

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Case: GABA X.

Int. Cl.:	C07D/A61K
	44 0282

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la preparación de piperidina.

=====

Solicitante: AB Ferrosan, entidad sueca, residente en Celsiusgatan 35, S-210 10 Malmo 1, Suecia.

=====

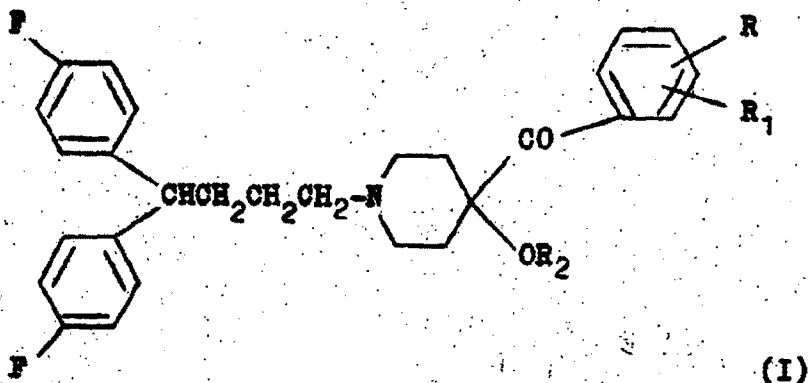
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de piperidina, concretamente nuevas 4-difenilbutil-1-piperidinas, y las sales de adición de las mismas.

5

Las nuevas piperidinas son compuestos de

fórmula general

5



10

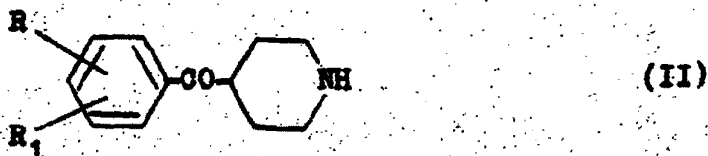
en la que R y R₁ representan H, alquilo conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono, F, Cl, Br ó CF₃ y R₂ representan H ó acilo conteniendo de 2 a 19 átomos de carbono.

15

Según el proceso de la invención, las nuevas cetonas de la fórmula general I se preparan:

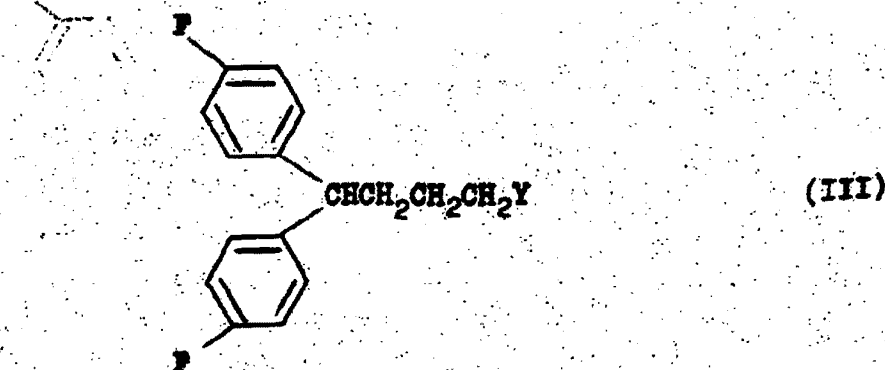
a) por reacción de una 4-benzolpiperidina

20



con el compuesto

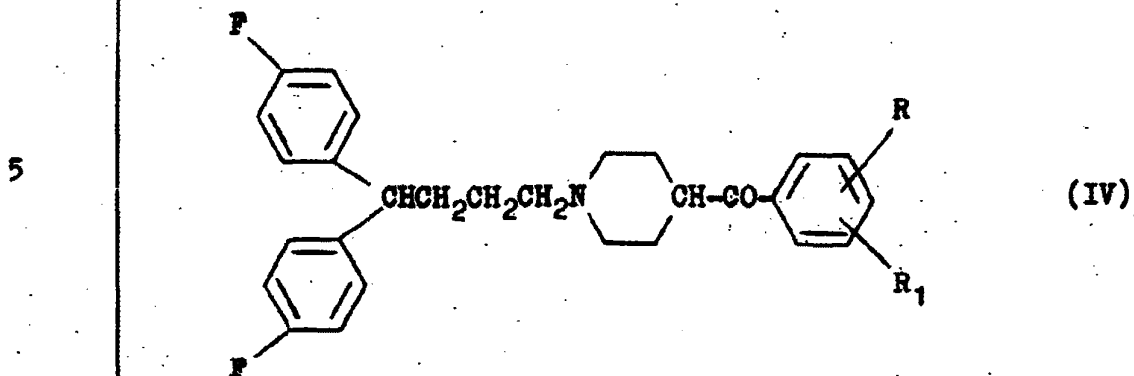
25



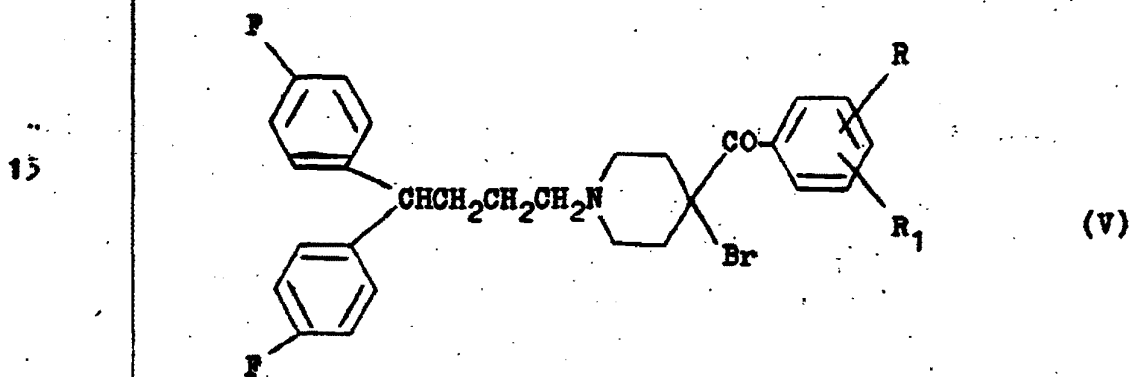
30

en donde Y es halógeno, preferentemente Br, u otro grupo reacc

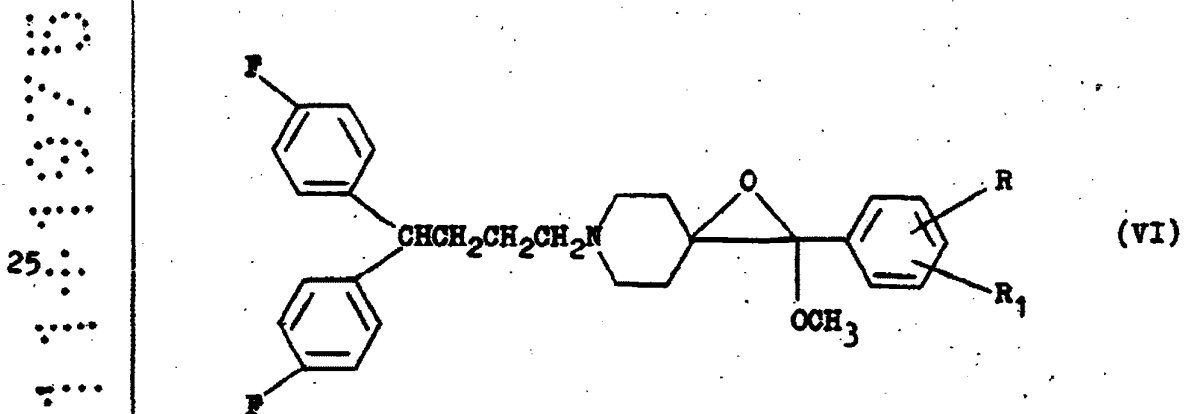
tivo por ejemplo, $-\text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$, para formar el compuesto



10 e introduciendo $-\text{OH}$ ó $-\text{OAC}$ en la posición 4 del grupo piperidino preferentemente por bromación, para formar

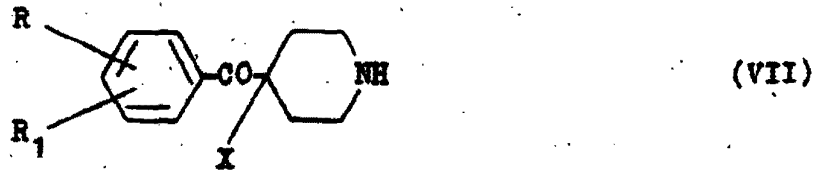


20 debromación con, por ejemplo, NaOMe en MeOH para formar



30 e hidrólisis para formar el compuesto I ($R_2 = \text{H}$), después de lo cual puede ser acilado el compuesto hidroxilo ($R_2 = \text{acilo}$),

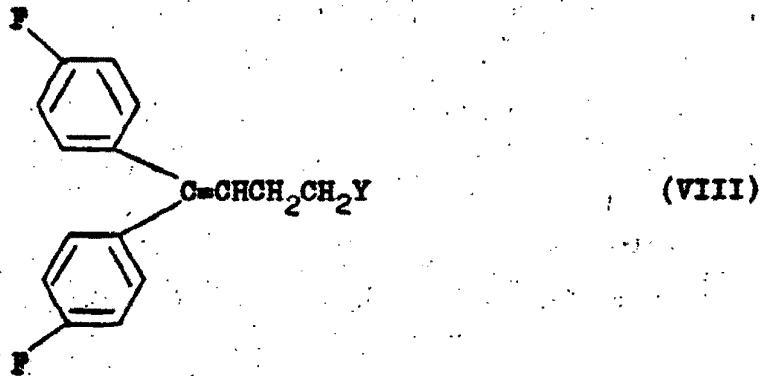
b 1) haciendo reaccionar la 4-benzolpiperidina



en donde X representa OH ó bien OAc con el compuesto III para formar el compuesto I,

b 2) haciendo reaccionar la benzolpiperidina con el compuesto

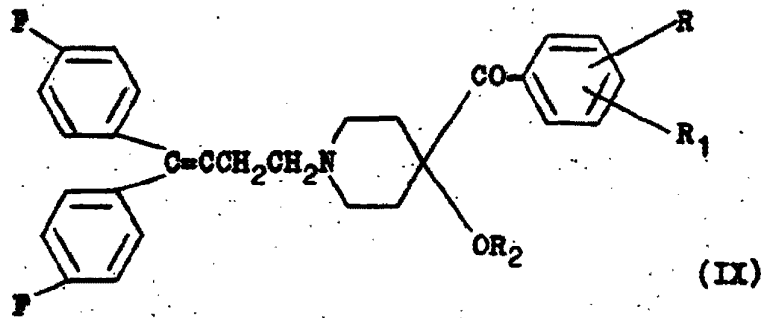
10



15


en donde Y es como anteriormente se ha definido, para formar

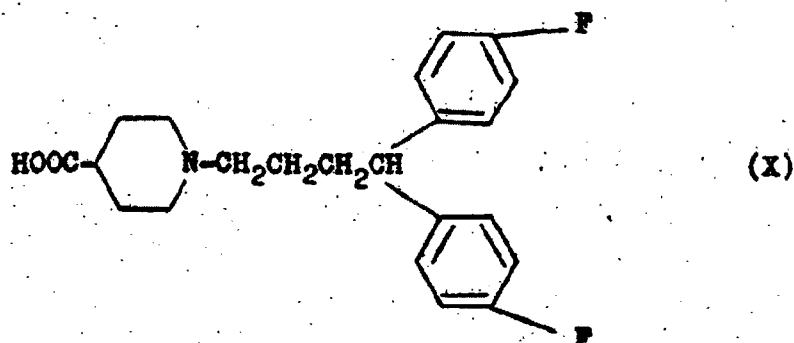
20



25

y reducción selectiva para formar el compuesto I,

c 1) haciendo reaccionar el compuesto III con HOOC  ó un éster del mismo, para formar



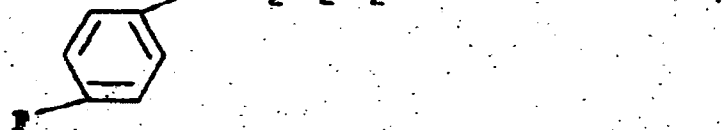
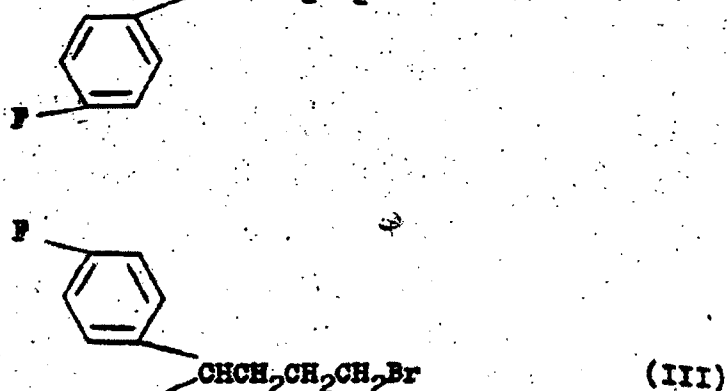
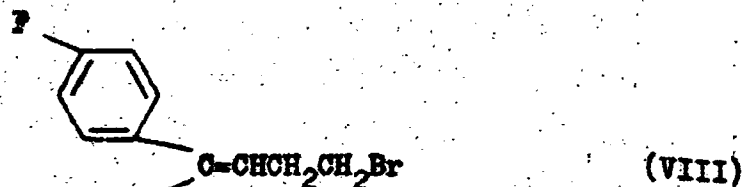
10

convirtiendo el grupo carboxi o su éster en el cloruro ácido y realizando una reacción de Friedel-Crafts con $AlCl_3$ y el derivado apropiado del benceno para formar el compuesto IV, o 2) haciendo reaccionar el compuesto VIII de la misma manera y reduciendo para formar el compuesto X.

15

De los métodos anteriormente expuestos, el preferido es el a) y la síntesis puede realizarse siempre por este método.

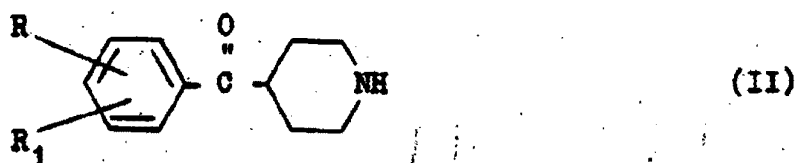
Los compuestos



utilizados, se sintetizan según la patente francesa M 3695 (CA 66, 115 709).

La benzoilpiperidina

5

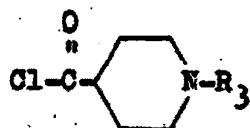


conocida por J.Med.Chem., 13 (1) (1970), p. 1, y la nueva 4-benzoil-4-hidroxipiperidina (VII) utilizadas en el proceso de la invención pueden prepararse por una secuencia de reacciones comenzando con

10

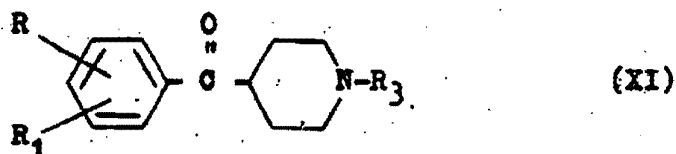
1 a) una reacción de Friedel-Crafts de

15



en la que R_3 es acetilo o metilo, y un benceno R_1 -sustituido en un disolvente apropiado, por ejemplo, nitrobenceno o en un exceso del reactante R_1 -benceno para formar

20

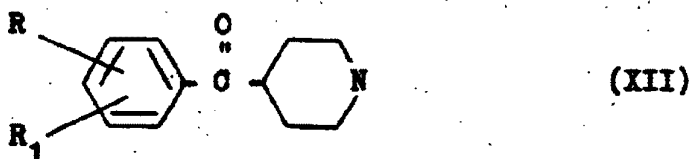


con lo que el grupo acetilo (XI, $\text{R}_3 = \text{CH}_3\text{CO}$) se retira con 5-N HCl para formar el compuesto II,

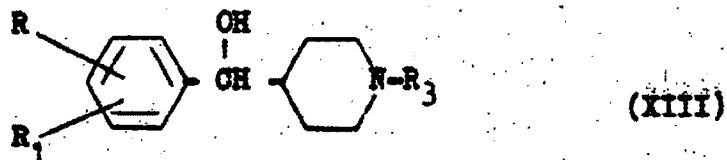
25

1 b) una reacción de Grignard de 4-ciano-piridina y un bromuro de fenilmagnesio, para formar

30



Acto seguido, la 4-benzoil-piperidina XII o bien se hidrogena sobre un catalizador de platino para proporcionar el 4-piperidilarilcarbinol

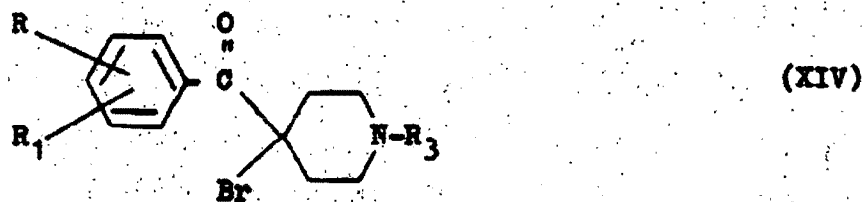


10 en donde R_3 representa H, o bien primero se bencila o metila en el haluro de 1-bencil-(o metil)-4-arcilpiridinio y a continuación se hidrogena como anteriormente en el compuesto XIII ($R_3 = \text{bencilo}, \text{CH}_3$).

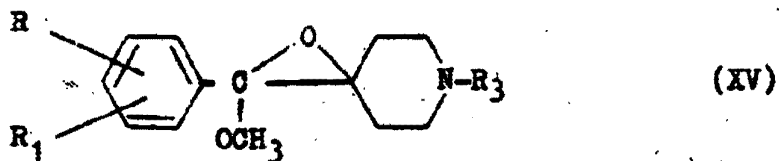
El compuesto XIII se oxida con óxido ó ácido crómico en ácido acético para formar el compuesto II ($R_3 = \text{H}$) y el compuesto XI ($R_3 = \text{CH}_3, \text{bencilo}$).

15 La 4-arcilpiperidina XI cruda ($R_3 = \text{CH}_3, \text{bencilo}$) se convierte en el bromhidruo. A continuación se acila el compuesto XI ($R_3 = \text{H}$).

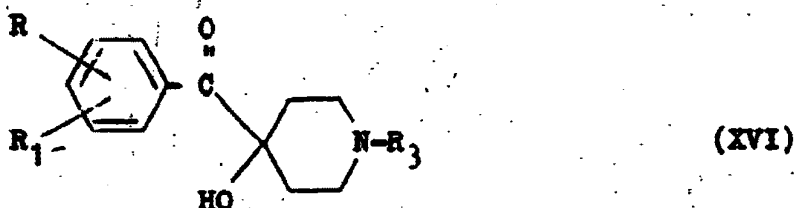
20 El compuesto XI ($R_3 = \text{CH}_3, \text{bencilo}, \text{CH}_3\text{CO}$) se disuelve en un disolvente apropiado, por ejemplo $\text{CHCl}_3, \text{CCl}_4$, y se broma con Br_2 para formar



que después de recristalización se trata con NaOH en MeOH . Después de adición de agua y evaporación de MeOH , el compuesto



5 puede ser extraído con éter. El compuesto crudo XV se hidrogeniza en etanol con ácido clorhídrico concentrado para formar el compuesto



10 El compuesto XVI ($R_3 = \text{CH}_3\text{CO}$) se precipita con H_2O . Después de alcalización, extracción con CHCl_3 o benceno y secado de la solución con Na_2SO_4 , el compuesto XVI ($R_3 = \text{CH}_3$, bencilo) puede precipitarse como una sal.

El nuevo compuesto VII puede prepararse:

2 a) por eliminación del grupo acetilo (XVI, $R_3 = \text{CH}_3\text{CO}$) por 5-N HCl,

20 2 b) por hidrogenólisis selectiva sobre catalizador de paladio del grupo bencilo (XVI, $R_3 = \text{Bencilo}$),

2 c) desmetilación (XVI, $R_3 = \text{CH}_3$) con cloroformato de etilo seguida por hidrólisis ácida.

25 En la reacción a) la benzoilpiperidina II se hace reaccionar con el compuesto III en un disolvente apropiado, que puede ser un disolvente no polar, por ejemplo, benceno o xileno, o un disolvente polar, por ejemplo, dimetilformamida o acetato de isobutilo. La reacción se realiza preferentemente en presencia de un agente aglutinante del ácido, por ejemplo, trietilamina K_2CO_3 y, si se desea, en un autoclave a

30

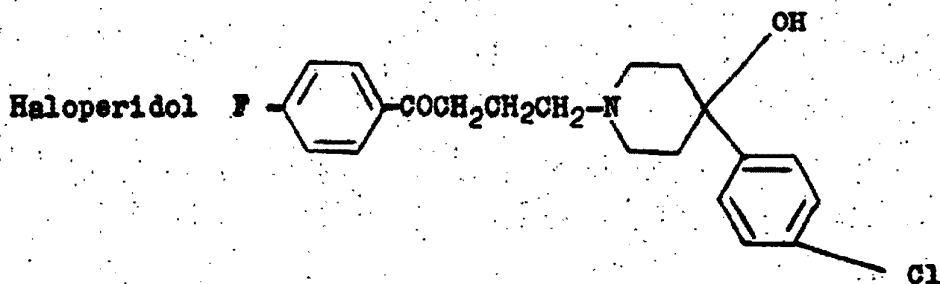
75 - 150°C.

Después de la reacción de acoplamiento, los productos se tratan por lo general con agua ó 1-N NaOH y se extraen con éter, Bu-Me-cetona, etc. De la solución seca pueden precipitarse y recristalizarse los bromhidruros o clorhidruros. El producto crudo puede incluso utilizarse para ulteriores reacciones.

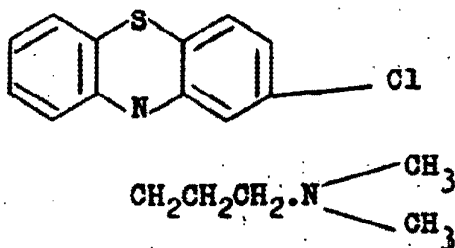
El bromhidruro se disuelve en un disolvente apropiado, por ejemplo CCl₄, CHCl₃ y se broma con Br₂ en el compuesto V que sin purificación ulterior se calienta con NaOMe en un disolvente apropiado, como por ejemplo cloroformo o MeOH, en condiciones suaves, como por ejemplo, a 25 - 60°C. Después de adición de agua y evaporación del disolvente, puede extraerse con éter el compuesto VI. El compuesto crudo se hidroliza en etanol con ácido clorhídrico concentrado, preferentemente a la temperatura ambiente. Después de alcalización, extracción con éter y secado de la solución sobre Na₂SO₄, el compuesto I puede precipitarse como sal con ácidos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, el ácido oxálico, el ácido maléico o el ácido tartárico.

Los compuestos de la presente invención han sido sometidos a una serie de pruebas farmacológicas.

En la siguiente serie de pruebas farmacológicas, los nuevos compuestos se comparan con

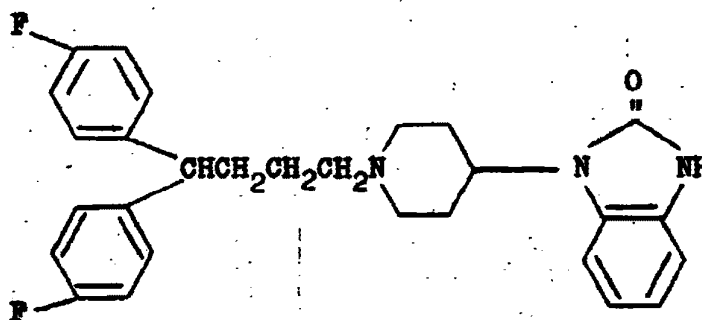


Clorpromacina



5

Pimocida



10

Las pruebas farmacológicas utilizadas son:

15

- | | |
|---|--|
| 1. Inhibición del comportamiento agresivo | ratones machos |
| 2. Inhibición del movimiento del trepar | ratones (inhibición del comportamiento exploratorio) |
| 3. Antagonismo a la anfetamina | ratas (afecto antipsicótico) |
| 4. Efecto cataleptogénico | ratas (medida de los efectos laterales extrapiramidales) |
| 5. Inhibición del comportamiento condicionado | ratas. |

20

Las pruebas 1-5 anteriores han sido descritas y la importancia de coordinar los compuestos se describe con detalle en la literatura siguiente:

25

1. Inhibición de la agresión

Valzelli, L. Aggressive Behaviour

Eds. Garattini and Sigg., p. 70 (1969)

30

Valzelli, L., Beuro-Psycho-Pharmacology

Ed. Brill, p. 781 (1967).

2. Inhibición del comportamiento exploratorio (trepar)

van Rossum, J.M. et al, The Neuroleptics, Modern Problems of Psycho-psychiatry, Vol. 5, p. 26 (1970)

Kneip, P., Arch. Int. Pharmacodyn., 126, 238 (1960)

Sandberg, S., Arzneimittelforschung, 9, 203 (1958).

3. Anfetamina

Randrup, A. et al, Acta Pharmacol. (Kph), 20, 145 (1963)

Randrup, A. The Neuroleptics, Modern Problems of Psycho-Psychiatri, Vol. 5, p. 60 (1970).

4. El efecto cataleptogénico

Rossum, J.M. et al, The Neuroleptics, Modern Problems of Psycho-psychiatri, Vol. 5, p. 26 (1970)

Stille, G., Schweiz. Med. Wochenschrift 99, 1645 (1969).

5. Inhibición de la respuesta de evitación condicionada

"Los neurolepticos interrumpen característicamente la respuesta al estímulo de advertencia o aviso (evitación) sin interrumpir al mismo tiempo la respuesta al estímulo perjudicial (escape) que lo sigue".

An introduction to Psycho-Pharmacology

Eds. Rech and Moore, Nueva York, p. 264 (1971)

Courviosier, S. et al. Arch. Int. Pharmacodyn., 92, 305 (1953)

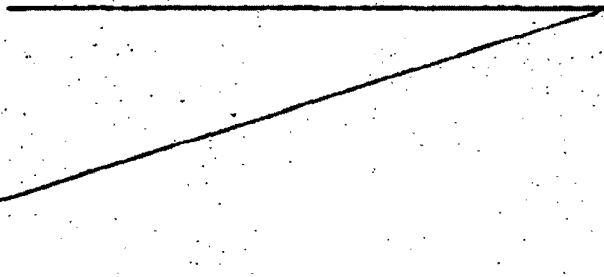
Jacobsen, E., Psychotropic Drugs

Eds. Garattini, Ghetti, Amsterdam, p. 119 (1957)

Jacobsen and Sonne, Acta Pharmacol. & Toxicol. 11, pp. 135 - 147 (1955).

3 Antagonismo a la anfetamina 4 h	4 Catalepsia 4 h	5 Inhib. de la evita- ción condicionada 4 h
0,06	0,11	0,2
1,6	3,6	5,2
0,13	2,0	0,6
0,2	>20	2,2
2,0	>20	20
2,0	>50	20

0
1
2
3
4
5
6
7
8
9



5 En experimentos especiales con monos, estos compuestos producen ninguno o muy pocos efectos extrapiramidales, en total contraste con, por ejemplo, el haloperidol y la clorpromacina, que provocan fácilmente tales efectos colaterales, a bajas dosis.

10 Por otra parte, la duración de la actividad de estos compuestos es de aproximadamente 24 horas, una cifra comparable a la de la pimocida, mientras que la duración de acción del haloperidol y la clorpromacina es de unas 6 - 8 horas.

15 La toxicidad de los compuestos según la invención es bastante baja, variando de 350 mg/kg a más de 800 mg/kg. Para comparación, puede mencionarse que la toxicidad del haloperidol es de 70 mg/kg y la de la clorpromacina es de 280 mg/kg.

El efecto antipsicótico demostrado en la prueba nº 3 se confirma además por el bloqueo de la emesis inducida por apomorfina en perros.

20 Teniendo en cuenta estas favorables propiedades, los nuevos compuestos son apropiados para el tratamiento de ciertas perturbaciones mentales en los humanos, por ejemplo, la esquizofrenia, la manía, la ansiedad y la agresividad. Las propiedades tranquilizantes generales hacen también que los nuevos compuestos sean apropiados para aplicaciones veterinarias.

25 Los nuevos compuestos tienen preferentemente la forma de sus sales ácidas, por ejemplo, clorhidruros, bromhidruros. Esta es también la mejor forma para preparados farmacéuticos. A partir de los clorhidruros, a través de las bases, pueden prepararse otras sales de adición farmacéuticamente

30

aceptables. Para uso oral, los compuestos se administran generalmente como tabletas.

Las tabletas pueden prepararse convencionalmente uniendo uno de los nuevos compuestos en forma de una sal ácida de adición con los vehículos y aditivos acostumbrados, por ejemplo, talco, estearato de magnesio, almidón, lactosa, gelatina, gomas.

A continuación damos una formulación apropiada para tabletas:

0,1 - 1 g de oxalato de 4-(p-fluorobencil)-4-hidroxi-1-[4,4-(di-p-fluorofenil)-butil]piperidina,

9 g de almidón de patata,

1 g de sílice coloidal,

2 g de talco,

0,2 g de estearato de magnesio,

2,5 g de una solución acuosa al 5 % de gelatina.

Esta mezcla se utiliza para formar 100 tabletas, cada una de las cuales contiene de 1 a 10 mg del componente activo.

Los clorhidruros son fácilmente solubles en agua/i-propanol y esto hace que sean particularmente útiles, ya que permite que el nuevo compuesto pueda administrarse parenteralmente por inyección. Para inyección parenteral, es adecuada la siguiente solución: de 5 a 500 mg de clorhidruro de 4-(p-metilfenil)-4-hidroxi-1-[4,4-di-p-fluorofenil)butil]piperidina se disuelven en 50 ml de agua + 50 ml de i-propanol conteniendo 0,6 g de NaCl. La solución resultante se introduce en las ampollas, cada una de las cuales contiene 2 ml de la solución y por consiguiente de 0,1 a 10 mg del compuesto activo. A continuación se esterilizan las ampollas.

Los preparados farmacéuticos pueden también conte-

ner sustancias terapéuticamente útiles aparte de las nuevas difenilbutilpiperidinas proporcionadas por la invención. Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

5 a) bromhidruro de 4-(p-fluorobenzoil)-1-[4,4-(di-p-fluorofenil)butil]piperidina.

10 Una mezcla agitada de 6,2 g (0,030 mol) de 4-(p-fluorobenzoil)-piperidina, 9,8 g (0,035 mol) de 4-cloro-1,1-(di-p-fluorofenil)butano, 10 g de carbonato sódico anhidro, 0,15 g de yoduro potásico y 250 ml de acetato de isobutilo se calentó en reflujo durante 85 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El aceite residual se disolvió en éter y el bromhidruro se precipitó con HBr etanólico. El producto de reacción se purificó por recristalización en etanol-éter. Rendimiento 12,8 g. Temperatura de fusión: 147°C.

15 Ejemplo 1 b

Bromhidruro de 4-bromo-4-(p-fluorobenzoil)-1-[4,4-(di-p-fluorofenil)butil]piperidina.

20 Una solución de 10,6 g (0,020 mol) de bromhidruro de 4-(p-fluorobenzoil)-1-[4,4-(di-p-fluorofenil)butil]piperidina en 50 ml de cloroformo, fué tratada con 3,4 ml de bromo. La mezcla de reacción se dejó estar durante 17 horas a la temperatura ambiente. El disolvente y el exceso de bromo se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución conteniendo 6,5 g de fenol en 100 ml de metanol, diluyéndose la solución con éter anhidro, precipitando el bromhidruro de 4-bromo-4-(p-fluorobenzoil)-1-[4,4-(di-p-fluorofenil)butil]piperidina. El producto de reacción se purificó por recristalización en metanol-éter. Rendimiento 10 g. Temperatura de fusión 160°C.

25
30

Ejemplo 1 c

2-(p-fluorofenil)-6-[4,4-(di-p-fluorofenil)butil]-2-metoxi-1-ox-6-azaspiro[2,5]octano

5 Una solución de 10,0 g (0,019 mol) de bromhidru-
de 4-bromo-4-(p-fluorobenzoil)-1-[4,4-(di-p-fluorofenil)bu-
til]-piperidina en 35 ml de metanol se añadió a una solución
de metóxido de sodio preparada a partir de 3 g de sodio en 35
ml de metanol. La mezcla se calentó bajo reflujo durante 4
horas, y la mayoría del metanol se retiró a presión reducida.
10 La capa acuosa se extrajo con éter, y los extractos se seca-
ron sobre carbonato sódico. La retirada del éter proporcionó
2-(p-fluorofenil)-6-[4,4-(di-p-fluorofenil)butil]-2-metoxi-
1-ox-6-azaspiro[2,5]octano crudo. Rendimiento 6,7 g.

Ejemplo 1 d

15 Oxalato de 4-(p-fluorobenzoil)-4-hidroxi-1-[4,4-(di-p-fluoro-
fenil)-butil]-piperidina

20 Una mezcla de 4,8 g (0,010 mol) de 2-(p-fluorofe-
nil)-6-[4,4-(di-p-fluorofenil)butil]-2-metoxi-1-ox-6-azas-
piro-[2,5]octano, 5 ml de ácido clorhídrico concentrado y
30 ml de etanol se agitó durante 10 minutos. Se añadió agua,
y la mayoría del etanol se eliminó a presión reducida. La
neutralización con carbonato sódico y la extracción con cloro-
formo proporcionó 4-(p-fluorobenzoil)-4-hidroxi-1-[4,4-(di-p-
fluorofenil)-butil]-piperidina. La base obtenida se disol-
25 vió en etanol y se precipitó el oxalato con ácido oxálico di-
suelto en etanol. El producto de reacción se purificó por re-
cristalización en etanol. Rendimiento: 4,4 g. Temperatura de
fusión 214°C.

Ejemplo 2

30 Hidrocloruro de 4-(p-fluorobenzoil)-4-propioniloxi-1-[4,4-

La mezcla se calentó en reflujo durante 2 h. Se añadió agua, retirándose el metanol a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con éter y los extractos se secaron sobre carbonato sódico. La eliminación del éter proporcionó 6-acetil-2-(p-fluorofenil)-2-metoxi-1-ox-6-azaspiro[2,5]octano crudo. Rendimiento: 24,2 g.

Ejemplo 6

1-acetil-4-(p-fluorobenzoil)-4-hidroxi-piperidina

Una mezcla de 21,3 g (0,076 mol) de 6-acetil-2-(p-fluorofenil)-2-metoxi-1-ox-6-azaspiro[2,5]octano, 140 ml de etanol y 27 ml de ácido clorhídrico concentrado, se agitó durante 15 minutos. Se añadió agua. El sólido que se precipitó fue recogido por filtración y recristalizado con etanol-éter proporcionando 19,0 g de 1-acetil-4-(p-fluorobenzoil)-4-hidroxi-piperidina. Temperatura de fusión: 146 - 149°C.

Ejemplo 7

Hidrocioruro de 4-(p-fluorobenzoil)-4-hidroxi-piperidina

Una solución de 18,6 g (0,070 mol) de 1-acetil-4-(p-fluorobenzoil)-4-hidroxi-piperidina en 60 ml de 5-N HCl se sometió a reflujo durante 15 h. La mayor parte del agua se eliminó a presión reducida. Se añadió etanol y se enfrió la solución. El sólido que se precipitó se recogió por filtración, y se recristalizó con etanol, proporcionando 16,5 g de 4-(p-fluorobenzoil)-4-hidroxi-piperidina clorhidruro. Temperatura de fusión 241 - 243°C.

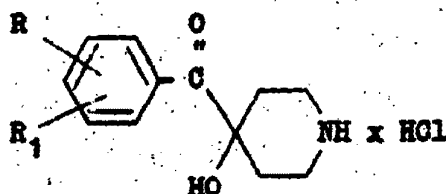
Ejemplo 8

Oxalato de 4-(p-fluorobenzoil)-4-hidroxi-4,4-(di-p-fluorofenil)butil-7-piperidina

Una mezcla agitada de 11,0 g (0,050 mol) de 4-(p-fluorobenzoil)-4-hidroxi-piperidina, 16,9 g (0,060 mol) de

4-cloro-1,1-(di-p-fluorofenil)butano, 20 g de carbonato potásico anhidro y 300 ml de iso-butylacetato se calentó bajo reflujo durante 60 h. La mezcla se filtró concentrándose el filtrado en vacío. El aceite residual se disolvió en etanol y el oxalato se precipitó con ácido oxálico disuelto en etanol. El producto crudo se purificó por recristalización en etanol. Rendimiento 15,0 g. Temperatura de fusión 214°C.

T A B L A I



R	R ₁	Temperatura de fusión, °C a)
4-CH ₃	H	232 - 235
4-OCH ₃	H	218 - 220
4-F	H	241 - 243
4-Br	H	246 - 248
3-OF ₃	H	236
3-OP ₃	4-Cl	250 con descomposición.

a) Las temperaturas de fusión no están corregidas

T A B L A II

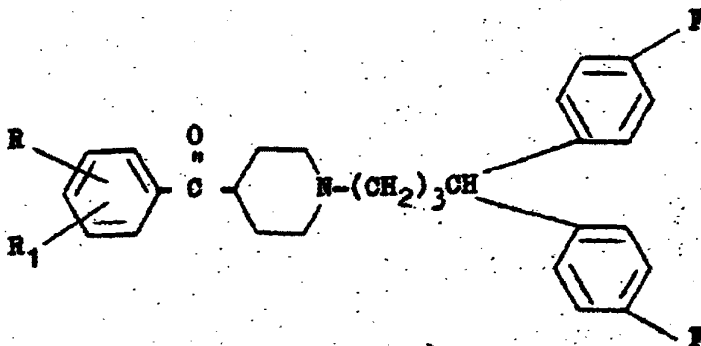
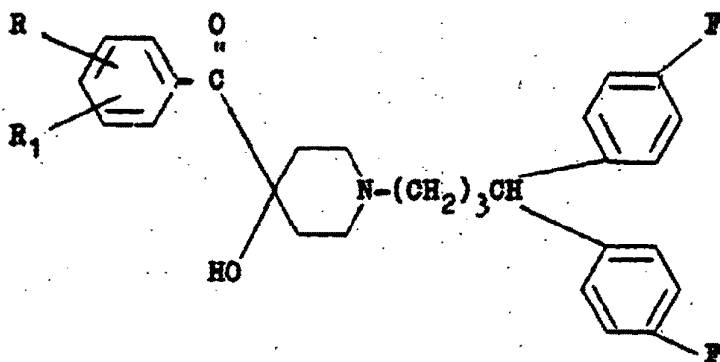


TABLA II (Continuación)

R	R ₁	Sal	Temperatura de fusión, °C ^{a)}
4-CH ₃	H	(COOH) ₂	217 - 218
4-OCH ₃	H	(COOH) ₂	199 - 200
4-F	H	(COOH) ₂	228 - 229
4-Br	H	HBr	145 - 147
3-CF ₃	H	HBr	191 - 192
3-CF ₃	4-Cl	HCl	195 - 196

a) Las temperaturas de fusión no están corregidas

TABLA III



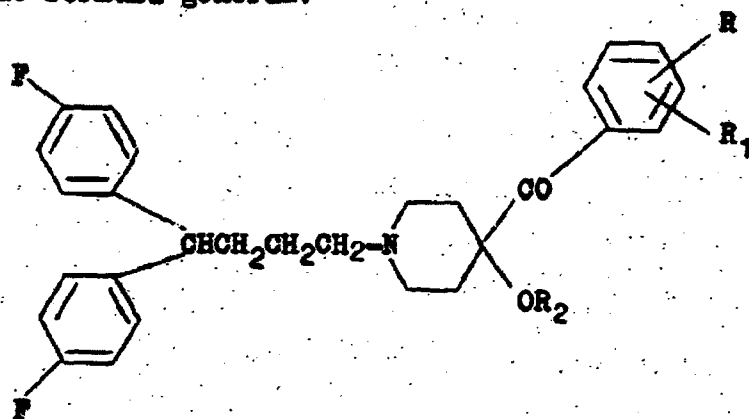
R	R ₁	Sal	Temperatura de fusión °C ^{a)}
4-CH ₃	H	HCl	120 - 122
4-OCH ₃	H	(COOH) ₂	192 - 195
4-F	H	(COOH) ₂	214 - 216
4-Br	H	HCl	165 - 167
3-CF ₃	H	(COOH) ₂	152 - 155
3-CF ₃	4-Cl	HCl	238 - 240

a) Las temperaturas de fusión están sin corregir.

- N O T A -

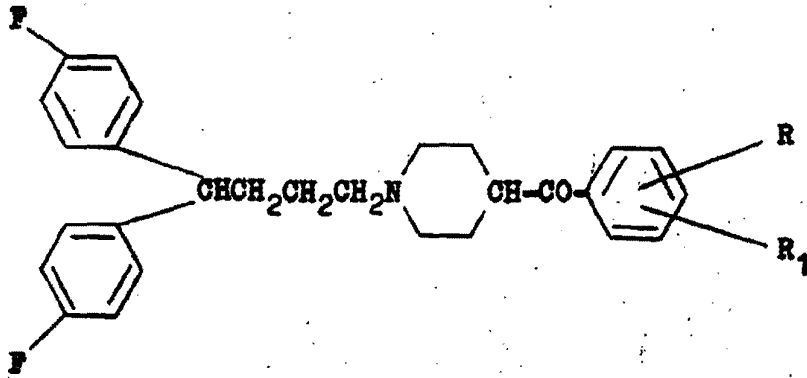
5 Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarla en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Suecia, con el número 35910/74 de fecha 15 de agosto de 1.974, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIPERIDINA; caracterizándose por lo siguiente:

15 1º.- Procedimiento para la preparación de piperidina, de fórmula general:

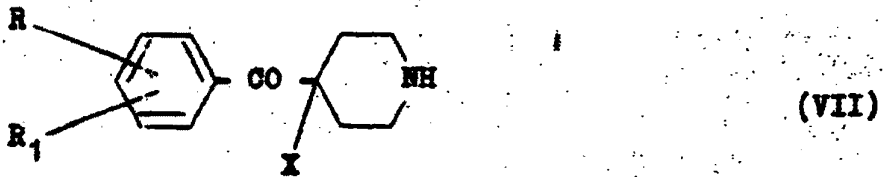


en la que R y R₁ son H, alquilo conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono, F, Cl, Br ó CF₃ y R₂ es H ó acilo conteniendo de 2 a 19 átomos de carbono, preferentemente alcanilo, como por ejemplo acetilo o estearilo, y sus sales de ácido de adición farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende (A) transg

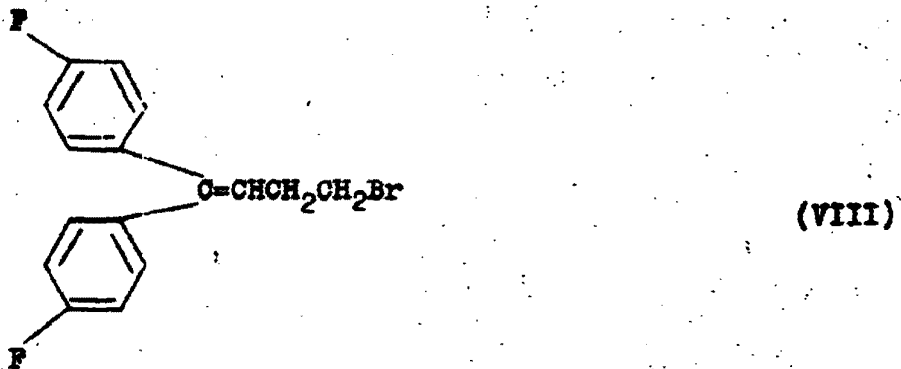
formar un compuesto, de fórmula:



10 por bromación, acetilación e hidrólisis para obtener el compuesto de la fórmula (I), o bien (B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de la fórmula



y posterior hidrogenación selectiva del enlace etilénico doble.

30 2º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R₂ es hidrógeno.

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque R_1 es hidrógeno.

4^a.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque R es 4-CH_3 .

5 5^a.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque R es 4-OCH_3 .

6^a.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque R es 4-F .

10 7^a.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque R es 4-Br .

8^a.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque R es 3-CF_3 .

9^a.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque R es 3-CF_3 y R_1 es 4-Cl .

15 10^a.- Procedimiento para la preparación de piperidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 23 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

20 Madrid 12 NOV. 1975

AB Ferrosan

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
P. D. Ferrosan L. Gesta Ferrosan

