



1973

408592

1 horas. Después de haber enfriado, se agregan 50 partes de
agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre carbonato
de potasio, se filtra y se evapora. El residuo oleoso se
5 cristaliza en una mezcla hirviente de 20 partes de acetona
y 80 partes de diisopropil-éter, dando el producto. La sus-
tancia se disuelve en 90 partes de acetona hirviente.

Después de haber mantenido hasta el día siguien-
te a la temperatura ambiente, se obtiene el producto. Esta
sustancia se disuelve en 120 partes de metanol y se filtra
10 esta solución. A este filtrado se agrega una solución de
2,6 partes de dihidrato de ácido oxálico en 40 partes de
metanol. La mezcla total se concentra a un volumen de unas
125 partes. Después de haber mantenido esta solución duran-
te dos días a la temperatura ambiente, se obtiene dioxala-
15 to impuro de dl-1-(2-N-anilino-etil)-4-(2,6-dioxo-3-fenil-
3-piperidil)-piperidina. Al mantenerse el filtrado adicio-
nalmente durante cuarente y ocho horas, a la temperatura
ambiente, se obtiene dioxalato de dl-1-(2-N-anilino-etil)-
-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, con un pun-
to de fusión de 99,2-143°C. (dec.), como polvo blanco en
20 hojuelas.

EJEMPLO LVI

Una mezcla de 2,6 partes de 1,2-epoxietil-bence-
no, 5,5 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-pi-
25 peridina y 80 partes de xileno anhidro, se agita y se some-
te a reflujo durante sesenta horas. La mezcla de reacción
se evapora. El residuo sólido se lava con acetona y se se-
ca, dando un producto racémico. Esta sustancia se hierve
en una mezcla de 64 partes de acetona y 60 partes de cloro-
30 formo. La parte sin disolver se separa por filtración y se

408592

- 50 -



1973

1 guarda el filtrado. La parte sin disolver se hierve una
vez más en 200 partes de acetona, y el material que queda
sin disolver se separa por filtración y se seca, dando un
estereo-isómero de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-1-
5 (2-hidroxi-2-feniletíl)-piperidina, en forma de polvo amorfo
de color yesca con un punto de fusión de 265-267°C.

Después de haber enfriado el filtrado antes men-
cionado hasta el día siguiente a -20°C, el producto crudo
se separa por filtración y se hierve una vez más en 32 par-
tes de acetona. La parte sin disolver se separa por filtra-
ción y, después de haber enfriado el filtrado hasta el día
siguiente a -20°C., se obtiene un segundo estereo-isómero
de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-1-(2-hidroxi-2-
fenil-etil)-piperidina, con un punto de fusión de 210,2-
15 215,4°C., como polvo blanco amorfo.

EJEMPLO LVII

Una mezcla de 3,4 partes de 1-benzóil-2-cloro-
etano, 10,9 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-
piperidina, unos cuantos cristales de yoduro de potasio en
20 100 partes de tolueno anhidro, se calienta dentro de un
tubo sellado durante setenta y dos horas a 120°C. Después
de haber enfriado hasta la temperatura ambiente, se separa
por filtración hidrocioruro de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-
piperidil)-piperidina. Al mantener el filtrado a la tempe-
25 ratura ambiente, se formó un precipitado que dió dl-1-(2-
benzóil)-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-piperidina, con
un punto de fusión de 103-110°C., como polvo amorfo blan-
co.

EJEMPLO LVIII

30 Una mezcla de 31 partes de hidrocioruro de dl-

1408592

- 51 -



1 1-bencil-4-(1,3-diciano-1-fenilpropil)-piperidina y 135
partes de ácido clorhídrico 12N, se somete a reflujo duran
te unas 16 horas. La mezcla caliente se diluye lentamente
con aproximadamente el mismo volumen de agua, con lo cual
5 precipita un aceite. Al agregar unas 50 partes de cloro-
formo, este aceite solidifica. Entonces la mezcla se en-
fría hasta la temperatura ambiente, con agitación. Después
el sólido obtenido se recoge sobre un filtro, se lava su-
cesivamente con cloroformo y con agua, y se seca, dando
10 unas 25 partes de dl-1-bencil-4-(2,6-dioxo-fenil-3-piperi-
dil)-piperidina; p.f. 299-306°C.

EJEMPLO LIX

Una mezcla de 51 partes de dl-4-(1,3-diciano-1-
fenilpropil)-piperidina y 280 partes de ácido clorhídrico
15 concentrado se somete a reflujo durante 16 horas. Después
de haber enfriado aproximadamente a 60°C., la mezcla de
reacción se vierte sobre una solución de 300 partes de
acetato de sodio en 1000 partes de agua. La solución ob-
tenida se separa de algunas impurezas, por filtración,
20 después de lo cual se alcaliniza por adición de amoniaco
concentrado en exceso. Precipita algo de producto gelati-
noso. En seguida se agregan unas 225 partes de cloroformo
y la mezcla total se agita vigorosamente. Se dejan asentar
las capas y, después de un tiempo corto, precipita un sólido.
25 Después de unas horas de reposo a la temperatura am-
biente, el sólido se separa por filtración.

Se lava con un volumen pequeño de cloroformo y
con agua. Después de haber secado este producto, primero
al aire durante unas cuantas horas, y luego durante unas
30 2 horas a vacío, aproximadamente a 50°C., y finalmente du-



MAR. 1973

403592

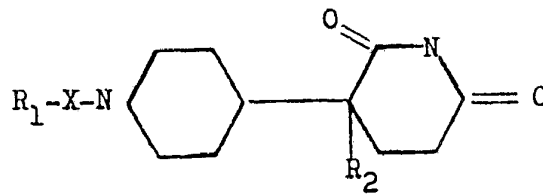
1 rante otras 2 horas aproximadamente a 100°C., se obtienen
unas 44 partes de dl-4-(2,6-dioxo-3-fenil-3-piperidil)-pi-
peridina.

5 En resumen, la Patente de Introducción que se so-
licita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de derivados
de 4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-piperidina de fórmula gene-
ral

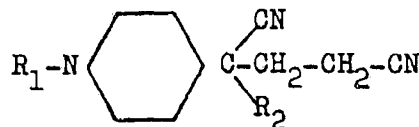
10



15

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
donde X representa alquilo inferior o alqueno inferior,
R₁ representa hidrógeno, fenilo o fenilo sustituido con
átomos de halógeno o uno o dos grupos alquilo inferior y
R₂ representa fenilo o fenilo mono- o di-sustituido con
alquilo inferior caracterizado por ciclar un compuesto
de fórmula

20



25

2. Un método según la reivindicación 1, carac-
terizado por someter a reflujo un compuesto de la fórmula
II con ácido clorhídrico concentrado, para obtener un com-
puesto de fórmula general I.

30

408592

- 53 -



1973

1

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 4-(2,6-DIOXO-3-PIPERIDIL)-PIPERIDINA".

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de cincuenta y tres páginas mecanografiadas.

Madrid, 14 de noviembre de 1972.

BERNARDO UNGRIA

10

P.P.

15

20

25

30

