

410732



410732

memoria descriptiva

F.C 25-9-75

Int. Cl.: C07D//A61K

CLASE DE
REGISTRO

Una Patente de Invención, por veinte años en España.

NOMBRE Y
NACIONA-
LIDAD DEL
SOLICITANTE

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

RESIDENCIA
Y DOMICILIO

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

OBJETO

" Procedimiento para la preparación de derivados olefini
cos de piperidino4-substituidos "

INVENTORES:

Albert Anthony Carr y D. Clyde Richard Kinsolving.
ambos de nacionalidad de EE.UU.

PRIORIDAD:

Solicitud Patente EE.UU. nº 221.820 del 28 de Enero de
1972.

MC/.

410732



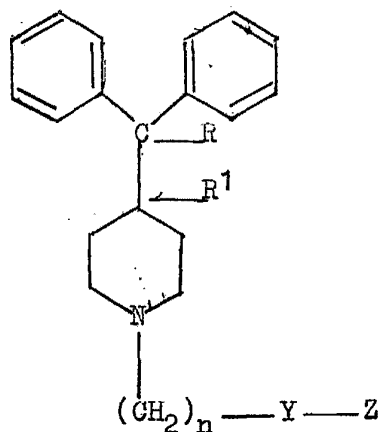
- 2 -

1

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

5

10



15

20

25

30

en donde R y R¹ cada una 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; Y representa -CH=CH-, o-C-, con la condición
de que cuando cada una de R y R¹ representa hidrógeno, Y
representa -CH=CH-, y cuando Y representa -CH=CH₂, n es
igual a 1 ó 2; y Z representa tienilo, fenilo o fenilo
substituído, en donde los substituyentes en el fenilo sub
stituído pueden estar unidos en posiciones orto, meta o pa
ra 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 desde



410732

1

1:a 4 átomos de carbono, di-alquilamino inferior o un grupo heterocíclico monocíclico saturado no inferior, ó un grupo heterocíclico monocíclico saturado tal como pirrolidino, piperidino, morfolino ó N-alquilpiperazino inferior, Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y los isómeros geométricos individuales de los compuestos de la fórmula anterior, son también incluidos como parte de esta invención.

5

10

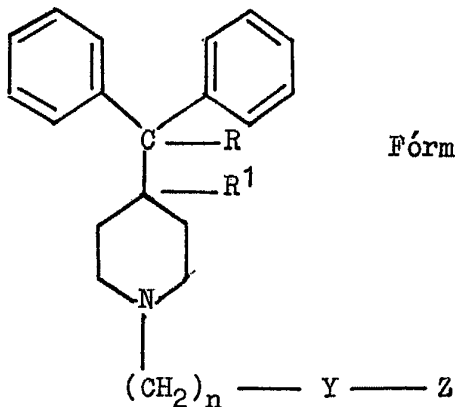
Esta invención se refiere a la preparación de novedosos derivados olefínicos de piperidina 4-substituídos. Mas particularmente esta invención se refiere a la preparación de derivados 4-difenilmetil- y 4-difenilmetilenopiperidino, los cuales son útiles como agentes antihistamínicos, antialérgicos y broncodilatadores y a métodos para la obtención y usos de los mismos.

15

20

Los métodos derivados olefínicos de piperidina 4-substituídos de esta invención útiles como agentes antihistamínicos, antialérgicos y broncodilatadores, son representados por la fórmula:

25



Fórmula 1

30

410732

- 4 -

18



1 en donde R y R¹ cada una representa hidrógeno o R y R¹ to-
mados juntos forman un segundo enlace entre los átomos de
carbono que llevan R y R¹, m es un entero positivo de desde
1 a 3, Y representa -CH=CH-, o $\overset{\text{O}}{\text{C}}$ con la condición de que
cuando cada una de las R y R¹ representen hidrógeno, Y re-
5 presenta -CH=CH- y cuando Y representa -CH=CH, n es igual
a 1 ó 2, y Z representa tienilo, fenilo o fenilo substituí-
do en donde los substituyentes en el fenilo substituído son
seleccionados de un átomo de halógeno, tal como cloro, flúor,
10 bromo o yodo, una cadena de alquilo inferior recta o ramifi-
cada de desde 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi infe-
rior de desde 1 a 4 átomos de carbono, un grupo dialquilami-
no inferior o un grupo heterocíclico monocíclico saturado -
15 tal como pirrolidino, piperidino, morfolino o N-alquilpipe-
razino infeior y pueden estar unidos en posiciones orto,
meta o para del anillo de fenilo. Son incluídas en el alcan-
ce de esta invención las sales de adición de ácido farmacéuti-
camente aceptables y los isómeros geométricos individua-
20 les de los compuestos de la Fórmula I.

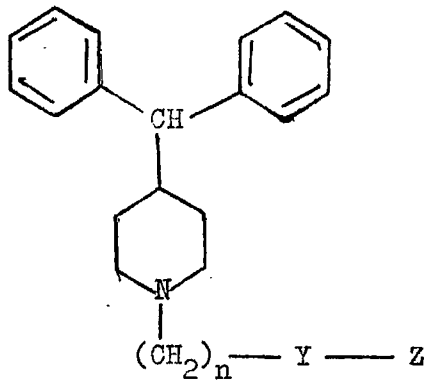
Descripción detallada de la Invención

25 Se puede ver que a partir de la fórmula anterior I
que los compuestos de esta invención pueden ser derivados de
4-difenilmetilpiperidina como se representan por la siguien-
te fórmula II, o derivados de 4-difenilmetilenopiperidina
como se representan por la siguiente fórmula III.

30



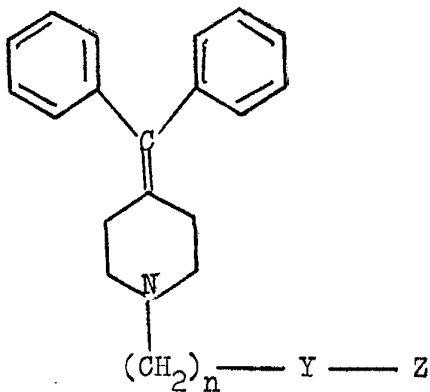
1



Fórmula II

5

10



Fórmula III

15

En las fórmulas anteriores II y III, n, Y y Z tienen los mismos significados como se definieron anteriormente.

20

El término alquilo inferior como se usa en describir los compuestos de esta invención significa una cadena de alquilo recta o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos de los grupos de alquilo inferior que pueden ser representados en los compuestos de las fórmulas I a III, 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 me-

25

30

410732

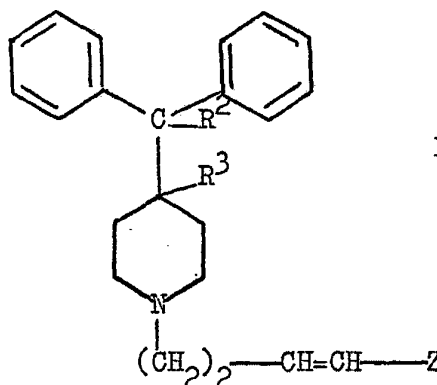
- 6 -

18 E



tilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, isobutilo y tert-butilo.

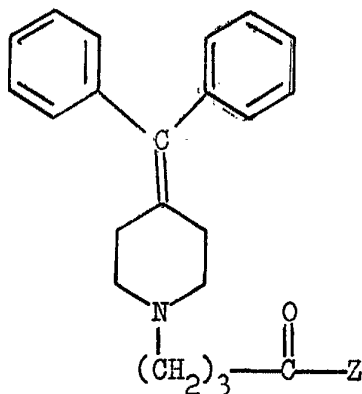
Un grupo preferido de los compuestos de esta invención son aquellos de la fórmula general II y III en donde Y representa $-\text{CH}=\text{CH}-$ y n es igual a 2 como se representa por la siguiente fórmula general IV.



En la fórmula general anterior IV, R^2 y R^3 cada una representa hidrógeno, o R^2 y R^3 tomadas juntas forman un segundo enlace entre los átomos de carbono que llevan R^2 y R^3 , y Z tiene el significado definido anteriormente.

Otro grupo preferido de los compuestos de esta invención son aquellos de la fórmula general III en donde Y representa $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-$, y n es igual a 3, como se representa por la siguiente fórmula general V.

30



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

15 Esta invención, también incluye las sales de -
adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los com-
puestos del conjunto de las cuatro fórmulas, los isómeros
geométricos y sales de los mismos. Las sales de adición de
20 ácido farmacéuticamente aceptables de esta invención son
aquellas de cualquier ácido orgánico o inorgánico adecua-
do. Son, por ejemplo, ácidos inorgánicos adecuados, clor-
hídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, y los similares.
Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, ácidos carboxíli-
25 cos tales como, por ejemplo acético, propiónico, glicólico,
láctico, piruvico, malónico, succínico, fumárico, málico,
tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico y
hidroximaleico, benzoico, fenilacético, 4-aminobenzoico,
30 4-hidroxibenzoico, antranílico, cinámico, salicílico,

410732

- 8 -



1 4-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico, 2-acetoxibenzoico, ácido mandélico y los similares, ácidos sulfónico tales como por ejemplo, metanosulfónico, etanosulfónico, beta-hidroxietanosulfónico y los similares.

5 Como ejemplos de los compuestos ilustrativos de esta invención se pueden mencionar, por ejemplo, 4'-fluor-4-(difenilmetilenopiperidino)butirofenona, 3- $\sqrt{4}$ -(difenilmetileno)-1-piperidil- $\sqrt{7}$ -1-(2-tienilo)-1-propanona, 4-(4-difenilmetilenopiperidino)butirofenona, 1-(4-fenil-3-butenil)-4-difenilmetilpiperidina, 1- $\sqrt{4}$ -(p-fluorofenil)-3-butenil- $\sqrt{7}$ -4-difenilmetilpiperidina, 1- $\sqrt{3}$ -(p-tolil)-2-propenil- $\sqrt{4}$ -difenilmetilpiperidina, 4'-tert-butil-4-(4-difenilmetileno-piperidino)butirofenona, 1- $\sqrt{4}$ -(p-dimetilaminofenilo)-3-butenil- $\sqrt{7}$ -4-difenilmetilenopiperidina, 1- $\sqrt{4}$ -(p-isopropilfenilo)-3-butenil- $\sqrt{7}$ -4-difenilmetilenopiperidina, 1- $\sqrt{3}$ -(p-fluorofenilo)-2-propenil- $\sqrt{7}$ -4-difenilometilenopiperidina, 4'-metoxi-4-(4-difenilmetilenopiperidino)butirofenona y las similares.

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

20 Los compuestos de esta invención pueden adminis-

30



1 trarse oralmente y parenteralmente, por ejemplo, subcutá-
neamente, intravenosamente, intramuscularmente, intraperi-
tonealmente, por instalación intranasal o por aplicación a
5 las membranas mucosas tales como las de la nariz, garganta
y tubos bronquiales, por ejemplo un rocío en aerosol con-
teniendo pequeñas partículas de un compuesto de esta inven-
ción en una forma de rocío o de polvo seco.

10 La cantidad del compuesto novedoso administrado
variará. Dependiendo del paciente y de la forma de la admi-
nistración, la cantidad del compuesto novedoso administra-
do, puede variar en un amplio rango para proveer en una do-
sis unitaria de aproximadamente 0.01 a 20 mg por kg del peso
15 del cuerpo del paciente por dosis para alcanzar el efecto -
deseado. Por ejemplo los efectos deseados antihistamínicos,
antialérgicos y broncodilatadores pueden ser obtenidos me-
diante el consumo de una forma de dosis unitaria, tal como
20 por ejemplo, una tableta que contiene de 1 a 50 miligramos
de un compuesto novedoso de esta invención, tomadas de 1 a
4 veces diariamente.

25 Las formas de dosis unitarias sólidas pueden ser
de tipo convencional. Así, la forma sólida puede ser una -
cápsula la cual puede ser del tipo de gelatina común que -
contiene el compuesto novedoso de esta invención y un vehí-
culo, por ejemplo un lubricante y rellenos inertes, ta-
30 les como lactosa, sucrosa, almidón de maíz y los similares.

410732

- 10 -



1 En otra modalidad, los compuestos novedosos son tableteados
con bases para tabletas convencionales, tales como, lactosa,
sucrosa, almidón de maíz y los similares, en combinación con
5 aglutinantes tales como acacia, almidón de maíz o gelatina,
agentes desintegrantes tales como almidón de maíz, almidón
de papa o ácido alginico y un lubricante tal como ácido -
esteárico o estearato de magnesio.

10 Los compuestos novedosos pueden también ser admi-
nistrados como dosis inyectables, mediante solución o sus-
pensión de los compuestos 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
15 adición de un surfactante y otros adyuvantes farmacéutica-
mente aceptables. Ejemplos de los aceites se pueden mencio-
nar aquellos de los de origen de petróleo, animal, vegetal
o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de
20 soya, aceite mineral y los similares. En general son pre-
feridos, agua, salina, dextrosa acuosa y soluciones de azú-
cares relacionados y etanoles y glicoles tal como propilen-
glicol, o polietilenglicol, vehículos líquidos particular-
25 mente para soluciones inyectables.

30 Para usarse como aerosoles, los compuestos nove-
dosos en solución o suspensión, pueden ser envasados en reci-
pientes para aerosol a presión junto con un propulsor gaseo-



so o licuado, por ejemplo, diclodifluorometano, diclorodifluorometano con diclorodifluoroetano, dióxido de carbono, nitrógeno, propano, etc. con los adyuvantes usuales tales como co-disolventes y agentes humectantes, como pueden ser necesarios o deseables. Los compuestos pueden también ser administrados en una forma no presionada tal como un nebulizador o atomizador.

Para ilustrar la utilidad de los compuestos de esta invención siguiente tabulación indica la cantidad de ciertos compuestos representativos de esta invención requerida para reducir 50% de ronchas inducidas por inyecciones intradermales de histamina cada una de 1 γ en cerdos de guinea. Cada compuesto es administrado oralmente una hora antes de la inyección de la histamina.

<u>Ejem. No.</u>	<u>Compuesto</u>	<u>ED₅₀ mg/kg</u>
2	hemidrato de Clorhidrato de - 4-(difenilmetil)-1- $\sqrt{4}$ -P-fluoro fenilo)-3-butenil/piperidina.	14.4
5	Clorhidrato de 4 $\sqrt{4}$ -difenilmeti leno-piperidino/-1-(2-tienilo 1-butanona.	3.1
9	4'-tert-butil-4-- $\sqrt{4}$ -difenilmeti leno)piperidino/butirofenona.	4.0

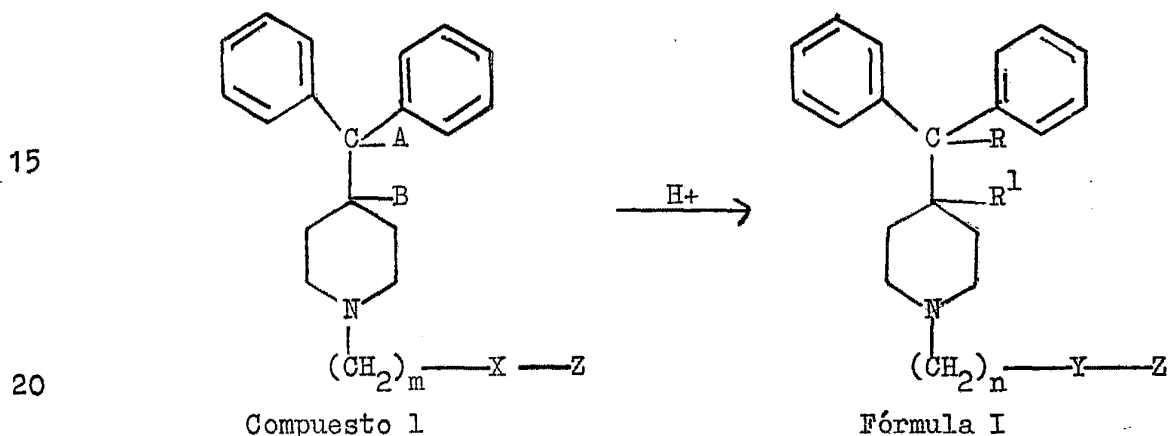
Las cantidades mínimas de los compuestos de los Ejemplos 5 y 9 requeridos oralmente para prevenir espasmos bronquiales inducidos y muerte en el cerdo de guinea son - respectivamente 4.0 y 8.0 miligramos por kilogramo de peso



1 del puerco.

Los números de los ejemplos de los compuestos men-
 cionados anteriormente corresponden a los números de los --
 ejemplos específicos de los compuestos empleados para ilus-
 5 trarla invención.

Los compuestos de esta invención pueden ser prepa-
 rados por una deshidratación catalizada ácida de los corres-
 pondientes derivados que contienen hidroxí como queda indi-
 10 cado por la siguiente reacción.



En la reacción anterior Z. tiene el significado definido
 anteriormente; A representa hidrógeno o hidroxí; B repre-
 25 senta hidrógeno; o A y B juntos forman un segundo enlace
 entre los átomos de carbono que llevan A y B; X representa
 -CH- , -C- , o -CH=CH- ; m es un entero de desde 1 a 3 con la
 condición de que cuando cada una de A y B representen --
 30 hidrógeno, o cuando A y B juntos formen un segundo enlace,



1 X representa $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, y con la condición de que cuando X re-
 presenta $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, m es igual a 2 ó 3, y con la condición de -
 5 que cuando X represente $-\text{CH}=\text{CH}-$, m es igual a 1, A repre-
 senta hidroxilo, y B representa hidrógeno; R y R¹ cada una
 representan hidrógeno, o R y R¹ juntos forman un segundo
 enlace entre los átomos de carbono que llevan R y R¹; n es
 un entero de desde 1 a 3, e Y representa $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$, o $-\text{CH}=\text{CH}-$
 10 con la condición de que cuando cada una de R y R¹ represen-
 tan hidrógeno, Y representa $-\text{CH}=\text{CH}-$, y cuando Y representa
 $-\text{CH}=\text{CH}-$, n es igual a 1 ó 2.

15 En la reacción anterior, los materiales de par-
 tida como se representan por el compuesto 1, pueden ser em-
 pleados como la base libre o como la sal de adición de ácido
 correspondiente. Ácidos adecuados para esta reacción de des-
 hidratación incluyen, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,
 20 ácido fosfórico y los similares. El ácido acético puede ser
 también empleado en combinación ya sea con el ácido --
 clorhídrico o con el ácido bromhídrico. La reacción se -
 lleva a cabo en disolventes tales como agua, metil isobutil
 cetona, metanol, etanol, alcohol, isopropílico, n-butanol,
 25 ácido acético y los similares durante aproximadamente 1 a
 120 horas a temperaturas que varían de desde aproximadamen-
 te 50 a 150°C. Generalmente la temperatura de la reacción
 es aproximadamente 100°C.

30 Los reactivos de alfa-aryl-4-(alfa-hidroxi-alfa-



1 te la alquilación de alfa, alfa-difenil-4-piperidinametanol con un compuesto de 1-aril-3-halo-1-propenilo.

5 Los compuestos de la fórmula I, en donde R y R¹ juntos forman un segundo enlace, n es un entero de desde 1 a 3 e Y representa $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ puede también ser preparado mediante alquilación de 4-(difenilmetileno)piperidina con un aril omega-halo-alquilcetona. Similarmente, los compuestos de la fórmula I en donde cada una de las R y R¹ representa nitrógeno, o R y R¹ forman un segundo enlace, n, es el entero 1, e Y representa -CH=CH- pueden ser preparados mediante alquilación de un compuesto de piperidina substituído apropiadamente con un compuesto de 1-aril-3-halo-1-propenilo.

15 Las reacciones de alquilación mencionadas anteriormente son llevadas a cabo en disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, alcohol, isopropílico, n-butanol y los similares, en disolventes de cetona, tales como metilisobutil cetona y los similares, en disolventes de hidrocarburo, tales como, benceno tolueno y los similares o en hidrocarburos halogenados tales como, clorbenceno, y los similares, en presencia de una base inorgánica, tales como, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, y los similares, o en la presencia de una base orgánica, tal como, trietilamina o un exceso del material de partida del derivado de piperidina. En algunos casos puede ser deseable
20
25
30 adicionar cantidades catalíticas de yoduro de potasio a la

410732

- 16 -



1
mezcla de la reacción. El tiempo de reacción es usualmente
aproximadamente 48 horas, pero puede variar de aproximada-
mente 4 a 120 horas, a una temperatura de desde aproximada-
mente 70°C a la temperatura de reflujo del disolvente.

5
Los siguientes ejemplos específicos son ilustra-
tivos de la invención.

EJEMPLO 1

10
Clorhidrato de 1-(4-fenil-3-butenilo)-4-(difenilmetilo)piperi-
ridina.

15
Una mezcla de 4-(difenilmetilo)-alfa-fenil-1-pi-
peridinabutanol y 400 ml de HCl al 37% se sometió a reflu-
jo durante 16 horas, después de lo cual el disolvente se -
eliminó a presión reducida. El residuo restante se disol-
vió en 1 litro de tolueno, se trató con carbón y se filtró.
El filtrado se concentró a 500 ml y se formó un sólido el
20
cual se recristalizó desde butanona y tolueno para dar el
producto deseado, P. de F. 188.5 - 209°C.

EJEMPLO 2

25
Hemidrato del clorhidrato de 4-(difenilmetilo)-1-4-(p-fluo-
rofenilo)-3-butenilo piperidina.

30
Una mezcla de 24 g (0.057 mol) de 4-(difenilmetilo)
-alfa-(p-fluorofenil)-1-piperidinabutanol, 500 ml de HCl al
37%, 100 ml de butanona y 200 ml de alcohol isopropílico -
se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante
18 horas. El disolvente y el exceso de ácido se eliminaron

410732

- 17 -



1 bajo vacío y el residuo se disolvió en tolueno. Se adicionó
éter a la solución de tolueno y se formó un precipitado aceito-
so. El tolueno y el éter se decantaron y el precipitado se re-
cristalizó desde acetato de etilo para dar el producto desea-
5 do, P. de F. 143-148°C.

EJEMPLO 3

Clorhidrato de 4-[-(difenilmetileno)piperidino]-4'-fluoro-
butirofenona.

10 Una mezcla de 17.7 g (0.038 mol) de clorhidrato de
4'-fluoro-4-[-4-alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo]piperidino
butirofenona, 200 ml de HCl al 37% y 200 ml de alcohol -
isopropílico se calentó en un baño de vapor durante 4 horas.
15 El disolvente y el exceso de ácido se eliminaron a presión
reducida. El residuo restante se trató con benceno y etanol
y se calentó para eliminar el exceso de ácido. El exceso -
de benceno y etanol se eliminaron y el residuo se disolvió
20 en butanona caliente al cual se le adicionó éter. Después
del enfriamiento se formó un sólido el cual se recrystalizó
desde acetato de etilo para dar el producto deseado, P. de
F. 190-191°C.

EJEMPLO 4

25 Clorhidrato de 4-difenilmetileno-1-[-4-(p-fluorofenilo)-3-
butenilo]piperidina.

30 Una mezcla de 15 g (0.034 mol) de alfa-(p-fluoro-
fenilo)-4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)-1-piperidinabu-

410732

- 18 -



1 tanol, 400 ml de HCl concentrado y 1500 ml de alcohol iso-
propílico se calentó en un baño de vapor durante 16 horas.
El alcohol isopropílico se concentró mediante calentamien-
5 to y la solución restante se enfrió a la temperatura am-
biente. Se formó un precipitado el cual se recolectó en un
filtro y se recristalizó desde alcohol isopropílico y ace-
tato de etilo para dar el producto deseado, P. de F. 166-
168.5°C.

10 EJEMPLO 5

Clorhidrato de 4-(4-(difenilmetileno)piperidino-1-(2-tie-
nilo)-1-butanona.

15 Una mezcla de 22.8 g. (0.05 mol) de clorhidrato -
de 4-(4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)piperidino-1-2-
tienilo)-butan-1-ona, 500 ml de alcohol isopropílico y 500
ml de HCl concentrado se calentó en un baño de vapor duran-
te 3 horas y el disolvente se eliminó bajo vacío. Alcohol
20 isopropílico y 300 ml de agua se adicionaron al residuo y
se calentó a 80°C. Después de enfriarse, se formó un pre-
cipitado el cual se recolectó y se recristalizó desde ace-
tato de etilo-metanol y tolueno para dar el producto deseado.
25 P. de F. 132.5 - 134.5°C.

30 EJEMPLO 6

Clorhidrato de 4-(4-(difenilmetileno)piperidino)butirofe-
nona.

A 22.5 g (0.05mol) de clorhidrato de 4-(4-(alfa-



1 hidroxi-alfa-fenilbencilo)piperidino/7butirofenona en 300 ml
de butanona, se agregaron 200 ml de HCl concentrado. La mez-
5 cla se sometió a reflujo con agitación durante 2 horas des-
pués se dejó agitar durante la noche a la temperatura am-
biente. La mezcla se sometió a reflujo con una agitación-
adicional de 2 horas, después de lo cual el disolvente se
eliminó. El residuo restante se recrystalizó desde butanona
diethyléter para dar el producto deseado, P. de F. 160-161.5°C.

10 EJEMPLO 7

Clorhidrato de 1-4-(p-tert-butenilfenilo)-3-butenilo/7-4-
(difenilmetileno)piperidina

15 Una mezcla de 63.4 g (0.134 mol) de clorhidrato
de alfa-(p-tert-butilfenilo)-4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilben-
cilo)-2-piperidinabutanol, 400 ml de HCl al 37%, y 250 ml -
de butanona se sometió a reflujo bajo una atmósfera de ni-
trógeno durante 17 horas. El disolvente y el exceso de ácido
20 se eliminaron bajo vacío. La mezcla se extrajo en tolueno -
y se formó un precipitado después de la adición de éter.
Después de enfriarse, el precipitado se recolectó mediante
filtración, se lavó con éter y se recrystalizó desde aceta-
25 to de etilo para dar el producto deseado, P. de F. 224-231°C.

EJEMPLO 8.

30 Clorhidrato de 4'bromo-4-4-(difenilmetileno)piperidino/7
butirofenona.



1 Una mezcla de 20 g (0.038 mol) de clorhidrato de
4'-bromo-4- γ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)piperidino γ
5 butirofenona, 500 ml de HCl al 37% y 250 ml de n-butanol,
se sometió a reflujo durante 3 horas, después de lo cual
el disolvente y el exceso de ácido se eliminaron bajo vacío
El residuo restante se recrystalizó desde alcohol isopropí-
lico para dar el producto deseado, P. de F. 228-230°C.

10 EJEMPLO 9

Clorhidrato de 4'-tert-butilo-4- γ -(difenilmetileno)piperi-
dino γ butirofenona.

15 Una mezcla de 30 g. (0.059 mol) de 4'tert-butil-
4- γ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)piperidino γ butirofe-
nona, 400 ml de HCl al 37%, 200 ml de agua y 100 ml de n-
butanol se sometieron a reflujo durante una y una y media
hora más, después de lo cual el disolvente y el exceso de
20 ácido se eliminaron. El residuo restante se recrystalizó
desde tolueno para dar el producto deseado. P. de F. 23.5
- 225.5°C.

25 EJEMPLO 10

Clorhidrato de 1 γ -(p-bromofenilo)-3-butenilo γ -4-(difeni-
metileno)piperidina.

30 Una mezcla de 10g. (0.02 mol) de alfa-(p-bromofe-
nilo)-4-(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)-1-piperidinabuta-
nol, 150 ml de HCl concentrado, 150 ml de agua y 50 ml de



1 n-butanol, se calentó durante 2 horas al reflujo. El disol-
vente se eliminó bajo vacío y el residuo restante se re-
cristalizó desde acetato de etilo para dar el producto de-
5 seado, P. de F. 215-217°C. Alternativamente, el compuesto
puede prepararse mediante una reacción similar de deshidra-
tación ácida del clorhidrato de alfa-(p-bromofenilo)-4-
difenilmetileno)-1-piperidinabutanol. P. de F. 215-217°C.

10 EJEMPLO 11

4'fluoro-4-(4-(difenilmetileno)piperidino)butirofenona.

15 Una mezcla de 99.9 g (0.4 mol) de 4-(difenilmetile-
no)-piperidina, 88 g (0.44 mol) de 4-cloro-4'fluoro-butiro-
fenona, 64.0 g (0.64 mol) de bicarbonato de potasio, y una
pequeña cantidad de yoduro de potasio en 1500 ml de tolueno,
se sometió a reflujo durante 5 días. La mezcla de reacción
se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, -
20 dejando un residuo el cual se disolvió en aproximadamente
800 ml de acetato de etilo. Esta solución se concentró a
aproximadamente 500 ml se dejó reposar durante 1 día.
El precipitado resultante se recristalizó desde metanol=
25 acetato de etilo, haciéndose básico con una solución de
hidróxido de sodio, se lavó con agua y el producto se re-
cristalizó desde petróleo-éter para dar el compuesto, P. de
F. 111-114°C.

30 EJEMPLO 12

Una composición ilustrativa para cápsulas de ge-

410732

- 22 -



1 latina dura es como sigue:

- (a) Clorhidrato de 4- $\overline{\text{---}}$ (difenilmetileno-
1-piperidil $\overline{\text{---}}$ -1-(2-tienilo)-butanoña 10 mg
- (b) talco. 5 mg
- (c) lactosa. 100 mg

5

La formulación se preparó haciendo pasar los polvos secos de (a) y (b) a través de un tamiz de malla fina y mezclán-
dolos bien. El polvo es luego vaciado en cápsulas de gela-
tina dura a un peso neto de 115 mg por cápsula.

10

EJEMPLO 13

Una composición ilustrativa para tabletas es co-
mo sigue:

15

- (a) 4- $\overline{\text{---}}$ tert-butil-4 $\overline{\text{---}}$ (difenilmetileno)-
piperidino $\overline{\text{---}}$ 5 mg
- (b) almidón. 43 mg
- (c) lactosa. 60 mg
- (d) estereato de magnesio. 2 mg

20

La granulación se obtuvo después de mezclar la lactosa con el compuesto (a) y parte del almidón y se granuló con pas-
ta de almidón, se secó, se tamizó y se mezcló con el esteara-
to de magnesio. La mezcla se comprimó en tabletas que pe-
san 110 mg cada una.

25

EJEMPLO 14

Una composición ilustrativa para una solución de aerosol es
la siguiente:

30



1

Peso por ciento

- | | | |
|-----|---|------|
| (a) | 4'-tert-butyl-4-(4-(difenilmetileno)piperidino)butirofona | 5.0 |
| (b) | etanol. | 35.0 |
| (c) | diclorodifluorometano | 60.0 |

5

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

10

EJEMPLO 15

Una composición ilustrativa para dar suspensión inyectable es la siguiente ampollita de 1 ml para una inyección intramuscular.

15

Peso por ciento

- | | | |
|-----|--|-------|
| (a) | Clorhidrato de 4-(difenilmetilo)-1-(4-(p-fluorofenilo)-3-butenil)piperidina (tamaño de partícula >10 μ) | 1.0 |
| (b) | polivinilpirrolidona (P.M. 25000) | 0.5 |
| (c) | lecitina | 0.25 |
| (d) | agua para hacer la inyección | 100.0 |

20

25

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

30

410732

- 24 -



1

EJEMPLO 16

Una composición ilustrativa para una suspensión de aerosol es la siguiente:

	<u>Peso por ciento</u>
5 (a) Clorhidrato de 1- $\sqrt{4}$ -fenil-4-butenilo/ -4-(difenilmetilo)piperidina. (tamaño de partícula > 10 μ)	20.0
(b) triolato de sorbitán	0.5
(c) diclorodifluorometano	39.75
10 (d) diclorodifluoroetano	39.75

10

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

15

EJEMPLO 17

Clorhidrato de 4- $\sqrt{4}$ -difenilmetileno)piperidino/ $\sqrt{4}$ -4'-metoxi-
butirofenona.

20

Mediante el procedimiento del Ejemplo 3, solamente
substituyendo por el clorhidrato de 4-fluoro-4- $\sqrt{4}$ -(alfa-
hidroxi-alfa-fenilbencilo)piperidino/ $\sqrt{4}$ butirofenona, una -
cantidad apropiada de 4- $\sqrt{4}$ -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)
25 piperidino/ $\sqrt{4}$ -4'-metoxibutirofenona, se obtiene el producto
deseado, después de reclistalizar desde metanol-benceno,
P. de F. 185.5 - 187°C.

25

30



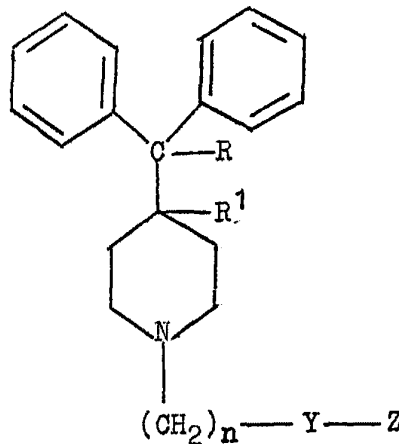
1 4'-dimetilamino-4- α -(difenilmetileno)piperidino β -butiro-
fenona.

5 Una mezcla de 3 g (0.0065 mol) de clorhidrato de
4-dimetilamino-4- α -(alfa-hidroxi-alfa-fenilbencilo)piperi-
dino β -butirofenona, 150 ml de etanol y 150 ml de HCl al 37%
se calentó en un baño de vapor aproximadamente 4 horas.
El disolvente y el exceso de ácido se eliminaron. El só-
lido restante se recristalizó desde metanol-butanona, se
10 convirtió a la base libre y se recristalizó desde benceno
hexano, para dar el producto deseado, P de F. 110-112°C.

N O T A .
=====

15 La presente patente de invención consta de las
siguientes reivindicaciones:

20 1.- Procedimiento para la preparación de deriva-
dos olefínicos de piperidino 4-sustituidos, especialmente
de un compuesto seleccionado de una base de la fórmula:



en donde R y R¹ cada una representa hidrógeno; o R y R¹

Rey

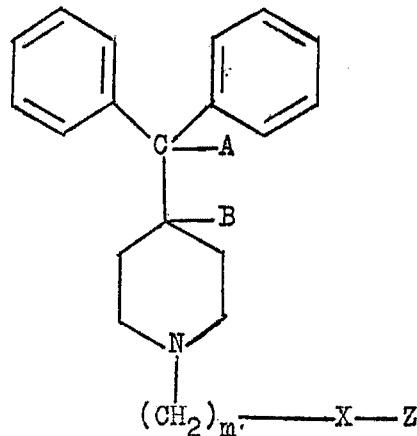
410732

- 26 -



1 juntas forman un segundo enlace entre los átomos de car
bono que llevan R y R¹; n es un entero positivo de desde
1 a 3; Y se selecciona del grupo que consiste de -CH=CH-
5 y $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-} \end{array}$, con la condición de que cuando cada una de R y R¹
represente hidrógeno, Y representa -CH=CH-, y cuando Y
representa -CH=CH-, n es igual a 1 ó 2, Z se selecciona
10 del grupo que consiste de tienilo, fenilo o fenilo sub-
stituído en donde los substituyentes en el fenilo substi-
tuido pueden estar unidos en posiciones orto, meta o para
del anillo de fenilo substituído y son seleccionados del
grupo que consiste de un átomo de halógeno, una cadena de
15 alquilo inferior recta o ramificada de desde 1 a 4 átomos
de carbono, un grupo alcoxi inferior de desde 1 a 4 áto-
mos de carbono, un grupo di-alquilamino inferior o un ani-
llo heterocíclico, monocíclico saturado seleccionado del
grupo que consiste de pirrolidino, piperidino, morfolino
20 y N-alquilpiperazino inferior; y las sales de adición de
ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, carac-
terizado porque comprende la operación de deshidratar un
compuesto de piperidina substituído de la fórmula:

25



30

1/29



1 en donde A se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o hidroxilo, B representa hidrógeno; ó A y B tomados juntos forman un segundo enlace entre los átomos de carbono que llevan A y B; m es un entero positivo de desde 1 a 3; X se selecciona del grupo que consiste de $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \\ | \\ \text{O} \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{OH} \end{matrix}$, ó $-\text{CH}=\text{CH}-$ con la condición de que cuando cada uno de A y B represente hidrógeno o cuando A y B tomados juntos forman un segundo enlace, X representa $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{matrix}$ y con la condición de que cuando X represente $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{matrix}$, m es igual a 2 ó 3, y cuando X representa $-\text{CH}=\text{CH}-$; m es igual a 1, A representa hidroxilo y B representa hidrógeno; y Z tiene el mismo significado definido anteriormente, usando un ácido mineral en un disolvente polar de desde 1 a 120 horas a una temperatura que varía de desde 50° a 150°C.

20 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque Y representa $-\text{CH}=\text{CH}-$ y n es igual a 2.

25 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque cada una de las R y R¹ representa hidrógeno.

30 4.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4-(difenilmetilo)-1-(4-fenilo-3-butenilo)piperidina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

5.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4-(difenilmetilo)-1-[4-(p-fluorofenilo)-3-butenil]piperidina o una sal de

Bg

410732

- 28 -



1

de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, del mismo.

5

6.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque R y R¹ tomados juntos forman un segundo enlace entre los átomos de carbono que llevan R y R¹.

10

7.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4-(difenilmetileno)-1-(4-p-fluorofenilo) 3-butenilo/piperidina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

8.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 1-(4-p-tert-butilfenilo)-3-butenilo/4-(difenilmetileno)piperidina ó una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

9.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque Y representa $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-}$, y cada una de R y R¹ tomadas juntas forman un segundo enlace entre los átomos de carbono que llevan R y R¹.

25

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

30

11.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4-(4-(difenilmetileno)piperidino)-4'-fluorobutirofenona o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

12.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4-(4-(difenilmetileno)piperidino)-1-(2-tienilo)-1-butanona ó una sal de

Plg

410732

- 29 -

18 ENE 1973



1
adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

5
13.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4- $\overline{4}$ -(difenilmetileno) piperidino/butirofenona o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

10
14.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4'tert-butil-4- $\overline{4}$ -(difenilmetileno)piperidino/butirofenona o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

15
15.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4'dimetilamino-4- $\overline{4}$ -(difenilmetileno)-piperidino/butirofenona o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

20
16.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 4- $\overline{4}$ -(difenilmetileno)piperidino/4'-metoxibutirofenona ó una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

25
17.- "Procedimiento para la preparación de derivados olefínicos de piperidino4-substituídos".

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

30
Madrid, a 18 de Enero de 1973.

CARLOS ROEB
P. P.

Fdo: Francisco del Pezo

pezo