



490730

410730

memoria descriptiva

F-25-9-75 [Stamp: INT. D. 20+D//A6LK]

CLASE DE REGISTRO

Una Patente de Invención, por veinte años en España.

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE

Richardson - Merrell Inc.
- sociedad EE.UU. -

RESIDENCIA Y DOMICILIO

New York 10017 (EE.UU.)
122 East 42nd Street.

OBJETO

" Procedimiento para la preparación de derivados de piperidina substituídos "

INVENTORES :

1.- Albert Anthony Carr y 2.- Clyde Richard Kinsolving, ambos de nacionalidad de EE.UU.

PRIORIDAD :

Solicitud Patente EE.UU. Serial nº 221.823 del 28 de Enero de 1972.

410730

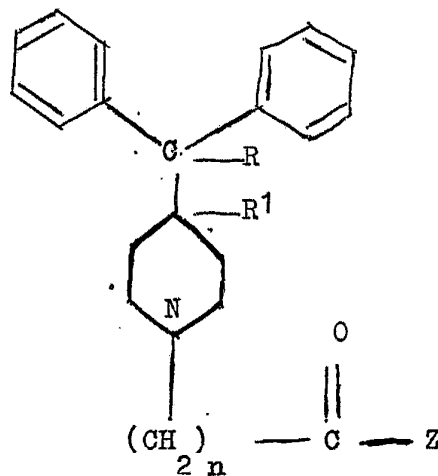
- 2 -



Son presentados compuestos novedosos útiles como agentes antihistamínicos, agentes antialérgicos y broncodilatadores por la fórmula siguiente:

5

10



15

20

25

30

en donde R representa hidrógeno o hidroxilo; R¹ representa hidrógeno; o R y R¹ tomados juntos forman un segundo enlace entre los átomos de carbono que llevan R y R¹; n es un entero positivo de desde 1 a 3; Z representa tienilo, fenilo o un fenilo sustituido en donde los substituyentes en el fenilo sustituido pueden estar unidos en las posiciones orto, meta o para del anillo de fenilo y son seleccionados de halógeno, una cadena de alquilo inferior recta o ramificada de desde 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi inferior de desde 1 a 4 átomos de carbono, un grupo dialquilamino inferior, o un grupo heterocíclico monocíclico saturado tal como pirrolidino, piperidino, morfolino, o N-alquilpiperidina-----

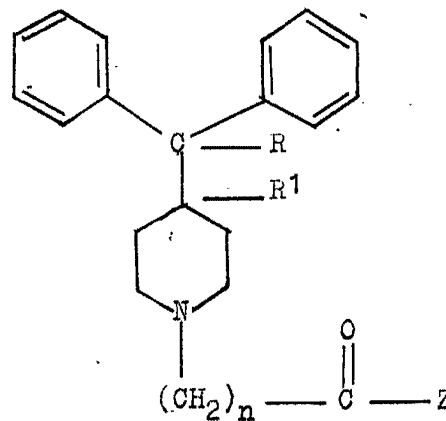


zino inferior.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y los isómeros ópticos individuales de los compuestos de la fórmula anterior, son también incluidos como una parte de esta invención.

Esta invención se refiere a la preparación de novedosos derivados de piperidina substituídos. Más particularmente esta invención se refiere a la preparación de derivados de 4-difenilmetilo-, 4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)- y 4-difenilmetilenopiperidina los cuales son útiles como agentes antihistamínicos, anti-alérgicos y broncodilatadores y a métodos para la obtención y usos de los mismos.

Los derivados novedosos de piperidina substituídos de esta invención, útiles como agentes antihistamínicos, antialérgicos y broncodilatadores son representados por la fórmula:



Fórmula I

410730



- 4 -

1 en donde R representa hidrógeno ó hidroxí; R¹ representa
hidrógeno; ó R y R¹ tomados juntos forman un segundo enla
ce entre los átomos de carbono que llevan las R y R¹; n es
un entero positivo de desde 1 a 3; Z representa tienilo, fe-
nilo ó fenilo substituído en donde los substituyentes en el
5 fenilo sunstituído son seleccionados de un átomo de halógeno,
tal como cloro, fluor, bromo ó yodo, una cadena de alquilo in-
ferior recta o ramificada de desde 1 a 4 átomos de carbono,
un grupo alcoxi inferior de desde 1 a 4 átomos de carbono, _
10 un grupo dialquilamino inferior o un grupo heterocíclico mo-
nocíclico saturado, tal como pirrolidino, piperidino, morfo-
lino ó N-alquilpiperazino inferior y puede estar unido a las
posiciones orto, meta o para del anillo de fenilo. Son in-
15 cluídas en el alcance de esta invención, las sales de adición
de ácido farmacéuticamente aceptables y los isómeros ópticos
individuales de los compuestos de la fórmula I.

20 Se puede ver que a partir de la fórmula anterior,
que los compuestos de esta invención pueden ser derivados _
de 4-difenilmetilpiperidina representados por la siguiente
fórmula II, derivada de 4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)
25 piperidina, como se representan por la siguiente fórmula _
III ó derivados de 4-difenilmetilenopiperidina como se re-
presentan por la siguiente fórmula IV.

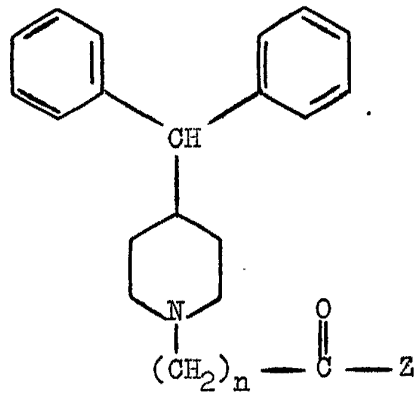
30

410730

- 5 -



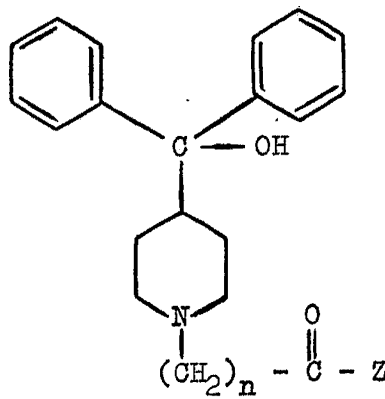
1



Fórmula II

5

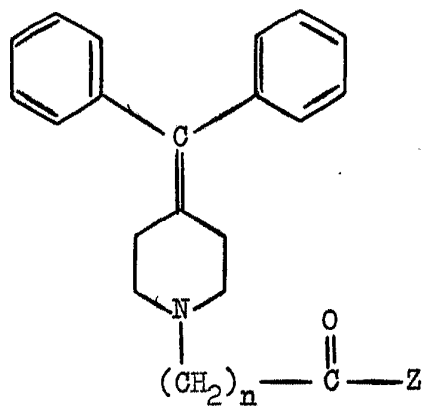
10



Fórmula III

15

20



Fórmula IV

25

30

410730
- 6 -



En las fórmulas anteriores II, III y IV, n y Z tienen los mismos significados definidos anteriormente.

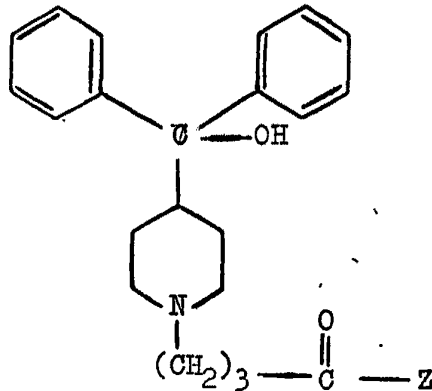
El término alquilo inferior como se usa en describir los compuestos de esta invención significa una cadena de alquilo inferior recta o ramificada de desde 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos de los grupos de alquilo inferior que pueden estar presentes en los compuestos de las fórmulas I a IV como un sustituyente de alquilo inferior recto o ramificado, o en el sustituyente dialquilamino inferior, o en el sustituyente N-alquilpiperazina inferior en Z cuando Z representa un fenilo sustituido se pueden mencionar, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, isobutilo y tert-butilo.

Los compuestos preferidos de esta invención son aquellos de las fórmulas generales II y III, en donde n y Z tienen los significados definidos anteriormente. Estos compuestos tienen propiedades antihistamínicas y antialérgicas superiores y son broncodilatadores. Adicionalmente -- estos compuestos son característicos por efectos mínimos depresores y estimulantes del sistema nervioso central así como hacerlos particularmente útiles como agentes antihistamínicos, antialérgicos y broncodilatadores.

Los compuestos más preferidos de esta invención son aquellos de la fórmula general III, en donde n es igual



a 3, y Z tienen el significado definido anteriormente y son representados por la siguiente fórmula general V;



Fórmula V

En la fórmula general anterior V, Z tienen el significado definido anteriormente.

Esta invención también incluye las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos del conjunto de las cuatro fórmulas anteriores, los isómeros -- ópticos y sales de los mismos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención son aquellas de cualquier ácido orgánico o inorgánico adecuado. Los ácidos inorgánicos adecuados son por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y los semejantes. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos carboxílicos tales como por ejemplo ácidos acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, -- fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, -

410730

- 8 -



1 hidroximaléico y dihidroximaléico, benzoico fenilacético,
4-aminobenzoico, 4-hidroxibenzoico, antranílico, cinámico,
salicílico, 4-aminosalicílico, 2-fenoxibenzóico, 2-acetoxi-
5 benzóico, mandélico y los semejantes, ácidos sulfónicos, -
tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, etanosulfó-
nico, beta-hidroxietano-sulfónico y los semejantes.

Como ejemplos de los compuestos ilustrativos de
esta invención, se pueden mencionar por ejemplo 4'-fluor-
10 4-(4-difenilmetilenopiperidino)butirofenona, 3-(4-difenil-
metilenopiperidino)-1-(2-tienil)-1-propanona, 4-(4-difenil-
metilenopiperidino)butirofenona, 4'-etil-4-(4-difenilmetil-
piperidino)butirofenona, 4'-fluor-4- \int alfa-hidroxi-alfa-
15 fenilbencil)piperidino \int butirofenona, 4'-fluor-3- \int 4-(alfa-
hidroxi-alfa-fenilbencil)-piperidino \int propiofenona, 4- \int 4-
(alfahidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino \int -4'-piperidino-
butirofenona, 2-(4-difenilmetilpiperidino)-acetofenona,
20 4'-etil-3- \int 4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)-piperidino \int
propiofenona, 4'-di-n-propilamino-4- \int 4-(alfa-hidroxi-alfa-
fenilbencil)piperidino \int butirofenona, 4'-tert-butil-4- \int 4-
(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino \int butirofenona y
25 los semejantes.

Como ejemplos de los compuestos más preferidos
de esta invención podemos mencionar por ejemplo, 4'-etil-
30 4- \int 4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino \int butirofenona,



1 4- $\overline{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino $\overline{7}$ -4'-pipe-
ridino-butirofenona, 4- $\overline{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)
5 piperidino $\overline{7}$ -4'-dimetilaminobutirofenona, 4- $\overline{4}$ -(alfa-hidroxi-
alfa-fenilbencil)piperidino $\overline{7}$ butirofenona, 4- $\overline{4}$ -(alfa-hidroxi-
alfa-fenilbencil)piperidino $\overline{7}$ -4'-metoxibutirofenona, 4'-tert-
butil-4- $\overline{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino $\overline{7}$ buti-
rofenona, 4- $\overline{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino $\overline{7}$ -1-
10 (2-tienil)-1-butanona, 4'-fluor-4- $\overline{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-
fenilbencil)-piperidino $\overline{7}$ butirofenona, y lo similar.

15 Los compuestos novedosos de esta invención son
útiles como agentes antihistamínicos, antialérgicos y bronco-
dilatadores y pueden ser administrados solos o con vehículos
farmacéuticamente aceptables y pueden estar en forma sólida
o líquida tal como, por ejemplo, tabletas, cápsulas, polvos,
soluciones, suspensiones o emulsiones.

20 Los compuestos de esta invención pueden ser admi-
nistrados oral y parenteralmente, por ejemplo, subcutánea-
mente, intravenosamente, intramuscularmente, intraperitoneal-
mente, mediante instalación nasal o por aplicación a las -
25 membranas mucosas tal como aquellas de la nariz, garganta
y tubos bronquiales, por ejemplo, como un rocío de aerosol
que contiene pequeñas partículas de un compuesto de esta in-
vención en forma de un rocío o de polvo seco.

30 La cantidad de los compuestos novedosos adminis-
trados serán variables. Dependiendo del paciente y de la -

410730

- 10 -



1 manera de la administración, la cantidad del compuesto nove-
doso administrado puede ser variable en un amplio rango -
para proveer en una dosis unitaria de desde aproximadamente
5 0.01 a 20 miligramos por kilogramo del peso del cuerpo del
paciente por dosis para lograr el efecto deseado. Por ejem-
plo los efectos antihistamínicos, antialérgicos y broncoáila-
tadores pueden ser obtenidos mediante el consumo de una forma
de dosis unitaria tal como por ejemplo, una tableta que con-
10 tiene de 1 a 50 miligramos de un compuesto novedoso de esta
invención tomada de 1 a 4 veces al día.

Las formas de dosis unitarias sólidas pueden ser
15 del tipo convencional. Así, la forma sólida puede ser una
cápsula la cual puede ser del tipo de gelatina común que --
contiene un compuesto novedoso de esta invención y un vehí-
culo, por ejemplo, lubricantes y rellenos inertes tales
como, lactosa, sucrosa, almidón de maíz y lo semejante.
20 En otra modalidad, los compuestos novedosos son tableteados
con bases para tabletas convencionales, tales como lactosa,
sucrosa, almidón de maíz y lo similar en combinación con -
25 aglutinantes tales como la acacia, almidón de maíz o gela-
tina, agentes desintegrantes, tales como almidón de maíz,
almidón de papa o ácido algínico, y un lubricante tal como
el ácido esteárico, o estearato de magnesio.

30 Los compuestos novedosos pueden también ser admi-
nistrados como dosis inyectables mediante solución o suspen-



1
5
10
15
ción del compuesto en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico, el cual puede ser un líquido estéril tal como agua y aceites, con o sin la adición de un surfactante y otros adyuvantes aceptables farmacéuticamente. Ilustrativamente de los aceites se pueden mencionar aquellos de los de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, - aceite de soya son preferidos vehículos líquidos, aceite mineral y los semejantes. En general/agua, salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, etanoles y - glicoles tales como propileno glicol o polietilenglicol -- particularmente para soluciones inyectables.

20
25
30
Para usos como aerosoles, los compuestos novedosos en solución o suspensión, pueden ser envasados en recipientes de aerosol a presión junto con un propulsor gaseoso o licuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, diclorodifluorometano con diclorodifluoroetano, dióxido de carbono, nitrógeno, propano, etc, con los adyuvantes usuales tales como co-disolventes, y agentes humectantes, como puede ser necesario o deseable. Los compuestos también pueden ser administrados en una forma no-presionada tal como en un atomizador o nebulizador.

Para ilustrar la utilidad de los compuestos de esta invención la siguiente tabulación indica la cantidad de ciertos compuestos representativos de esta invención requerido para reducir el 50% de ronchas inducidas por inyec-

410730

- 12 -



1 ciones intradermales de 1 γ de histamina en cerdos de guinea.
5 Cada compuesto fué administrado oralmente una hora antes de
la inyección de la histamina.

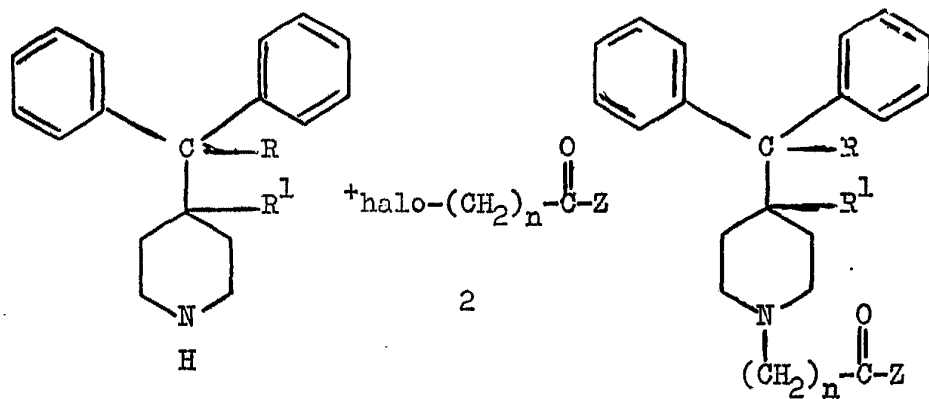
Exp. No.	Compuesto	FD ₅₀ mg/kg
4	Clorhidrato de 4- <u>4</u> -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)-piperidino-1-(2-tienil)butan-1-ona.	3.1
5	Clorhidrato de 4- <u>4</u> -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)-piperidino- <u>7</u> -4'-metilbutirofenona.	1.9
6	Clorhidrato de 4'- <u>tert</u> -butil-4- <u>4</u> -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino- <u>7</u> butirofenona.	1.8
9	4- <u>4</u> -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)-piperidino)-4'-piperidinobutirofenona.	3.4

15 Las cantidades mínimas de los compuestos de los
20 Ejemplos 4,5, 6 y 9 requeridas oralmente para prevenir espasmos bronquiales inducidos y muertes en los cerdos de --
guinea son respectivamente 1.0, 4.0 y 1.0 y 4.0 miligramos
25 por kilogramo del peso del cuerpo.

Los números de los ejemplos de los compuestos
antes mencionados corresponden a los números de los ejem-
30 plos específicos de compuestos usados para ilustrar la in-
vención



1
 5
 10
 Los compuestos de esta invención pueden ser -
 preparados por varios métodos. Algunos de los compuestos
 de esta invención son empleados para preparar otros com-
 puestos de la invención como sería aparente, a partir de lo
 siguiente. Los compuestos de la fórmula I, pueden ser -
 preparados por hacer reaccionar una piperidina sustituida,
 compuesto 1, con una omega-haloalquil aril-cetona, compuesto
 2, como se indica por lo siguiente:



I

Fórmula I

25
 En la reacción anterior halo representa un átomo de haló-
 geno reactivo, R, R¹, n y Z tienen el significado definido
 en la fórmula I.

30
 La reacción anterior se lleva a cabo en disol-
 ventos alcohólicos tales como metanol, etanol, alcohol iso-
 propílico, n-butanol y los semejantes, en disolventes de -

410730

- 14 -



1 hidrocarburo tales como benceno, tolueno, y los semejantes,
en disolventes cetónicos tales como metil isobutil cetona,
y los semejantes, o en hidrocarburos halogenados, tales, -
como clorobenceno, y los semejantes, en presencia de una
5 base inorgánica tal como bicarbonato de sódio bicarbonato
de potasio y los similares, o en la presencia de una base
orgánica, tales como trietilamina, o un exceso del compues-
to 1. En algunos casos puede ser deseable agregar cantida-
10 des catalíticas de yoduro de potasio a la mezcla de reac-
ción. El tiempo de reacción es usualmente aproximadamente
48 horas, pero puede variar de aproximadamente 4 a 120 ho-
ras a una temperatura de aproximadamente 70°C a la tempera-
15 tura del reflujo del disolvente.

Los derivados de omega-haloalquil aril cetona,
compuesto 2, son comercialmente disponibles, o pueden ser
preparados por reacción del apropiado halogenuro de omega-
20 haloalcanoilo y compuestos aromáticos en la presencia de -
cloruro de aluminio. También pueden ser preparados por --
hacer reaccionar un reactivo de Grignard fenil substituído
con omega-haloalcanonitrilos, seguido por la usual elabo-
25 ración.

Los materiales de partida de 4-difenilmetilpipe-
ridina y alfa, alfa-difenil-4-piperidinometanol como se re-
30 presentan con el compuesto 1, en donde R es hidrógeno o



1 hidroxil y R^1 es hidrógeno son comercialmente disponibles.
El 4-difenilmetilenopiperidina como se representa por el
5 compuesto 1, en donde R y R^1 forman un segundo enlace entre
los átomos de carbono que llevan R y R^1 pueden ser prepara-
dos por deshidratación de alfa, alfa-difenil-4-piperidino-
metanol por procedimientos generalmente conocidos.

10 Los compuestos de la fórmula I en donde n es el
entero 2 puede también ser preparado por la reacción de -
Mannich de alfa, alfa-difenil-4-piperidinometanol con un -
derivado de metil aril cetona de la fórmula $CH_3 - \overset{O}{\parallel} C - Z$,
15 en donde Z tiene el significado definido en la fórmula I,
en la presencia de formaldehído. Disolventes adecuados
para esta reacción incluyen ácido acético, metanol, etanol,
n-propanol, n-butanol y los similares.

20 La reacción se lleva a cabo en la presencia de
una pequeña cantidad de ácido mineral, tal como, por ejem-
plo, ácido clorhídrico concentrado durante aproximadamente
3 a 24 horas, generalmente aproximadamente 8 horas a una -
temperatura de aproximadamente 50 - 100°C.

25 Los compuestos de la fórmula I, pueden también
ser preparados por la reacción de un apropiado 1-piperidino-
alcanonitrilo substituído con un compuesto organometálico
tal como un compuesto de Grignard de arilo o un ariltio en
30 un disolvente tal como un dietiléter o tetrahidrofurano --

410730

- 16 -



1
seguido por la aislación y purificación del derivado de
anil- de 4-piperidinoalquilcetona substituído por procedi-
mientos generalmente conocidos. El derivado de nitrilo es -
5
obtenido por la reacción de un apropiado compuesto de pi-
peridino substituído con un haloalquilnitrilo.

Los compuestos de la fórmula I en donde Z repre-
senta un fenilo substituído, en donde los substituyentes -
en el fenilo substituído son seleccionados de un grupo dial-
10
quilamino inferior o un grupo heterocíclico monocíclico --
saturado y están unidos en la posición orto- ó para del --
anillo de fenilo puede también ser preparado a partir del
correspondiente derivado de fenilo substituído con halógeno,
15
preferiblemente un derivado de flúor, usando un exceso de -
la dialquilamina o de la amina heterocíclica. Cuando las
aminas volátiles son empleadas, la amina puede ser burbu-
jeada a través de una solución de un derivado de fenilo -
20
substituído con halógeno en dimetilsulfóxido a aproximada-
mente 100°C, durante aproximadamente 4 a 8 horas. Cuando
son empleadas las aminas de alto punto de ebullición, ta-
25
les como por ejemplo, piperidina, cantidades en exceso de la
amina son usadas como base, reactivo y disolvente para la
reacción, la cual se lleva a cabo a la temperatura de re-
flujo de la amina durante aproximadamente 4 a 24 horas.

30
Los siguientes ejemplos específicos son ilustra-
tivos de la invención.

410730

- 17 -



1

EJEMPLO 1

Clorhidrato de 4'-fluor-4- α -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)
piperidino γ -butirofenona.

5

10

Una mezcla de 26.73 g (0.1 mol) de alfa,alfa-difenil-4-piperidinometanol, 22 g (0.11 mol) de 4-cloro-4'-fluor-butirofenona, trazas de yoduro de potasio y 13.5g (0.16 mol) de bicarbonato de sodio en 500 ml de tolueno -- se sometió a reflujo durante 21/2 días. La mezcla se filtró y el filtrado se enfrió. El sólido resultante se convirtió por métodos generalmente conocidos a la sal de clorhidrato la cual se recristalizó desde metanol y butanona -- para dar el producto deseado, P. de F. 224.5 - 225.5°C.

15

EJEMPLO 2

Clorhidrato de 4'-fluor-3- α -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)
piperidino γ propiofenona.

20

25

30

Una mezcla de 30.4g (0.1 mol) de clorhidrato de alfa,alfa-difenil-4-piperidinometanol 9g (0.3 mol) de paraformaldehído y 13.8 g (0.1 mol) de 4'-fluoroacetofenona en 100 ml de alcohol isopropílico que contiene dos gotas de -- ácido clorhídrico concentrado se reflujo durante 24 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a aproximadamente 100 ml y se enfrió. El precipitado resultante fué -- filtrado y recristalizado desde etanol y alcohol-isopropílico para dar el producto deseado, P. de F. 250°C.

EJEMPLO 3

Clorhidrato de 4- β -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperi-
dino γ butirofenona.

A 53.4 g (0.2 mol) de alfa,alfa-difenil-4-pipe-
ridinometanol en 1 litro de tolueno se adicionó 38.4 g (0.21
mol) de 4-clorobutirofenona, 21 g (0.25 mol) de bicarbonato
de sodio y 0.1 g de yoduro de potasio. La mezcla fué calen-
tada y se sometió a reflujo durante 72 horas y se filtró.
El filtrado se concentró a 300 ml y dejo a la temperatura
ambiente hasta formar un precipitado. El precipitado se -
filtró y se disolvió en tolueno caliente, filtrado y enfria-
do. El sólido formado se disolvió en éter dietílico y se tra-
tó con HCl etereo. El producto resultante se recristalizó
desde metanol-butanona para dar el compuesto P. de F.193.5
- 195°C.

EJEMPLO 4

Clorhidrato de 4- β -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperi-
dino γ -1-(2-tienil)-butan-1-ona.

Una mezcla de 53.5 g (0.2 mol) de alfa,alfa-
difenil-4-piperidinometanol, 41.5 g (0.22 mol) de 4-cloro-
1-(2-tienil)-1-butanona, 33.6 g (0.4 mol) de bicarbonato -
de sodio y una pequeña cantidad de yoduro de potasio en 1
litro de tolueno se someten a reflujo durante 24 horas y

410730

- 19 -



se filtra. El filtrado se enfrió a la temperatura ambiente tratado con carbón y se filtró. El disolvente se eliminó bajo vacío y 500 ml de éter dietílico se agregó para disolver el residuo y se trató enseguida con HCl etéreo. El precipitado resultante se recristalizó desde metanol-butanona para dar el producto deseado. P. de F. 192.5 - 193.5°C.

EJEMPLO 5

Clorhidrato de 4- $\overline{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)-piperidino $\overline{7}$ -4'-metil-butiropfenona.

Una mezcla de 53.5 g. (0.2 mol) de alfa, alfa-difenil-4-piperidinometanol, 43,3 g (0.22 mol) de 4-cloro-4'-metilbutiropfenona. 33.6 g (0.4 mol) de bicarbonato de sodio y una pequeña cantidad de yoduro de potasio en 1300 ml de tolueno y se sometió a reflujo durante 17 horas recolectando el agua producida en una trampa Dean-Stark. La mezcla se filtró y se eliminó el disolvente. El residuo se disolvió en éter y se trató con HCl etéreo, y el precipitado resultante se lavó con éter seco y se recristalizó desde acetato de etilo-metanol y desde alcohol isopropílico para dar el producto deseado, P. de F. 236 - 237°C.

EJEMPLO 6

Clorhidrato de 4'-tert-butil-4- $\overline{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino $\overline{7}$ butiropfenona.

Una mezcla de 107g (0.4 mol) de alfa, alfa-difenil-4-piperidinometanol, 105 g (0.44 mol) de 4'-tert-

410730-



1 butil-4-clorobutirofenona, 70g (0.7 mol) de bicarbonato
potasio y una pequeña cantidad de yoduro de potasio en -
600 ml de tolueno y que se somete a reflujo y se agita du-
5 rante 2 ½ días y se filtra. El filtrado se trata con car-
bón, se filtra a través de celite y se trata con HCl etéreo.
El sólido resultante se recrystaliza desde metanol y alcohol,
isopropílico para dar el producto deseado, P. de F.234-235°C.

EJEMPLO 7

10 Clorhidrato de 4'-bromo-4-/4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)
piperidino/butirofenona.

Una mezcla de 45.4 g (0.17 mol) de alfa,alfa-
difenil-4-piperidinametanol, 49,99g (9.19 mol) de 4'-bromo-
15 4-clorobutirofenona, 30 g (0.3 mol) de bicarbonato de pota-
sio y 700 ml de tolueno se sometió a reflujo durante tres
días. Se dejó enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla
se filtró y el filtrado se enfió y se trató con HCl etéreo
20. después con éter. El sólido resultante se lava con éter se
seca y se disuelve en dos litros de metanol. La solución -
se trata con carbón, se filtra y se concentra a un volumen
de 500 ml. Se adiciona alcohol isopropílico al concentrado
25 y se calienta a una temperatura de vapor de 73°C. El con-
centrado se enfría a la temperatura ambiente y el producto
cristalizado el cual se lavó con alcohol isopropílico y -
luego con éter y se recrystalizó desde alcohol isopropílico-

30

410730

- 21 -



1 agua y alcohol isopropílico para dar el compuesto, P. de
F 251 - 252.5°C.

EJEMPLO 8

5 Clorhidrato del hidrato de 4'-fluor-2- $\sqrt{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-
fenilbencil)piperidino $\sqrt{7}$ acetofenona.

 A 40 g (0.15 mol) de alfa,alfa $\sqrt{2}$ difenil-4-piperi-
 dina-metanol en 800 ml de benceno se adicionó 16.8 g (0.2
 mol) de bicarbonato de sodio, enseguida 27.6 g (0.16 mol)
10 de 2-cloro-4'-fluoroacetofenona en 25 ml de bencen.
 La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 5 $\sqrt{3}$ horas,
 se filtró y después del filtrado se concentró a un aceite.
 El aceite se disolvió en p $\sqrt{2}$ ter dietílico, lavado con agua,
15 se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se --
 trató con HCl etéreo. El precipitado resultante se recr-
 taliza desde agua-etanol y etanol-hexano para dar el compues-
 to deseado. P. de F. de 171-174°C. (anhidro 231 - 3°C)

20 EJEMPLO 9

4- $\sqrt{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino $\sqrt{7}$ -4'-piperi-
dinobutirofenona.

 Una mezcla de 15 g (0.035 mol) de 4'-fluor-
25 4- $\sqrt{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino $\sqrt{7}$ butirofenona,
 la base libre del compuesto del Ejemplo 1 y una pequeña --
 cantidad de yoduro de potasio en 100 ml de piperidina se -
 sometió a reflujo durante 22 horas. La piperidina sin reaccio-
30 nar se eliminó bajo vacío, y el residuo restante se trituró

410730

- 22 -



1 con agua, y el agua decantada, y el residuo se disolvió
en metanol y se adicionó a una gran cantidad de agua.
El precipitado resultante se disolvió en un gran volu-
men de éter, se secó sobre sulfato de magnesio, se trató
5 con carbón y se filtró. El filtrado se concentró a un -
volumen de 50 ml y se enfrió, dando un producto el cual
se recristalizó desde éter para dar el compuesto:
P. de F. 137.5 - 139°C.

10 EJEMPLO 10

Clorhidrato de 4-(4-difenilmetilpiperidino)butirofenona.

Una mezcla de 175.5 g (0.7 mol) de 4-difenil-
metilpiperidina, 63.6 g (0.35 mol) de 4-clorobutirofenona,
15 600 ml de tolueno y una pequeña cantidad de yoduro de pota-
sio se sometió a reflujo durante 3 días y se dejó a tempe-
ratura ambiente durante 1 día. El disolvente se eliminó --
a presión reducida, y se adicionó 1 litro de éter seco, -
20 después de lo cual la mezcla se filtró. El filtrado se con-
centró y el residuo se disolvió en éter de petróleo a 75-
90°C tratado con carbón y se filtró. El filtrado se enfrió
a temperatura ambiente y el precipitado resultante se fil-
25 tró y se disolvió en éter, después se trató con HCl etéreo.
El precipitado formado, el cual fué recristalizado desde -
metanol-butanona, para dar el producto deseado, P. de F.
30 163.5 - 164.5°C:

410730

- 23 -



EJEMPLO 11

Clorhidrato 4-(4-difenilmetilpiperidino)-4'-fluorbutirofenona.

Una mezcla de 125.5 g (0.5 mol) de 4-difenilmetilpiperidina, 110 g (0.55 mol) de 4'-fluor-4-clorobutirofenona, 110 g. (0.8 mol) de carbonato de potasio, una pequeña cantidad de yoduro de potasio y 600 ml de metilisobutil cetona se somete a reflujo y se agita durante 2½ días y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en éter y se trató con HCl etéreo. Un residuo gomoso se formó el cual se disolvió en acetato de etilo con una pequeña cantidad de agua y se calentó en un baño a vapor a una temperatura de 77°C, después se enfrió. El precipitado resultante se lavó con éter y se recristalizó desde acetato de etilo, tolueno y alcohol isopropílico para dar el producto deseado, P. de F.194-195.5°C.

EJEMPLO 12

4'-dimetilamino-4-4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino-7-butirofenona

A través de una solución de 18g (0.041 mol) de 4'-fluor-4-4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino-7-butirofenona en 150 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) se burbujeó vigorosamente dimetilamina durante 6 horas a 100°C.

410730

- 24 -



1
5
10
La mayor parte del DMSO se eliminó a presión reducida y a una temperatura de 120°C. La mezcla restante se vació en agua y carbonato de sodio al cual se le agregó una pequeña cantidad de metanol. El sólido resultante se filtró y se disolvió en metanol frío y alcohol isopropílico, se trató con carbón, se filtró y se enfrió. El sólido formado cuando se enfrió se filtró y se recristalizó desde acetona-heptano para dar el producto deseado, P. de F. 148-150°C.

EJEMPLO 13

15
20
Por el procedimiento del ejemplo 11, solamente substituyendo por el 4'-fluor-4-clorobutiropfenona una cantidad apropiada de 4-cloro-4'-etilbutiropfenona o 4-cloro-4'-etoxi-butiropfenona los siguientes compuestos son obtenidos: Clorhidrato de 4-(4-difenilmetilpiperidino)-4'-etilbutiropfenona. Clorhidrato de 4-(4-difenilmetilpiperidino)-4'-etoxi-butiropfenona.

EJEMPLO 14

25
Por el procedimiento del Ejemplo 9, solamente substituyendo por piperidina una cantidad apropiada de morfina, N-metilpiperazina o pirrolidina son obtenidos los siguientes compuestos:

4- $\overline{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino $\overline{7}$ -4'-morfolino butiropfenona.

30
4- $\overline{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino $\overline{7}$ -4'-(N-metilpiperazino)butiropfenona.

410730

- 25 -



1 4-4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino7-4'-pirroli-
dinobutirolfenona.

EJEMPLO 15

5 4'-fluor-4-(4-difenilmetilenopiperidino)butirolfenona.

Una mezcla de 99.9 g (0.4 mol) de 4-difenil-
metilenopiperidina, 88 g (0.44 mol) de 4-cloro-4'-fluor-
butirolfenona 64.0g (0.64 mol) de bicarbonato de potasio y
una pequeña cantidad de yoduro de potasio en 1500 ml de -
10 tolueno se sometió a reflujo durante 5 días. La mezcla de
la reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión
reducida dejando un residuo el cual se disolvió en aproxima-
15 damente 800 ml de acetato de etilo. Esta solución se con-
centró a aproximadamente 500 ml y se dejó reposar durante
1 día. El precipitado resultante se cristalizó desde meta-
nol-acetato de etilo, se hizo básico con una solución de
20 hidróxido de sodio, se lavó con agua y el producto se re-
cristalizó desde éter de petróleo a 75-90°, para dar el com-
puesto, P. de F. 111-114°C.

EJEMPLO 16

25 Una composición ilustrativa para cápsulas de ge-
latina dura es como sigue:

- (a) Clorhidrato de 4'-tert-4-4-(alfa-hidroxi-fenilbencil)
piperidino7butirolfenona 10 mg.
30 (b) talco 5 mg.
(c) lactosa 100 mg.

410730



1

La formulación es preparada pasando los polvos secos de (a) y (b) a través de un tamiz de malla fina y mezclándolos bien. El polvo es envasado en cápsulas de gelatina dura a un peso neto de 115 mg por cápsula.

5

EJEMPLO 17

Una composición ilustrativa de tabletas es como sigue:

10

- (a) Clorhidrato de 4'-fluor-4- β -(alfa-hidroxi-alfa-fenil-bencil)-piperidino γ butirofenona 5 mg.
- (b) Almidón 43 mg.
- (c) Lactosa 60 mg.
- (d) Estearato de magnesio 2 mg.

15

La granulación obtenida mezclando la lactosa con el compuesto (a) y parte del almidón y granulado con pasta de almidón se seca, se tamiza y se mezcla con el estearato de magnesio. La mezcla se comprime en tabletas con un peso de 110 mg cada una.

20

EJEMPLO 18

Una composición ilustrativa para una composición en aerosol es como sigue:

25

	<u>Peso por ciento</u>
(a) 4- β -(alfa-hidroxi-alfa-fenil-bencil)-piperidino γ -4'-metil-butirofenona.	5.0
(b) etanol	35.0
(c) diclorodifluorometano	60.0

30

410730

- 27 -



1
5
Los materiales (a), (b) y (c) son envasados en recipientes de acero inoxidable de 15 ml equipados con una válvula dosificadora diseñados para medir 0.2 gramos por dosis, un equivalente de 10 mg. del compuesto novedoso (a).

EJEMPLO 19

Una composición ilustrativa para una suspensión en aerosol es como sigue:

10

	<u>Peso por ciento</u>
(a) 4- 4 -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil) piperidino/butirofenona (tamaño de partícula $< 10 \mu$)	20.0
(b) Triolato de sorbitán	0.5
(c) Diclorodifluorometano	39.75
(d) Diclorodifluoroetano	39.75

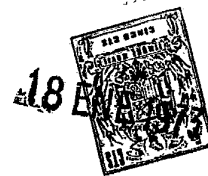
15

20
Los materiales (a) - (d) son envasados en recipientes de acero inoxidable de 15 ml equipados con una válvula dosificadora para medir 50 mg. por dosis, un equivalente de 10 mg de compuesto novedoso (a).

EJEMPLO 20

25
Una composición ilustrativa para una suspensión inyectable es 1 ampolleta de un mililitro para una inyección intramuscular.

30



	<u>Peso por ciento</u>
(a) Clorhidrato de 4- $\sqrt{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)-piperidino/4'-metoxibutir \bar{o} fenona (tamaño de partícula	1.0
10 0	
(b) Polivinilpirrolidona (P. M. 25000)	0.5
(c) Lecitina	0.25
(d) Agua para hacer la inyección	100.0

Los materiales de (a) - (d) son mezclados en forma homogénea y se envasan en ampollitas de 1 ml, las cuales son selladas y se meten a un autoclave 20 minutos a 121°C. Cada ampollita contiene 10 mg por mililitro del compuesto novedoso (a).

EJEMPLO 21

Mono-clorhidrato de 4'-dimetilamino-2-(4-difenilmetilpiperidino)acetofenona.

A través de una solución de 20 g (0.0515 mol) de 2-(4-difenil-metilpiperidino)-4'-fluoroacetofenona en 100 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) se burbujeó dimetilamina durante 6 horas a 100°C. La mayor parte del DMSO se evaporó a presión reducida y la mezcla restante se adicionó a agua y bicarbonato de sodio. El precipitado se eliminó y se convirtió al clorhidrato de ácido el cual recristalizó desde acetato de etilo o butanol o etanol-acetato de etilo para dar el compuesto P. de F. 242.5°C. (base libre del compuesto, P. de F. 107-110°C).

410730

- 29 -

18 EN



EJEMPLO 22

Clorhidrato de 4'-etil-4-(4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil) piperidino)4'-butirofenona.

Mediante el procedimiento del Ejemplo 6 unicamente substituyendo por el 4'-tert-butil-4-clorobutirofenona una cantidad apropiada de 4'-etil-4-clorobutirofenona, el producto deseado es obtenido.

EJEMPLO 23

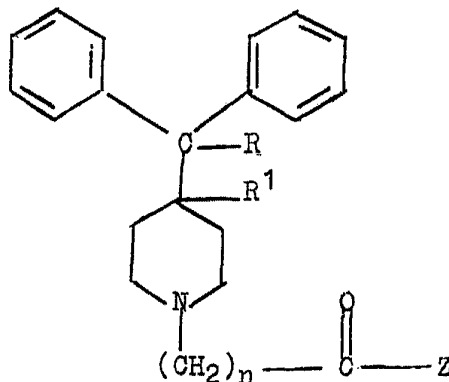
Clorhidrato de 4-(4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino)4'-metoxibutirofenona.

Mediante el procedimiento del Ejemplo 6, únicamente substituyendo por el 4'-tert-butil-4-clorobutirofenona, y sometiendo a reflujo la mezcla durante 48 horas se obtuvo el producto deseado, recristalizándose desde metanol-butanona, P. de F. 219 - 221°C.

N O T A
=====

La presente patente de invención consta de las siguientes reivindicaciones:

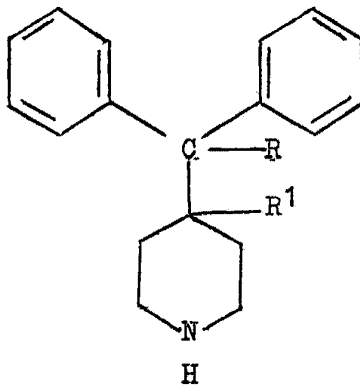
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de piperidina substituidos, especialmente de un compuesto seleccionado de una base de la fórmula:



102



1 en donde R es seleccionada del grupo que consiste de hidró-
 5 geno o hidroxilo; R¹ es hidrógeno; ó R y R¹ tomados juntos _
 forman un segundo enlace entre los átomos de carbono que _
 10 llevan las R y R¹; n es un entero positivo de desde 1 a 3;
 y Z es seleccionada del grupo que consiste de tienilo, fenil-
 lo o fenilo sustituido en donde los substituyentes en el _
 fenilo sustituido pueden estar unidos en posiciones orto-
 15 meta- ó para del anillo de fenilo sustituido y son seleccio-
 nados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, una _
 cadena de alquilo recta o ramificada de desde 1 a 4 átomos
 de carbono, un grupo alcoxilo inferior de desde 1 a 4 átomos
 20 de carbono, un grupo dialquilamino inferior, o un anillo he-
 terocíclico saturado seleccionado del grupo que consiste de
 pirrolidino, piperidino, morfolino, y N-alquilpiperazino in-
 ferior, caracterizado porque comprende hacer reaccionar en
 un disolvente en presencia de una base un compuesto de piperi-
 25 dino sustituido de la fórmula:

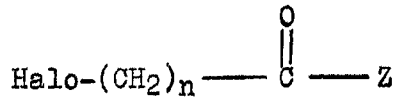


30 con una omega-haloalquil aril cetona de la fórmula:

Pg

410730

- 31 -



en donde R, R¹, n y Z tienen los significados definidos anteriormente y halo representa un átomo de halógeno _ _ reactivo, durante de 4 a 120 horas a una temperatura de desde 70°C a la temperatura de reflujo del disolvente.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque R representa hidroxí.

3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4'-fluor-2- $\sqrt{4}$ -(alfa-hidroxi-
-alfa-fenilbencil)piperidino $\sqrt{7}$ acetofenona o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

4.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque n es igual a 3;

5.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4'-tert-butil-4- $\sqrt{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenil-bencil)piperidino $\sqrt{7}$ butirofenona o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

6.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4- $\sqrt{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino $\sqrt{7}$ -4'-metoxibutirofenona o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

pe

410730

- 32 -



1

7.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4- $\overline{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino $\overline{7}$ -1-(2-tienil)-1-butanona o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

10

8.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4- $\overline{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)-piperidino $\overline{7}$ -4'-piperidinobutirofenona o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo,

15

9.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4- $\overline{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino $\overline{7}$ butirofenona o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4'-fluoro-4- $\overline{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencil)piperidino $\overline{7}$ butirofenona o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

11.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4'-dimetilamino-4- $\overline{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenil-bencil)piperidino $\overline{7}$ butirofenona o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

12.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque R representa hidrógeno.

Bg

410730 - 33 -



1 13.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4'-dimetilamino-2-(4-difenilmetil-piperidino)acetofenona o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 14.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque n es igual a 3.

10 15.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4- $\sqrt{4}$ -(difenil-metil) piperidino/butiropfenona o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 16.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4- $\sqrt{4}$ -(difenilmetil) piperidino/4'-fluorbutiropfenona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 17.- "Procedimiento para la preparación de derivados de piperidina substituídos".

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y tres hojas foliadas escritas a máquina por una sola de sus caras.

25 Madrid a 18 de Enero de 1973

CARLOS ROEB
P. P.

30

Fdo.: Francisco del Pozo