

408926



Fe 12-8-75

Int. Cl.:	C07D 11/1961K

NUMERO 408.926

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una  
PATENTE DE INVENCION

Solicitante: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Domicilio: Turnhoutsebaan 30, BEERSE, Bélgica.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE PIPERIDINAS  
SUSTITUIDAS.

Prioridad: de la solicitud de patente japonesa nº  
94857/71 del 25 de noviembre de 1.971.

-----

l.a.



408926



1

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La invención pertenece al campo de las piperidinas sustituidas con actividad depresora del sistema nervioso central, similar a la actividad neuroléptica de las butirofenonas tales como el haloperidol. Estas butirofenonas, entre otras, están descritas en la patente estadounidense número 3.438.991.

5

COMPENDIO DE LA INVENCION

Un objeto de esta invención es proporcionar un nuevo método de preparación de una clase de piperidinas sustituidas, con ciertos sustituyentes 4,4-diarilbutilo en la posición 1. Dichas piperidinas sustituidas pueden ser utilizadas solas o en combinación con otros agentes psicotrópicos terapéuticamente activos y, por consiguiente, son valiosos agentes como depresores del sistema nervioso central.

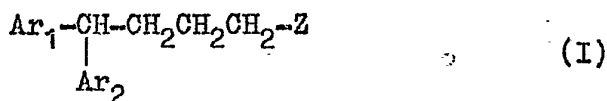
10

15

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

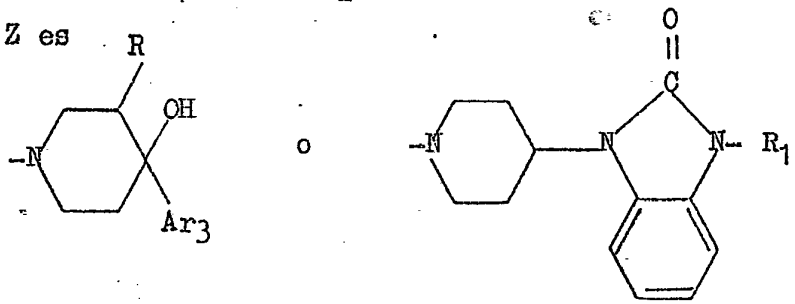
Las 1-(4,4-diarilbutil)piperidinas 4-sustituidas preparadas por el nuevo procedimiento de esta invención, pueden ser representadas estructuralmente por la fórmula:

20



donde Z es

25



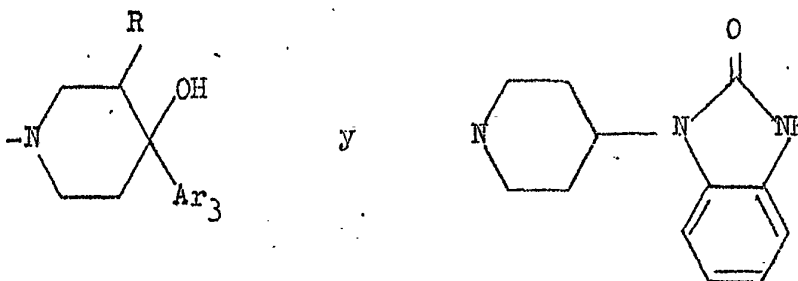
408926



23

1 y donde  $R_1$  es hidrógeno; R es hidrógeno o metilo;  $Ar_1$  es  
 halofenilo, preferiblemente fluorfenilo;  $Ar_2$  es fenilo o  
 halofenilo, preferiblemente fluorfenilo y  $Ar_3$  es fenilo,  
 alquil(inferior)fenilo, trifluormetilfenilo, halofenilo,  
 5 dihalofenilo, alquil(inferior)halofenilo o trifluormetil-  
 halofenilo. Las sales de adición con ácido de los com-  
 puestos (I), farmacológicamente activas, también están in-  
 cluidas dentro de los límites de esta invención.

10 Entre las especies aquí preferidas se encuentran  
 aquellas donde  $Ar_1$  y  $Ar_2$  son ambos fluorfenilo. Las espe-  
 cies preferidas, donde Z es



20 debido a la duración especialmente prolongada de su acti-  
 vidad neuroléptica, son aquellas donde  $Ar_1$  y  $Ar_2$  son am-  
 bos p-fluorfenilo, R es hidrógeno y  $Ar_3$  es trifluormetil-  
 fenilo, dihalofenilo, preferiblemente diclorofenilo o tri-  
 fluormetil-halofenilo, preferiblemente trifluormetil-cloro  
 fenilo.

25 En el sentido utilizado aquí, "alquilo inferior"  
 puede ser cualquier radical hidrocarbonado saturado de ca-  
 dena lineal o ramificada, conteniendo de 1 a 5 átomos de

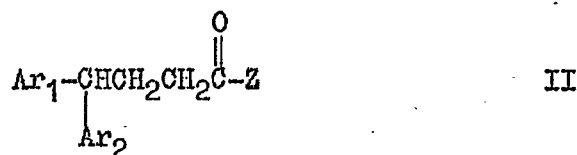
408926



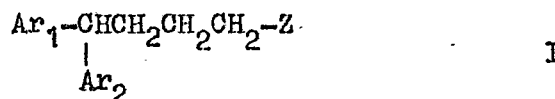
23

1 carbono aproximadamente como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo y similares y "halo" se refiere a los halógenos de peso atómico inferior a 127, es decir, flúor, bromo, cloro o yodo.

5 Los compuestos de la invención pueden ser preparados sometiendo a reducción un compuesto de fórmula:



10 con objeto de preparar compuestos de fórmula:



15 Los métodos preferidos de efectuar dicha reducción consisten en hacer reaccionar el compuesto II con hidruro de litio y aluminio, en un disolvente adecuado como tetra hidrofurano o hacer reaccionar el compuesto II con borohidruro sódico-cloruro de aluminio, en un disolvente adecuado como éter de diglima.

Otro agente reductor adecuado es el  $\text{B}_2\text{H}_6$ .

20 Los métodos ilustrativos de preparación de los productos intermedios utilizados en este procedimiento se encuentran ilustrados en los siguientes esquemas de reacción (I y II). La reacción de condensación, entre los compuestos VIII o IX por una parte y el compuesto H-Z por otra parte, preferiblemente en condiciones de reflujo, se reali-

25

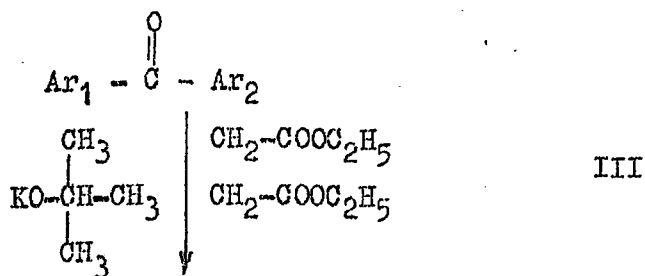


23

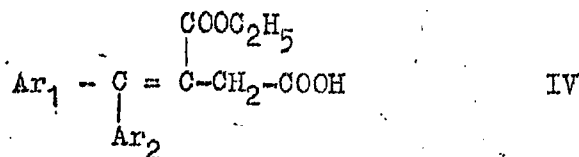
1        za en un disolvente orgánico adecuado como tetrahidrofurano.  
 Como durante la condensación se libera un equivalente de  
 ácido, es conveniente emplear una cantidad apropiada de una  
 base adecuada para combinar con el ácido liberado.

5

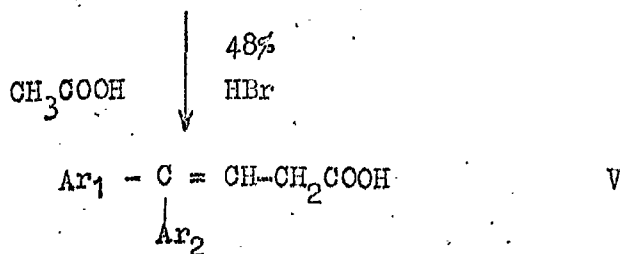
Esquema de Reacción I



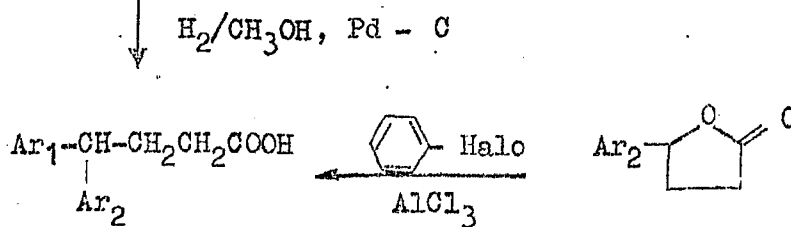
10



15



20



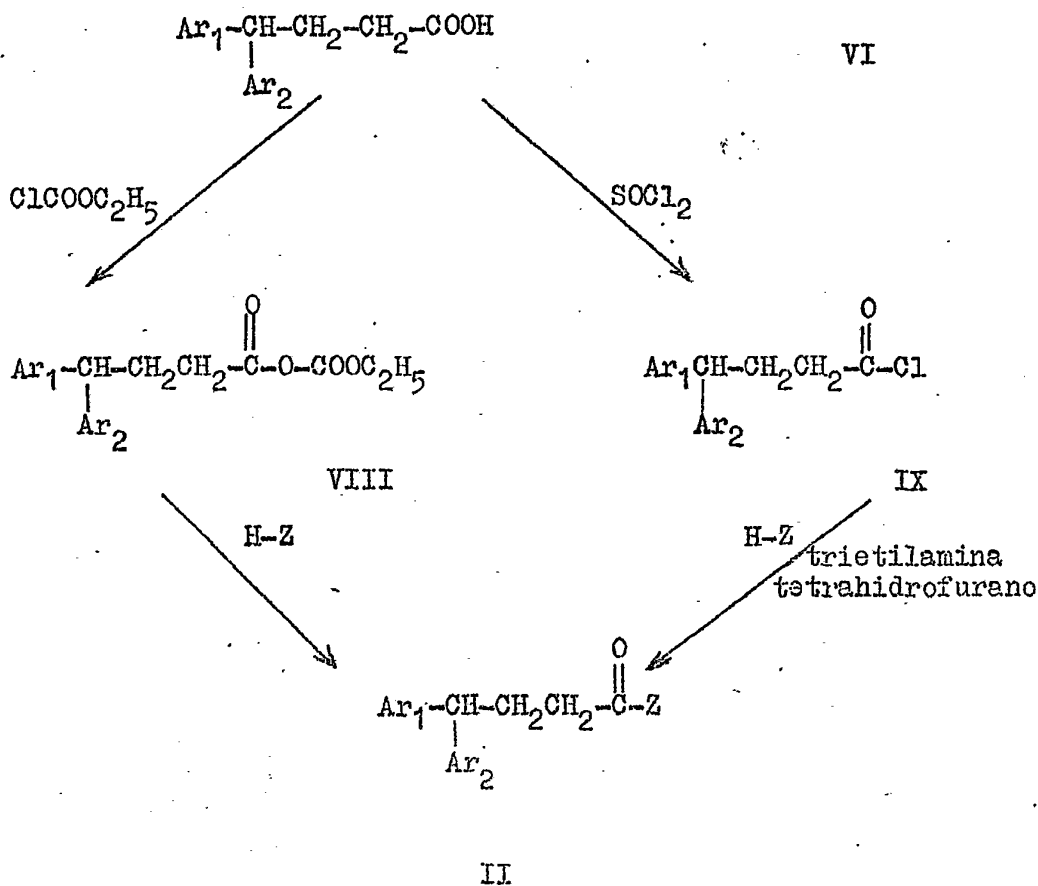
25

408926



1  
5  
10  
15  
20  
25

Esquema de Reacción II



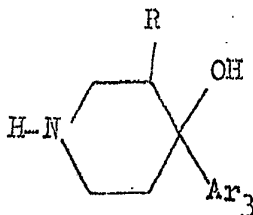
Las bases orgánicas de fórmula (I) pueden ser convertidas en las correspondientes sales de adición con ácido, farmacéuticamente aceptables, por reacción con un ácido inorgánico apropiado como, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y similares, o con un ácido orgánico apropiado como, por ejemplo, los ácidos acético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, tartárico, cítrico, sulfámico, ascórbico y similares. A su

23 NOV

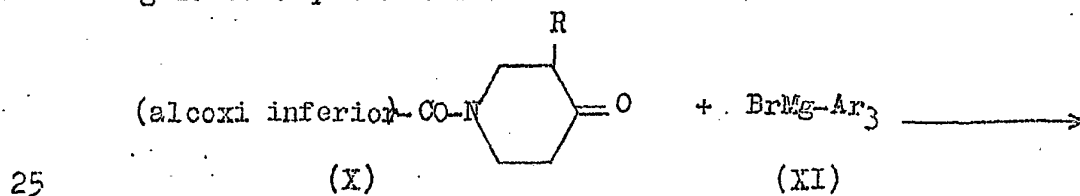


1 vez, las sales de fórmula (I) pueden ser convertidas en la  
base correspondiente por tratamiento convencional con un  
álcali adecuado.

5 Algunas de las 4-aril-4-hidroxi-piperidinas de fórmula



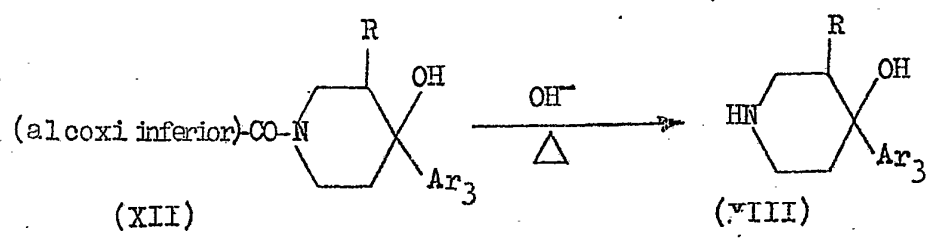
10 son conocidas en la bibliografía (véase la patente estadounidense 3.438.991). En general, pueden ser preparadas por condensación de una 1-(alcoxi inferior)carbonil-4-piperidona (X) apropiada, preferiblemente en la que la función alcoxi inferior es metoxi o etoxi, con un haluro de  
15 fenilmagnesio (XI) apropiado, bajo las condiciones de Grignard. El grupo protector en la posición 1 de la 1-(alcoxi inferior)carbonil-4-Ar<sub>3</sub>-4-hidroxi-piperidina (XII) así obtenida es después eliminado calentando esta última con un álcali adecuado, v.g. hidróxido potásico, para dar  
20 el compuesto de partida deseado (XIII). La reacción de condensación anterior puede ser ilustrada mediante el siguiente esquema de reacción:



408926



1

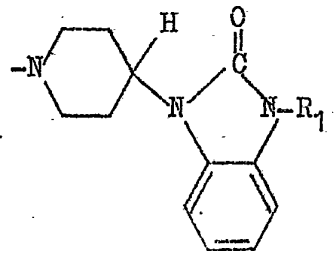


5

Alternativamente, la 1-bencil-4-piperidona puede ser condensada con (XI) y la 1-bencil-4-Ar<sub>3</sub>-4-hidroxi-piperidina así obtenida es después desbencilada, por ejemplo por hidrogenación sobre paladio en carbón, para dar el compuesto de partida deseado (XIII).

10

El compuesto HZ intermedio, donde Z es



15

puede ser preparado, por ejemplo, por desbencilación del correspondiente compuesto 1-bencilico.

20

Las piperidinas (I) preparadas por el procedimiento de esta invención y sus sales de adición con ácido, terapéuticamente activas, poseen útiles propiedades farmacológicas y farmacéuticas y tienen aplicación debido a su actividad depresora del sistema nervioso central. Más específicamente, estos compuestos son potentes agentes neurolépticos, en general similares en su actividad al conocido

25



1 agente neuroléptico 1-[ $\gamma$ -(4-fluorbenzoil)propil]-4-(4-cloro-  
fenil)-piperidin-4-ol, genéricamente conocido como haloperi-  
dol. Se sabe que las drogas neurolépticas bloquean los vómi-  
tos inducidos por la apomorfina en los perros. En el ensayo  
5 anti-apomorfina [véase el "Método 1" en Janssen, P.A.J. y  
colaboradores, *Arznein. Forsch.*, 15, 1196 (1965)], el com-  
puesto probado se administra oralmente, seguido a diferen-  
tes intervalos de tiempo por la dosis normal de apomorfina  
(0,31 mg/kg s.c.) que induciría vómitos en los perros no  
10 tratados. La actividad anti-apomorfina es demostrada por  
los compuestos de esta invención (I) y sus sales a unas do-  
sis orales desde unos 0,01 mg/kg de peso corporal en adelan-  
te. El valor  $DE_{50}$  (en mg/kg) es la dosis oral del compuesto  
probado que protege al 50 % de los animales contra la eme-  
15 sis. La duración especialmente prolongada de la actividad  
de la mayoría de los compuestos preferidos anteriormente  
descritos en comparación con el haloperidol es demostrada  
por los siguientes datos:

---

20

---

25

# 408926

23



1

## Antagonismo a la apomorfina en perros

Tiempo des pués de la dosis oral	Valores DE50 en mg/kg por vía oral			
	Compuesto A	Compuesto B	Compuesto B	Haloperidol
5 12 horas	0,08	0,02	0,030	0,06
1 día	0,095	0,025	0,030	0,16
2 días	0,12	0,055	0,037	0,60
3 días	0,16	0,095	0,046	>1,25
4 días	0,20	0,13	0,056	>1,25
5 días	0,26	0,16	0,065	-
10 6 días	>0,30	>0,20	0,076	-
7 días	>0,30	>0,20	0,090	-

Compuesto A = 1-[4,4-di-(4-fluorfenil)butil]-4-hidroxi-4-(3,4-diclorofenil)piperidina

15 Compuesto B = 1-[4,4-bis(p-fluorfenil)butil]-4-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-m-tolil)-4-piperidinol

Compuesto C = 4-(4-cloro- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-m-tolil)-1-[4,4-bis(p-fluorfenil)butil]-4-piperidinol

20 Debido a los carbonos asimétricos presentes en los compuestos (I), es evidente que es posible su existencia en forma de isómeros estereoquímicos (enantiomorfos). Si se desea, la resolución y aislamiento o la producción de una forma particular pueden realizarse por aplicación de los principios generales conocidos en la técnica. La prepara-  
25 ción de dichos enantiomorfos está incluida naturalmente den



1 tro de los límites de esta invención.

ILUSTRACIÓN DE LA PREPARACION DE LOS COMPUESTOS

INTERMEDIOS

5 A.1. Preparación de  $\gamma$ -lactona de ácido 4-(p-fluorfenil)-  
4-hidroxibutírico

10 A una mezcla agitada de 195 partes de ácido 3-(p-fluorbenzoil)propiónico y 40 partes de hidróxido sódico en 500 partes de agua se añaden poco a poco 20 partes de borohidruro sódico a la temperatura ambiente. Una vez completada la adición, se continúa agitando durante la noche. Después se añade solución de ácido clorhídrico y el producto se extrae con cloroformo. El extracto se seca, filtra y evapora. Se destila el residuo, dando  $\gamma$ -lactona de ácido 4-(p-fluorfenil)-4-hidroxibutírico, p.e. 130°C a 15 0,05 mm de presión.

A.2. Preparación de cloruro de 4,4-bis(p-fluorfenil)butirilo

20 Se agita y se calienta a reflujo durante 15 minutos una mezcla de 27,6 partes de ácido 4,4-bis(p-fluorfenil)-butírico, 48 partes de cloruro de tionilo y 120 partes de éter di-isopropílico. Se evapora la mezcla de reacción dando cloruro de 4,4-bis(p-fluorfenil)butirilo en forma de residuo oleoso.

A.3. Preparación de ácido 4,4-bis(p-fluorfenil)butírico

Primer método

25 Una mezcla de 6 partes de ácido 4,4-bis(p-fluorfe-



1 nil)-3-butenico y 1,5 partes de catalizador de paladio en  
carbón al 10 % en 80 partes de metanol, se hidrogena a la  
presión normal y a la temperatura ambiente. Cuando se ha  
absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, se interrum-  
pe la hidrogenación. El catalizador se separa por filtra-  
ción y el filtrado se evapora. El residuo oleoso se cris-  
taliza en ciclohexano (hirviendo) y se recristaliza una vez  
más en el mismo disolvente, dando ácido 4,4-bis(p-fluorfe-  
nil)butírico, p.f. 66,4°C.

10 A.4. Preparación de ácido 4,4-bis(p-fluorfenil)butírico

Segundo método

A una mezcla agitada y enfriada de 56 partes de  $\gamma$ -lactona de ácido 4-(p-fluorfenil)-4-hidroxibutírico en 320 partes de fluorbenzeno se añaden poco a poco 44 partes de cloruro de aluminio, a una temperatura comprendida entre 0° y 10°C. Una vez completada la adición, la mezcla se vierte sobre otra mezcla de hielo machacado y ácido clorhídrico. El producto se extrae con cloroformo. Se seca el extracto, se filtra y evapora. El residuo se cristaliza en n-hexano. Se filtra el producto crudo y se suspende en agua. La suspensión se alcaliniza con amoníaco y el producto se extrae con éter. Se acidula la fase acuosa con solución de ácido clorhídrico. Después de extraer con éter, este último se seca, se filtra y evapora. El residuo se cristaliza en n-hexano, dando ácido 4,4-bis(p-fluorfenil)butírico, p.f. 62°C.



1 A.5. Preparación de 4-(p-clorofenil)-1-[4,4-bis(p-fluor-  
fenil)butiril]-4-piperidinol

Se agita durante algunos minutos y se evapora una mez-  
cla de 5 partes de cloruro de 4,4-bis(p-fluorfenil)butirilo,  
5 4,2 partes de 4-(p-clorofenil)-4-piperidinol, 3 partes de  
trietilamina y 150 partes de tetrahidrofurano. El residuo  
se sacude sucesivamente con agua y solución de ácido clor-  
hídrico y el producto se extrae con éter di-isopropílico.  
El extracto se seca y evapora. El residuo se purifica por  
10 cromatografía en columna, utilizando una mezcla de cloro-  
formo y 5 % de metanol. Se recogen las fracciones puras y  
se evapora el disolvente. El residuo se cristaliza en éter  
di-isopropílico, dando 4-(p-clorofenil)-1-[4,4-bis(p-fluor-  
fenil)butiril]-4-piperidinol, p.f. 130,6°C.

15 A.6. Preparación de 1-[4,4-bis(p-fluorfenil)butiril]-4-  
( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-m-tolil)-4-piperidinol

A una solución agitada y caliente de 5,6 partes de  
hidrocloruro de 4-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-m-tolil)-4-piperidinol  
en 120 partes de tetrahidrofurano se añaden sucesivamente  
5 partes de trietilamina y, de una sola vez, una solución  
20 de 5,8 partes de cloruro de 4,4-bis(p-fluorfenil)butirilo  
en 15 partes de tetrahidrofurano. Una vez completada la  
adición, se continúa agitando durante 15 minutos. Se evapo-  
ra la mezcla de reacción y el residuo se sacude bien con  
25 agua y se añade ácido clorhídrico hasta acidez. El pro-

408926

23

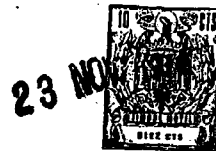


1 ducto se extrae con 4-metil-2-pentanona. Esta última se  
seca, filtra y evapora. El residuo se purifica por cro-  
matografía en columna, empleando una mezcla de cloroformo  
y 5 % de metanol. Se recogen las fracciones puras y se eva-  
5 pora el disolvente. El residuo se cristaliza en éter di-  
isopropílico, dando 1-[4,4-bis(p-fluorfenil)butiril]-4-  
( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-m-tolil)-4-piperidinol, p.f. 159,1-161,8°C.

A.7. Preparación de 4-(4-cloro- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-m-tolil)-1-  
[4,4-bis(p-fluorfenil)butiril]-4-piperidinol

10 A una solución agitada y caliente de 6,3 partes de  
hidrocloruro de 4-(4-cloro- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-m-tolil)-4-pipe-  
ridinol en 120 partes de tetrahidrofurano se añaden sucesi-  
vamente 5 partes de trietilamina y enseguida una solución  
de 5,8 partes de cloruro de 4,4-bis(p-fluorfenil)butirilo  
15 en 15 partes de tetrahidrofurano. Una vez completada la  
adición, se continúa agitando durante 15 minutos. Se evapo-  
ra la mezcla de reacción y el residuo se sacude bien con  
agua, extrayendo el producto con 4-metil-2-pentanona. Esta  
última se seca, filtra y evapora. El residuo se purifica  
20 por cromatografía en columna, utilizando una mezcla de clo-  
roformo y 5 % de metanol. Se recogen las fracciones puras  
y se evapora el disolvente. El residuo se cristaliza en  
éter di-isopropílico, dando 4-(4-cloro- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-m-  
tolil)-1-[4,4-bis(p-fluorfenil)butiril]-4-piperidinol, p.f.  
25 138,4-142,2°C.

408926



1 A.8. Preparación de 1-{1-[4,4-bis(p-fluorfenil)butiril]-4-  
piperidil}-2-bencimidazolinona

5 Se disuelven 4,3 partes de 1-(4-piperidil)-2-bencimi-  
dazolinona en 150 partes de tetrahidrofurano, con calefac-  
ción. Después se añaden sucesivamente 3 partes de trietil-  
amina y 5 partes de cloruro de 4,4-bis(p-fluorfenil)butiri-  
lo. Se evapora la mezcla y el residuo sólido se lava sucesi-  
vamente con agua y solución de ácido clorhídrico. Se filtra  
10 el producto y se cristaliza dos veces: la primera en una mez-  
cla de tetrahidrofurano y cloroformo y después en una mezcla  
de dimetilformamida y etanol, dando 1-{1-[4,4-bis(p-fluorfe-  
nil)butiril]-4-piperidil}-2-bencimidazolinona.

15 Los siguientes ejemplos se destinan a ilustrar el al-  
cance de esta invención. Salvo indicación en contrario, to-  
das las partes se dan en peso.

EJEMPLO 1

20 A una mezcla agitada de 1,65 partes de borohidru-  
ro sódico/cloruro de aluminio en 60 partes de éter de diglima  
se añade poco a poco una solución de 4,89 partes de 1-[1-  
[4,4-bis(p-fluorfenil)butiril]-4-piperidil}-2-bencimidazoli-  
nona en 50 partes de éter de diglima y la mezcla se agita  
durante 1 hora a la temperatura ambiente y después durante  
3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfría por de-  
bajo de 15°C y se añaden 70 partes de una solución de hi-  
25 dróxido sódico al 20 %. Se separa por filtración la mate-

408926



1       ria inorgánica. La fase orgánica se separa del filtrado,  
se seca, se filtra y evapora. El residuo se tritura en  
éter di-isopropílico, se filtra y cristaliza dos veces:  
la primera en una mezcla de 120 partes de acetona y 80 par  
5       tes de 4-metil-2-pentanona y después en 80 partes de ace-  
tona, dando 1-{1-[4,4-bis(p-fluorfenil)-butil]-4-piperi-  
dil}-2-bencimidazolinona, p.f. 217-219°C.

EJEMPLO 2

10       A una mezcla agitada de 0,78 partes de hidruro de  
litio y aluminio en 60 partes de tetrahidrofurano se aña-  
de poco a poco una solución de 4,7 partes de 4-(p-cloro-  
fenil)-1-[4,4-bis(p-fluorfenil)butiril]-4-piperidinol en  
50 partes de tetrahidrofurano y la mezcla se filtra duran-  
te 1 hora a la temperatura ambiente y después durante 3 ho-  
15       ras a reflujo. La mezcla de reacción se enfría a 15°C y  
se descompone mediante adiciones sucesivas de 0,9 partes  
de agua, 0,7 partes de una solución de hidróxido sódico al  
20       20 % y 3 partes de agua. Se filtra la mezcla y la torta del  
filtro se lava dos veces con éter. Las capas orgánicas com-  
binadas se secan, filtran y evaporan. El residuo se con-  
vierte en la sal hidrocioruro en metanol y éter. La sal  
cruda se separa por filtración y se cristaliza en una mez-  
cla de 16 partes de 2-propanol y 20 partes de agua, dando,  
después de secar, hidrocioruro de 4-(p-clorofenil)-1-[4,4-  
25       bis(p-fluorfenil)butil]-4-piperidinol, p.f. 151°C.

# 408926



1

### EJEMPLO 3

Los siguientes compuestos se preparan realizando las mismas operaciones descritas en el Ejemplo 2, utilizando el correspondiente compuesto 1-butirílico:

5

(a) 4-(4-cloro- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-*m*-tolil)-1-[4,4-bis(*p*-fluorfenil)butil]-4-piperidinol.

(b) hidrocloreuro de 1-[4,4-bis(*p*-fluorfenil)butil]-4-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-*m*-tolil)-4-piperidinol.

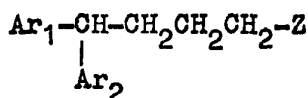
10

En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

### REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de piperidinas sustituidas de fórmula:

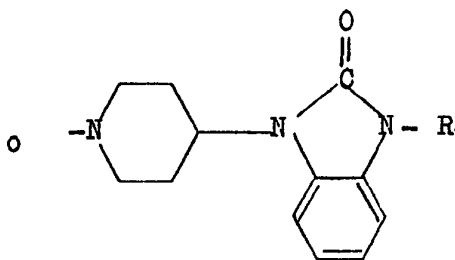
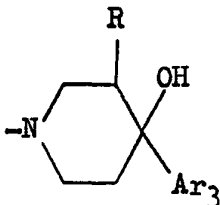
15



I

donde Z es

20



25

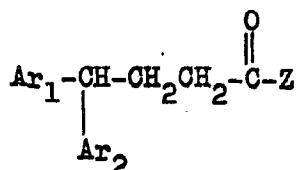
y R<sub>1</sub> es hidrógeno; R es hidrógeno o metilo; Ar<sub>1</sub> es halofenilo; Ar<sub>2</sub> es fenilo o halofenilo y Ar<sub>3</sub> es fenilo, alquil(inferior)fenilo, trifluormetilfenilo, halofenilo, dihalofenilo, alquil(inferior)-halofenilo o trifluormetil-halo

ME

408926



1 fenilo, cuyo procedimiento está caracterizado por reducir  
un compuesto de fórmula:



5 con un agente reductor seleccionado entre borohidruro sódico e hidruro de litio y aluminio o  $\text{B}_2\text{H}_6$ .

10 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 1-[1-[4,4-bis(p-fluorfenil)butil]-4-piperidil]-2-bencimidazolinona, caracterizado por reducir 1-[1-[4,4-bis(p-fluorfenil)butiril]-4-piperidil]-2-bencimidazolinona con borohidruro sódico.

15 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de 4-(p-clorofenil)-1-[4,4-bis(p-fluorfenil)butil]-4-piperidinol, caracterizado por reducir 4-(p-clorofenil)-1-[4,4-bis(p-fluorfenil)butiril]-4-piperidinol con hidruro de litio y aluminio.

20 4. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de 4-(4-cloro- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-m-tolil)-1-[4,4-bis(p-fluorfenil)butil]-4-piperidinol, caracterizado por reducir 4-(4-cloro- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-m-tolil)-1-[4,4-bis(p-fluorfenil)butiril]-4-piperidinol con hidruro de litio y aluminio.

25 *ME* 5. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de 1-[4,4-bis-(p-fluorfenil)butil]-4-

408926



1 (α,α,α-trifluor-m-tolil)-4-piperidinol, caracterizado  
por reducir 1-[4,4-bis(p-fluorfenil)-butiril]-4-(α,α,α  
-trifluor-m-tolil)-4-piperidinol con hidruro de litio y  
aluminio.

5 6. Se reivindica por último como objeto sobre  
el que ha de recaer la patente de invención que se so-  
licita por: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE PIPERI  
DINAS SUSTITUIDAS.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente memoria descriptiva que consta de diecinueve  
páginas mecanografiadas.

Madrid, 23 de noviembre de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P. 

15

20

25

*ME*