

408600



Int. Cl.²: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INTRODUCCION

SOLICITANTE: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

RESIDENCIA: Turnhoutsebaan 30. BEERSE, Bélgica.

ENUNCIADO: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE 2,2-DIARIL-OMEGA-(4'-FENIL-1'-PIPERIDINO)-ALCANONITRILOS".

Prioridad: Patente n.º del.....

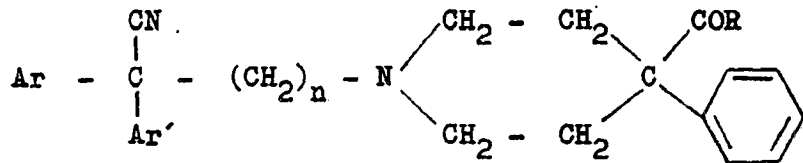
es



1

La presente invención se refiere a un procedi-
 miento para preparar derivados de 2,2-diaril-w-(4'-fenil-
 l'-piperidino) butironitrilo y valeronitrilo. En particu-
 lar, esta invención trata sobre compuestos con la fórmula
 estructural general:

5



10

y las sales correspondientes, en las que Ar y Ar' son ra-
 dicales arilo de preferencia con menos de nueve átomos de
 carbono, n puede ser dos o tres y R es un grupo alquilo in-
 ferior, alquiloxi, alqueniloxi, cicloalquiloxi o aralalqui-
 loxi.

15

En la fórmula estructural anterior, los radica-
 les Ar y Ar' pueden representar grupos fenilo, toliilo o xi-
 lilo. El radical R puede ser un grupo alquilo inferior como metilo,
 etilo, propilo, butilo, amilo o hexilo de cadena lineal o
 ramificada. El radical R puede también representar un ra-
 dical alquiloxi inferior de preferencia con menos de 8 áto-
 mos de carbono en el que el grupo alquilo es del mismo ti-
 po que R ó es heptilo. También se obtienen sustancias con
 actividad alta cuando el grupo R es alqueniloxi como ali-
 loxi, buteniloxi, metaliloxi, penteniloxi, etc. El radi-
 cal R puede también representar grupos cicloalquiloxi in-
 ferior como ciclopentoxi y ciclohexoxi.

20

25

También se tienen sustancias de gran potencia
 cuando el radical R representa grupos aralquiloxi como fe-
 niletoxi, fenilpropoxi, benciloxi, etc.

30

Las bases orgánicas a que se refiere esta inven-
 ción forman sales no tóxicas por adición de una gran varie-

- 3 -
408600



1 dad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales se for-
man con ácidos como sulfúrico, fosfórico, clorhídrico,
bromhídrico, yodhídrico sulfámico, cítrico, láctico, maleí-
5 nico, succínico, tartárico, cinámico, acético, benzoico,
glucónico, ascórbico, y ácidos semejantes. También forman
sales de amonio cuaternario con una gran variedad de éste-
res orgánicos de los ácidos sulfúricos, halohídricos y áci-
dos sulfónicos aromáticos. Entre estos ésteres se tienen
10 cloruro y bromuro de metilo, cloruro de etilo, cloruro de
propilo, cloruro de butilo, cloruro de isobutilo, bromuro
y cloruro de bencilo, bromuro de fenetilo, cloruro de naftil-
metilo, sulfato de dumetilo, sulfato de dietilo, benzosul-
fonato de metilo, toluensulfonato de etilo, etilenclorhi-
drina, propilenclorhidrina, bromuro de alilo, bromuro de
15 metalilo y bromuro de crotilo.

Los ésteres a que se refiere esta invención se
preparan convenientemente por condensación de 2,2-diaril-
4-halobutironitrilo o 2,2-diaril-5-halovaleronitrilo, con
un equivalente de ácido halogenado, es necesario usar o un
20 exceso de derivado del ácido isonipecótico o usar un equi-
valente de otra base para combinarla con el ácido. La con-
densación puede efectuarse en disolventes como los hidro-
carburos aromáticos de 6 a 9 átomos de carbono, los alca-
noles inferiores y las alcanonas.

25 Un método equivalente obvio es el uso del ácido
4-arilisonipecótico en lugar del éster en un disolvente
oxhidrílico en presencia de base como carbonato de sodio
y esterificar el 2,2-diaril- ω -(4'-carboxi-4-fenil-1'-pipe-
ridino) alcanonitrilo producido.

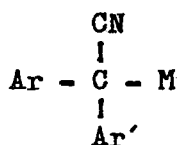
30 Para la preparación de las cetonas en las que el

408600



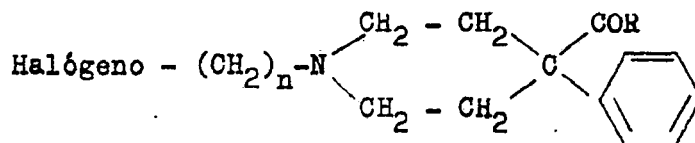
1 radical R representa un grupo alquilo inferior se sustituye el derivado del ácido isonipecótico por la correspondiente 4-aril-4-alcanoilpiperidina.

5 Otro procedimiento consiste en emplear como materia prima un diarilacetonitrilo que reacciona con un compuesto organometálico para formar el derivado α -metálico:



10

que a su vez se condensa con el derivado de 1-haloalquilpiperidina correspondiente a la fórmula:



15

con eliminación del halogenuro metálico, M-halógeno.

20

Los compuestos a que se refiere la presente invención son potentes inhibidores de la expulsión gastrointestinal y por lo tanto útiles en el tratamiento de la diarrea. Se le debe preferir con respecto a derivados de la morfina, debido a que no obran como analgésicos a las dosis terapéuticas. Además, a diferencia de otras drogas usadas en el tratamiento de la diarrea, estos compuestos no presentan efectos parasimpaticolíticos a las dosis terapéuticas.

25

30

Los compuestos que constituyen esta invención y los métodos para su preparación aparecerán más claros después de considerar los ejemplos siguientes que se presentan sólo como ilustración y no para limitar la invención ya sea en su espíritu o en su objeto. Entales ejem



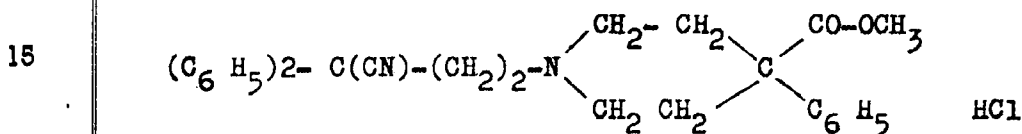
408600

14 NOV 1972

1 plos las cantidades se indican en partes por peso.

EJEMPLO 1

5 Una mezcla de 23 partes del éster metílico del ácido 4-fenilisonipecótico y 15 partes de 2,2-difenil-4-bromo-butironitrilo en 90 partes de xileno se calienta a 120°C en un reactor cerrado a presión con ácido clorhídrico diluido, se alcaliniza con solución acuosa de hidróxido de sodio y se extrae con éter, se inyecta ácido clorhídrico anhidro en la solución con lo que se precipita el clorhidrato del éster metílico del 2,2-difenil-4-(4'-carboxi-4'-difenil-1'-piperidin) butironitrilo que funde al rededor de 180-181°C. Este compuesto tiene la fórmula estructural:



EJEMPLO 2

20 Una mezcla de 23 partes del éster etílico del ácido 4-fenil-isonipecótico y 15 partes de 2,2-difenil-4-bromo-butironitrilo en 19 partes de xileno se calienta a 100-120°C durante 24 horas. Se enfría y filtra para separar el precipitado formado de bromohidrato del éster etílico del ácido 4-difenilisonipecótico. El filtrado se extrae con ácido clorhídrico diluido y se alcaliniza por adición de hidróxido de potasio acuoso concentrado y se extrae con éter. El extracto etéreo se trata con ácido clorhídrico gaseoso. El precipitado que se forma se separa por filtración. El clorhidrato del éster etílico de 2,2-difenil-4-(4'-carboxi-4'-fenil-1'-piperidino) butironitri

25

30

408600



1 lo así obtenido funde a 220,5-222°C.

EJEMPLO 3

5 Una mezcla de 46 partes del éster etílico del
ácido 4-difenilisonipecótico y 31 partes de 2,2-difenil-
5-bromovaleronitrilo se calienta en un reactor cerrado al-
rededor de 110°C durante 24 horas. Después de enfriar y
filtrar, el filtrado se extrae con ácido clorhídrico di-
luido, el extracto se alcaliniza y extrae con éter. Al tra-
tar la solución etérea con un poco más de un equivalente
10 molecular de solución al 25% de ácido clorhídrico gaseoso
en 2-propanol y enfriar se obtiene el clorhidrato del és-
ter etílico de 2,2-difenil-5-(4'-carboxi-4'-difenil-1'-
piperidino) valeronitrilo que funde alrededor de 201-203°C.

EJEMPLO 4

15 Una mezcla de 49 partes del éster n-propílico
del ácido 4-fenilisonipecótico y 30 partes del 2,2-difenil-
4-bromobutironitrilo en 200 partes de butanona se calien-
tan durante 24 horas en un reactor a presión, se enfría y
filtra. El filtrado se extrae con ácido clorhídrico diluí-
do, se alcaliniza y extrae con éter. Al tratar la solución
20 etérea con ácido clorhídrico gaseoso se forma el clorhi-
drato del éster propílico del 2,2-difenil-(4'-carboxi-4'-
fenil-1'-piperidina) butironitrilo que funde cerca de 224-
225°C.

EJEMPLO 5

25 Una mezcla de 49 partes del éster n-propílico
del ácido 4-fenilisonipecótico y 31 partes de 2,2-difenil-
5-bromovaleronitrilo en 200 partes de xileno se calienta
en una bomba a 100°C. El contenido de la bomba se enfría,
30 filtra y el filtrado se extrae con ácido diluido. El extrac-
to se alcaliniza y extrae de nuevo con éter. Por tratamiento



408600

1 de la solución etérea con ácido clorhídrico gaseoso se forma el clorhidrato del éster propílico del 2,2-difenil 5-(4'-carboxi-4'-fenil-1'-piperidino) valeronitrilo que funde a 197-198°C.

5 EJEMPLO 6

Sustituyendo el éster n-propílico usado en el ejemplo 4 por el éster isopropílico del ácido 4-fenil--isonipecótico se obtiene el éster isopropílico de 2,2-difenil-4-(4'-carboxi-4'-fenil-1'-piperidino) butironitrilo como clorhidrato que funde a 230,5-232,5°C.

10 EJEMPLO 7

Una mezcla de 49 partes del éster alílico del ácido 4-fenil-isonipecótico y 30 partes de 2,2-difenil-4-bromo butironitrilo en 200 partes de xileno se calienta a 110°C durante 24 horas, enfría y filtra. El filtrado se extrae con ácido y el extracto ácido se alcaliniza y extrae con éter. La solución etérea se trata con ácido clorhídrico anhidro y al enfriar precipita el clorhidrato del éster alílico de 2,2-difenil-4-(4'-carboxi-4'-fenil-1'-piperidino)butironitrilo que funde a 204,5-206°C.

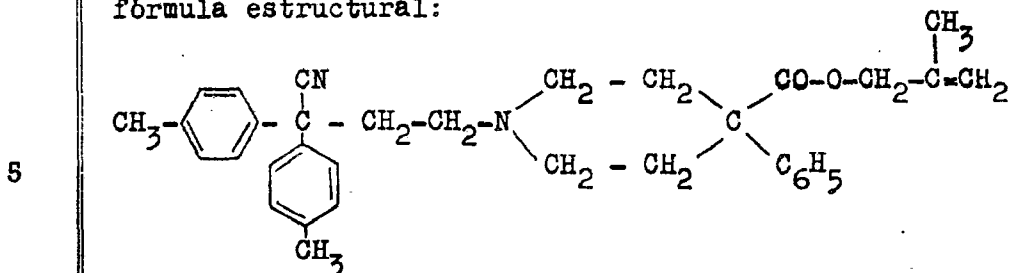
20 EJEMPLO 8

Una mezcla de 51 partes del éster metálico de ácido 4-fenilisonipecótico con 33 partes de 2,2-di-(p-tolil)-4-bromobutironitrilo en 230 partes de xileno se calienta en un reactor cerrado a 120°C durante 20 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se extrae con ácido clorhídrico diluido. La solución ácida se alcaliniza y extrae con éter. La solución etérea se seca sobre sulfato de calcio anhidro, filtra y evapora para proporcionar el éster metálico del 2,2-di-(p-tolil)-4-(4'-

408600.14



1 carboxi-4'-fenil-1'-piperidino) butironitrilo que tiene la
fórmula estructural:



EJEMPLO 9

10 Una mezcla de 51 partes del éster butílico del
ácido 4-fenil-isonipecótico y 30 partes del 2,2-difenil 4-
bromo-butironitrilo se calientan en una bomba a 100-120°C,
se enfría y filtra. El filtrado se extrae con ácido clorhí-
drico diluido, el extracto ácido se alcaliniza y extrae con
15 éter. Por tratamiento de la solución etérea con ácido -
clorhídrico precipita el clorhidrato del éster butílico de
2,2-difenil-4-(4'-carboxi-4'-fenil-1'-piperidino) butiro-
nitrilo que funde cerca de 208-208,5°C.

EJEMPLO 10

20 Una mezcla de 54 partes del éster pentílico del
ácido 4-fenilisonipecótico y 30 partes de 2,2-difenil-4-
bromobutironitrilo en 200 partes de xileno se calienta en
una vasija cerrada durante 24 horas, se enfría y filtra. El
filtrado se extrae con ácido. El extracto ácido se alcali-
niza y extrae con éter. El tratamiento del extracto etéreo
25 con ácido clorhídrico gaseoso provoca la formación del clor-
hidrato del éster pentílico de 2,2-difenil-4-(4'-carboxi-
4'-fenil-1'-piperidino) butironitrilo que funde alrededor
de 197,5-198,5°C.

EJEMPLO 11

30 Al reaccionar 28 partes del éster n-hexílico del

408600



1 ácido 4-fenilisonipecótico con 15 partes de 2,2-difenil-
4-bromobutironitrilo en 100 partes de xileno y aislar el
producto por el procedimiento descrito en el ejemplo ante-
rior se obtiene el clorhidrato del éster hexílico del 2,2-
5 difenil-4-(4'-carboxi-4'-fenil-1'-piperidino) butironitri-
lo que funde alrededor de 189-190°C.

EJEMPLO 12

10 Al reaccionar una mezcla de 78,5 partes del és-
ter heptílico del ácido 4-fenilisonipecótico y 30 partes
de 2,2-difenil-4-bromobutironitrilo en 250 partes de xi-
leno y aislar el producto como en el ejemplo anterior se
obtiene el clorhidrato del éster heptílico del 2,2-difenil
-4-(4'-carboxi-4'-fenil-1'-piperidino) butironitrilo en
250 partes de xileno que funde alrededor de 189-191,5°C.

EJEMPLO 13

15 Al reaccionar 28 partes del éster ciclohexílico
del ácido 4-fenilisonipecótico con 15 partes de 2,2-difenil-
4-bromo-butironitrilo y aislar el producto de la reacción como
en el ejemplo anterior se obtiene el clorhidrato del éster
20 ciclohexílico de 2,2-difenil-4-(4'-carboxi-4'-fenil-1'-pipe-
ridino)butironitrilo con punto de fusión alrededor de 217-220°C.

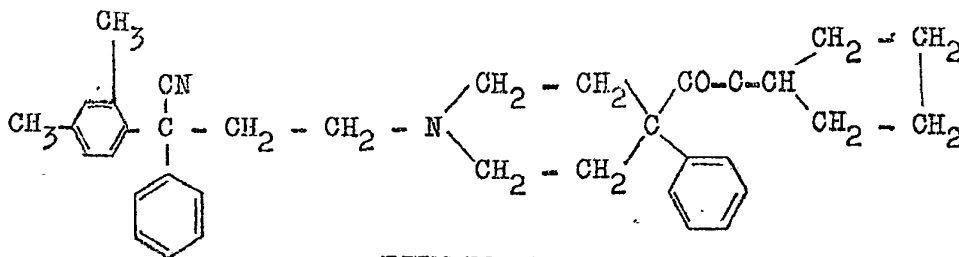
EJEMPLO 14

25 Una mezcla formada por 26,7 partes del éster ci-
clopentílico del ácido 4-fenilisonipecótico y 16,4 partes
de 2-(2,4-xilil)-2-fenil-4-bromobutironitrilo en 100 par-
tes de xileno se calienta a 110°C durante 15 horas, se en-
fría y filtra. El filtrado se extrae con ácido clorhídri-
co diluido y el extracto se lava con éter, alcaliniza y
extrae con éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato
30 de calcio anhidro, se filtra y evapora para proporcionar
el éster ciclopentílico del 2-(2,4-xilil)-2-fenil-4-(4'-



408600

1 carboxi-4'-fenil-1'-piperidino)butironitrilo que tiene la fórmula estructural



EJEMPLO 15

Una mezcla de 40 partes del éster fenetílico del ácido 4-fenilisonipecótico y 15 partes de 2,2-difenil-4-bromo-butironitrilo en 200 partes de xileno se calienta a 100-120°C durante 24 horas, enfría y filtra. El filtrado se extrae con ácido, el extracto ácido se alcaliniza y extrae con éter. Al tratar la solución etérea con ácido clorhídrico gaseoso se obtiene el clorhidrato del éster fenetílico de 2,2-difenil-4-(4'-carboxi-4'-fenetil-1'-piperidino)butironitrilo que funde a 184-187°C.

10

15

EJEMPLO 16

Una mezcla de 77 partes del éster bencílico del ácido 4-fenilisonipecótico y 30 partes de 2,2-difenil-4-bromo-butironitrilo en 200 partes de xileno se calienta durante 24 horas, se enfría y filtra. El filtrado se extrae con ácido clorhídrico diluído. El extracto se lava con éter, alcaliniza y extrae con éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato de calcio anhidro se filtra y evapora para proporcionar el éster bencílico del 2,2-difenil-4-(4'-carboxi-4'-fenetil-1'-piperidino) butironitrilo.

20

25

EJEMPLO 17

Al reaccionar 82,5 partes del éster γ -fenilpropílico del ácido 4-fenilisonipecótico con 25,6 partes de 2,2-difenil-4-clorobutironitrilo en 200 partes de xileno durante 36 horas a 120°C y aislar el producto de la reacción como en el ejemplo anterior, se obtiene el éster γ -fenil

30

408600



1 propílico de 2,2-difenil-4-(4'-carboxi-4'-fenil-1'-piperi-
dino) butironitrilo.

EJEMPLO 18

5 Una mezcla de 43 partes de 4-propanoil-4-fenil-
piperidina y 30 partes de 2,2-difenil-4-bromobutironitrilo
en 200 partes de xileno se calientan a 100-120°C durante
24 horas, se enfría y filtra. El filtrado se extrae con
ácido clorhídrico diluido. El extracto ácido se alcalini-
za y extrae con éter. El extracto etéreo se trata con áci-
10 do clorhídrico gaseoso para proporcionar el clorhidrato
de 2,2-difenil-4-(4'-propanoil-4'-fenil-1'-piperidino) bu-
tironitrilo que funde a 229,5-231°C.

EJEMPLO 19

15 Al reaccionar 90 partes de 4-propanoil-4-fenil-
piperidina con 65 partes de 2,2-difenil-5-bromovaleronitri-
lo en 500 partes de tolueno a 100°C durante 24 horas y ais-
lar el producto como en el ejemplo anterior, se obtiene el
clorhidrato de 2,2-difenil-5-(4'-propanoil-4'-fenil-1'-pi-
peridino) valeronitrilo que funde alrededor de 210-212°C.

EJEMPLO 20

20 Una mezcla de 23 partes de 4-butanoil-4-fenilpi-
peridina y 15 partes de 2,2-difenil-4-bromobutironitrilo en
100 partes de xileno se calienta en 100-120°C. Al aislar
el producto como en el ejemplo anterior se obtiene 2,2-di-
25 fenil-4-(4'-butanoil-4'-fenil-1'-piperidina) butironitri-
lo que funde alrededor de 227-228°C.

EJEMPLO 21

30 Al reaccionar 96 partes de 4-butanoil-4-fenilpi-
peridina con 65 partes de 2,2-difenil-5-bromovaleronitrilo
en 500 partes de benceno en un reactor cerrado a presión a

408600¹

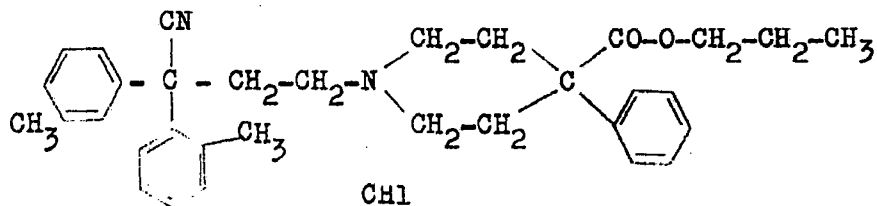
1 100-120°C durante 24 horas y aislar el producto de la reac-
ción como en el ejemplo anterior, se obtiene el clorhidra-
to de 2,2-difenil-4-(4'-butanoil-4'-fenil-1'-piperidino)
valeronitrilo que funde alrededor de 236-238°C.

5 EJEMPLO 22

Se agrega una solución de 33 partes de difenila-
cetonitrilo en 70 partes de benceno a una suspensión agi-
tada de 7 partes de sodamina en 90 partes de benceno a 30-
35°C. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora, se
10 enfría y se le adiciona en porciones una solución de 1 e-
quivalente del éster propílico del ácido 1-(2-cloroetil)-
4-fenilisonipecótico en 45 partes de xileno a 30-40°C. La
mezcla resultante se calienta a reflujo durante 2 horas,
se enfría, se filtra y extrae con ácido clorhídrico diluí-
do. El extracto ácido se alcaliniza y extrae con éter. Al
15 tratar la solución etérea con ácido clorhídrico gaseoso se
obtiene el clorhidrato del éster propílico de 2,2-difenil-
4-(4'-carboxi-4'-fenil-1'-piperidino) butironitrilo que
funde alrededor de 224-225°C.

20 Al cambiar en el procedimiento anterior a una
cantidad equivalente de di(2,5-xilil)acetonitrilo se ob-
tiene el clorhidrato del éster propílico del 2,2-di(2,5-
xilil-4-(4'-carboxi-4'-fenil-1'-piperidino) butironitrilo
que tiene la fórmula estructural:

25



30

408600



1

EJEMPLO 23

Se añade una solución de 33 partes de difenila-
 cetonitrilo en 70 partes de benceno a una suspensión agita-
 da de 7 partes de sodamina en 90 partes de benceno a 30-35
 5 20C. La mezcla se calienta a reflujo durante una hora, se
 enfría y trata poco a poco con un equivalente del éster
 etílico del ácido 1-(2-cloroetil)-4-fenilisonipecótico en
 45 partes de xileno a 30-4020C. La mezcla resultante se ca-
 10 lienta a reflujo durante 2 horas, se enfría, filtra y ex-
 trae con ácido clorhídrico. El extracto ácido se alcalini-
 za y extrae con éter. El extracto etéreo se trata con áci-
 do clorhídrico gaseoso para formar el clorhidrato del éster
 de 2,2-difenil-4-(4'-carboxi-4'-fenil-1-piperidino) butiro
 nitrilo que funde alrededor de 220,5-22220C.

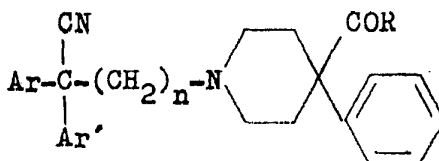
10

15

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

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de 2,2-diaril-
 omega-(4'-fenil-1'-piperidino)-alcanonitrilos de fórmula
 20 general:



25

donde Ar y Ar' son radicales de hidrocarburos arílicos
 que contienen no más de 8 átomos de carbono, n es 2 ó 3,
 y R es alquilo, -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-ciclopentilo,
 -O-ciclohexilo, o un radical -O-(alquilen)-fenilo, cuyo
 método consiste en condensar un compuesto derivado de ha-
 30 loalcanonitrilo de fórmula general

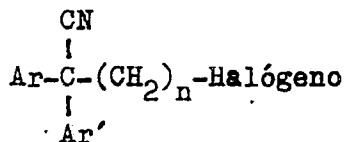
Rg

30

40860014

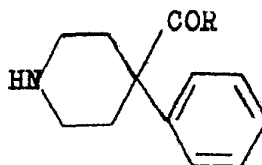


1



5

con por lo menos un equivalente de un compuesto de fórmula general



en un disolvente inerte.

10

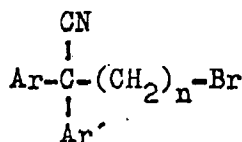
2. Un método según la reivindicación 1, caracterizado además porque la condensación se lleva a cabo a temperaturas de 0 a 160°C y a una presión de 1 a 20 kg/cm².

15

3. Un método según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado además porque el disolvente inerte es un alcohol o cicloalcohol inferior, una alcanona o cicloalcanona inferior, un hidrocarburo aromático o un halogenuro aromático.

20

4. Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque dicho derivado de haloalcanonitrilo tiene la fórmula general



25

5. Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque el éster etílico de ácido 4-fenil-isonipecótico se condensa con 2,2-difenil-4-bromo-butironitrilo para formar el compuesto éster etílico de 2,2-difenil-4-(4'-carboxi-4'-fenil-1'-piperidino)butironitrilo.

30

6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque el éster



1972

408600

1 butílico de ácido 4-fenil-isonipecótico se condensa con
2,2-difenil-4-bromo-butironitrilo para formar el compues-
to éster butílico de 2,2-difenil-4-(4'-carboxi-4'-fenil-
1'-piperidino)butironitrilo.

5 7. Un método según cualquiera de las reivindi-
caciones precedentes, caracterizado además porque el éster
alílico de ácido 4-fenil-isonipecótico se condensa con 2,2
-difenil-4-bromo-butironitrilo para formar el compuesto
éster alílico de 2,2-difenil-4-(4'-carboxi-4'-fenil-1'-pi-
10 peridino)butironitrilo.

15 8. Un método según cualquiera de las reivindica-
ciones precedentes, caracterizado además porque el éster
feniletílico de ácido 4-fenil-isonipecótico se condensa con
2,2-difenil-4-bromo-butironitrilo para formar el compuesto
éster feniletílico de 2,2-difenil-4-(4'-carboxi-4'-fenil-
1'-piperidino)butironitrilo.

20 9. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Introducción que se solici-
ta: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE 2,2-DIARIL-OMEGA-
(4'-FENIL-1'-PIPERIDINO)-ALCANONITRILIOS".

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

Madrid, 14 de noviembre 1972.

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25

30