

40777

Inl. Cl. C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,

Indiana, Estados Unidos.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COM-

PUESTO DE NUEVAS 1,3,4-TRISUBSTITUIDO-4-

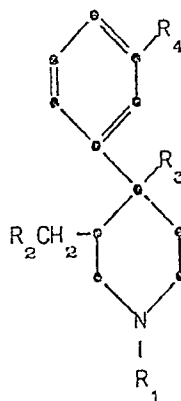
ARILPIPERIDINAS.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 503.581 del 6-9-74.

P.P.

1 La invención se relaciona con un procedimiento para preparar 1,3,4-trisustituído-4-arilpiperidinas novedosas.

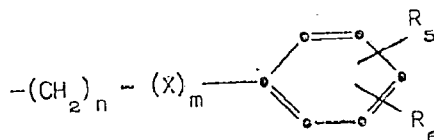
5 La invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula



Formula I

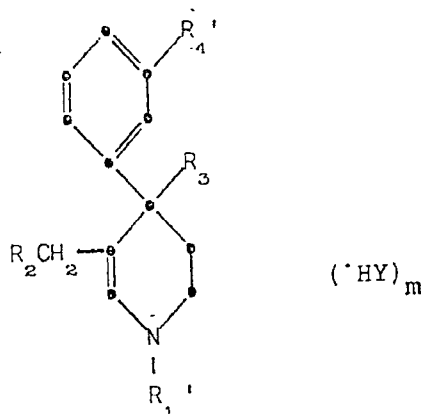
en donde:

20 R₁ es alquilo de C₁ a C₈, alqueno de C₃ a C₈, alquino de C₃ a C₈, (cicloalquil) alquilo de C₄ a C₈,



1 y las sales farmacéuticamente aceptables de
los mismos, con la limitación de que, cuando X ó Z es $\overset{\text{O}}{\underset{\text{C}}{\parallel}}$, n
es otro que no sea 3,

5 caracterizado por reducir un compuesto de la
fórmula



15 Formula II

en donde

R₁' es alquilo de C₁ a C₈, (cicloalquil)alquilo de C₄ a C₈, ó bencilo;

20 R₂ es hidrógeno, alquilo de C₁ a C₄, ó alqueno de C₂ a C₆;

R₃ es alquilo de C₁ a C₄, ó alqueno de C₂ a C₆;

R₄ es hidrógeno, hidroxilo, o alcoxi de C₁ a C₃;

25 Y es un anión no nucleofílico; y

m es 0 ó 1;

y cuando R₁' es bencilo, desbencilar el compuesto y realquilarlo; y si se desea, cuando R₁' es metilo, desmetilar y realquilar el mismo.

30 Una investigación extensa ha sido enfocada en

1 agentes que alivien el dolor y en su preparación. Se ha
desarrollado recientemente un interés en compuesto que ex-
hiben actividad antagónica contra los narcóticos, princi-
5 palmente debido a dos razones. Primero, es deseable que se
obtengan compuestos antagónicos narcóticos que producen
analgesia mientras que al mismo tiempo tienen un potencial
de abuso grandemente reducido. En segundo lugar es desea-
ble obtener compuestos que son útiles en el tratamiento
del hábito o propensión a narcóticos. La N-alilnorcodeína
10 es probablemente el primer agente antagónico a los narcóti-
cos específico, que se prepara y se estudia. Se sintetizó
por J. Pohl en 1914. Varios compuestos semejantes se han
sintetizado en un esfuerzo para preparar un agente antagó-
nico oralmente efectivo de accionamiento prolongado. Por lo
15 general, todos estos compuestos están caracterizados por una
duración de acción relativamente corta, poca eficacia oral
y grados variables de efectos asonísticos.

Varios compuestos de la clase de piperidina
se han encontrado que exhiben actividad analgésica intere-
sante y algunos han exhibido grados variables de actividad
20 antagónica tal y como se describe por ejemplo por Nurimoto
y Hayashi, Diario Farmacológico de Japón, 23, 743 (1973).
Muchos 1,2,3-trialquil-3-arilpiperidinas, se han prepara-
do y evaluado como drogas analgésicas; véanse por ejemplo,
25 las patentes Norteamericanas números 3.043.845 y 2.892.842.
Han sido exhibidas propiedades antagónicas muy interesan-
tes por un grupo de 1,4-disubstituídas-4-arilpiperidinas,
tal y como se describe por Langbein y otros, Antagónicos
de Narcóticos, Avances en Psicofarmacología Bioquímica,
30 Volumen 8, Raven Press, Nueva York, 1974, páginas 157 a 165.

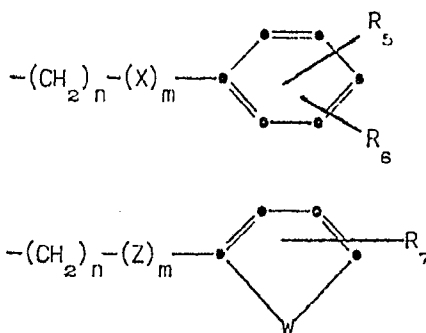
1 Se prepararon y evaluaron varias 1-metil-4-alkuil-4-(3-hidro
xifenil)piperidinas como analgésicos por McElvain, en la
patente Norteamericana número 2.892.842.

5 Se ha dedicado poca investigación para la
preparación de las 1,3,4-trisubstituídas-4-arilpiperidinas,
supuestamente debido a la dificultad de su preparación.
McElvain y otros, dieron a conocer la preparación de la 1,
3,4-trimetil-4-(2-metoxifenil)piperidina como un bi-produc-
to en la síntesis de una 1,4-dialquil-4-arilpiperidina;
10 Diario de la Sociedad Americana Química, 80 3918 (1958). Se
dió a conocer sin embargo, que en un grupo orto- ó para-me-
toxilo en el sustituyente de fenilo rindió dichos compues-
tos casi totalmente inactivos como analgésicos. De manera
semejante, Hanssen preparó varios derivados de 1-aroil-3,4-
15 dialquil-4-arilpiperidina, que son útiles como agentes de-
presores del sistema nervioso central, patente Norteameri-
cana número 3.080.372.

20 Se incluían también las sales de adición de
ácido farmacéuticamente aceptables y las sales de amonio
cuaternario de las piperidinas.

25 El término "alquilo de C_1 a C_8 " se refiere
a cadenas de carbono rectas o ramificadas que tienen no
más de ocho átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos
alquilo de C_1 a C_8 incluyen metilo, etilo, isopropilo,
isobutilo, pentilo, 3-metilheptilo, octilo y semejantes.
El término "alqueno de C_3 a C_8 " se refiere a grupos que
tienen la fórmula CH_2A , en donde A es alqueno de C_2 a C_7 .
Los ejemplos de los grupos alqueno de C_3 a C_8 incluyen
alilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-buteni-
30 lo, 5-octenilo y semejantes. De manera semejante, el término

1 "alquinilo de C₃ a C₈" se refiere a grupos que tienen la
fórmula CH₂B en donde B es alquinilo de C₂ a C₇. Los ejem-
2 plos de dichos grupos alquinilo de C₃ a C₈ incluyen 2-pro-
pinilo, 3-butinilo, 4-hexinilo, 4-metil-4-hexinilo, 6-octi-
3 nilo y semejantes. Los ejemplos típicos de los grupos
5 (cicloalquil) alquilo de C₄ a C₈ incluyen ciclopropilmetilo,
1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo,
2-ciclobutilpropilo, (2-metilciclobutil)metilo, 2-ciclohexi-
6 letilo y semejantes. El término "alquilo substituído" se
refiere a grupos que tienen la fórmula



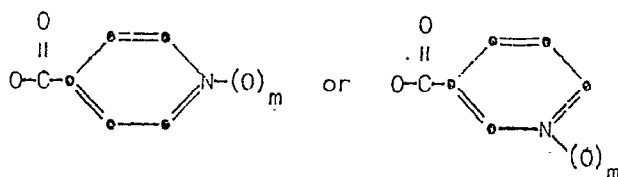
20

25 en donde n es 1, 2 ó 3; m es 0 ó 1; X es $\overset{O}{\parallel}C$, $\overset{OH}{\mid}CH$, CH=CH, S, ó
O, NR₈; Z es C, CH, CH=CH; W es O ó S; R₅ es alquiltio de
C₁ a C₃ alquiltio, nitro, amino, trifluometilo, hidróxi, ó
R₆; R₆ es hidrógeno, alquilo de C₁ a C₃, alcoxi de C₁ a C₃
o halo; R₇ es hidrógeno o metilo; y R₈ es hidrógeno, alqui-
30 lo de C₁ a C₄, o alcanóilo de C₁ a C₄. El término "halo"
tal y como se usa en la presente es flúor, cloro, bromo o

1 yodo. Los ejemplos de los grupos alquilo substituídos tí-
picos de las fórmulas anteriormente citadas incluyen 3-
fenilpropilo, benzoilmetilo, 3-hidroxi-3-fenilpropilo, 3-
fenil-2-propenilo, 2-fenilticetilo, 2-fenoxietilo, 3-N-
5 fenilaminopropilo, 2-(3-metiltiofenil)etilo, 3-(4-nitrofe-
nil)-propilo, (3-aminofenil)metilo, (4-trifluometilfenil)
metilo, 2-(3-hidroxifenil)etilo, (3,4-dimetilfenil)metilo,
(3,4-dimetoxifenil)metilo, (3,4-diclorofenoxi)metilo, 2-(3-
10 nitro-4-clorofenil)-etilo, \int N-(3,4-diclorofenoxi)metilo,
2-(3-nitro-4-clorofenil)-etilo, \int N-(3,4-diclorofenil)-N-
acetilaminometilo, (2-tiofen)metilo, 2-(3-tiofen)-etilo,
2-(2-tiofen)-2-oxo-etilo, 2-(2-furil)-2-hidroxietilo, 3-
 \int 2-(5-metiltiofen) \int -2-propenilo y semejantes.

15 R_2 en la fórmula anterior es hidrógeno,
alquilo de C_1 a C_4 , ó alqueno de C_2 a C_6 . Los ejemplos
de alquilo de C_1 a C_4 incluyen metilo, etilo, isobutilo y
n-butilo. Los grupos típicos de alqueno de C_2 a C_6 inclu-
yen vinilo, alilo, 4-metil-3-penténilo, 5-hexenilo y seme-
jantes.

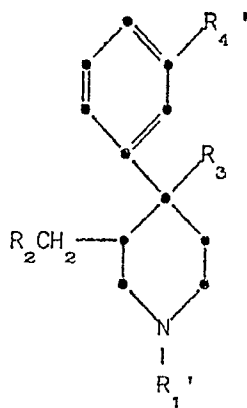
20 R_4 en la Fórmula I es hidrógeno, hidroxil,
alcoxi de C_1 a C_3 o aciloxi. El término "alcoxi de C_1 a C_3 "
incluye metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi. El término
"Aciloxi" se refiere a los grupos alcanoiloxi de C_1 a C_{12}
tales como acetoxi, butiroxi, pentanoiloxi, isohexanoiloxi,
25 4-butiloctanoiloxi, lauroiloxi y semejantes. El término
"aciloxi" se refiere también a grupos de las fórmulas:



en donde m es 0 ó 1.

1
Aún cuando la mayoría de las piperidinas se
preparan convenientemente mediante el procedimiento descri-
to a continuación, un aspecto preferido consiste en lle-
5
var a cabo el procedimiento con pirrolinas, que llevan
substituyentes que no se modifican mediante ningún paso
subsecuente de la secuencia de reacción y que pueden ha-
cerse manipular fácilmente para proporcionar ya sea los
compuestos finales o los intermedios para los mismos. En
10
particular, el procedimiento se lleva a cabo mejor alqui-
lando una pirrolina con un alquilo (cicloalquil)alquilo,
o una mitad de bencilo, cuyo grupo se designa aquí como
 R_1' y representa un subgrupo de R_1 de la fórmula anterior.
Además, cuando se lleva a cabo el procedimiento, R_4 de la
15
fórmula anterior de preferencia se limita a hidrógeno,
hidroxi o alcoxi cuyo grupo de sustituyente se designa
 R_4' y es un subgrupo de R_4 .

De conformidad con el procedimiento, las
piperidinas de la fórmula



Formula III

30
en donde R_1' , R_2 , R_3 y R_4' son como se ha definido en la

1 fórmula II, se preparan de un material de partida de pirro-
lina substituído apropiadamente. El procedimiento puede
llevarse a cabo para proporcionar una piperidina que es
un agente farmacológico útil por sí, o alternativamente la
5 piperidina formada mediante el procedimiento puede conver-
tirse en otras piperidinas útiles. Por ejemplo, el procedi-
miento puede llevarse a cabo para proporcionar una piperidi-
na de la fórmula anterior, en donde R_1' es un grupo fácil-
mente removible, tal como metilo o bencilo por ejemplo, y
10 en donde R_4' es un grupo que puede modificarse fácilmente,
tal como un grupo metoxilo, por ejemplo. Un grupo metilo o
bencilo, puede removerse mediante métodos normales, y el
grupo metoxilo, puede convertirse en un grupo hidroxilo,
proporcionando de esta manera una 3,4-disubstituída-4-(3-
15 hidroxifenil)piperidina, que es un intermedio importante,
que puede convertirse en otras piperidinas nuevas mediante
procedimientos normales, tales como alquilación o acila-
ción, por ejemplo.

20 Se observará de las fórmulas anteriores,
que las piperidinas ocurren como isómeros estereoquímicos
debido a los substituyentes en las posiciones 3 y 4. En
particular, un grupo alquilo por ejemplo en la posición 3,
puede situarse ya sea en la posición cis o en la posición
trans, con relación a un grupo alquilo, por ejemplo, en la
25 posición 4. Por lo general, las cis-piperidinas en donde
 R_2CH_2 y R_3 en las fórmulas anteriores se sitúan en la
posición cis una con respecto a la otra, exhiben actividad
agónica a los narcóticos. Los trans-isómeros exhiben acti-
vidad antagónica a los narcóticos, distinta además de mos-
30 trar efectos agónicos.

1 Las piperidinas forman sales de adición de
ácido farmacéuticamente aceptables, con una amplia variedad
de ácidos inorgánicos y orgánicos. El ácido específico usa-
do en la formación de la sal no es crítico; sin embargo,
5 la sal correspondiente que se forma, debe ser virtualmente
no tóxica para los organismos animales. Los ácidos típicos
generalmente usados incluyen ácidos sulfúrico, clorhídrico,
bromhídrico, fosfórico, yodhídrico, sulfámico, cítrico, acé-
tico, maléico, málico, succínico, tartárico, cinámico, ben-
10 zóico, ascórbico y ácidos relacionados. Las piperidinas
además forman sales de amonio cuaternario con una amplia
variedad de ésteres orgánicos de los ácidos sulfúrico,
hidrohálico y sulfónicos aromáticos. Entre dichos ésteres
están el cloruro de metilo, bromuro de etilo, yoduro de
15 propilo, bromuro de butilo, yoduro de alilo, cloruro de
isobutilo, bromuro de bencilo, dimetilsulfato, dietilsulfa-
to, bencensulfonato de metilo, toluensulfonato de etilo,
yoduro de crotilo y semejantes.

20 De conformidad con el procedimiento para la
preparación de los compuestos una 3-arilpirrolina 2,3-di-
substituída se alquila o bencila en la posición 1 para
proporcionar una sal de 1,2,3-trisubstituído-3-arilpirro-
linio. La reacción de la sal de pirrolinio con diazometano
proporciona un sistema bicíclico, a saber, una sal de
25 1,2,3-trisubstituído-3-aril-1,2-metilenpirrolidinio. La
sal bicíclica se calienta hasta una temperatura de aproxi-
madamente 100° hasta aproximadamente 250° C., para efec-
tuar una expansión del anillo en la sal de 1,3,4-trisubs-
tituído-4-aril-1,4,5,6-tetrahidropiridinio correspondiente.
30 La neutralización y reducción de la sal de tetrahidropiri-

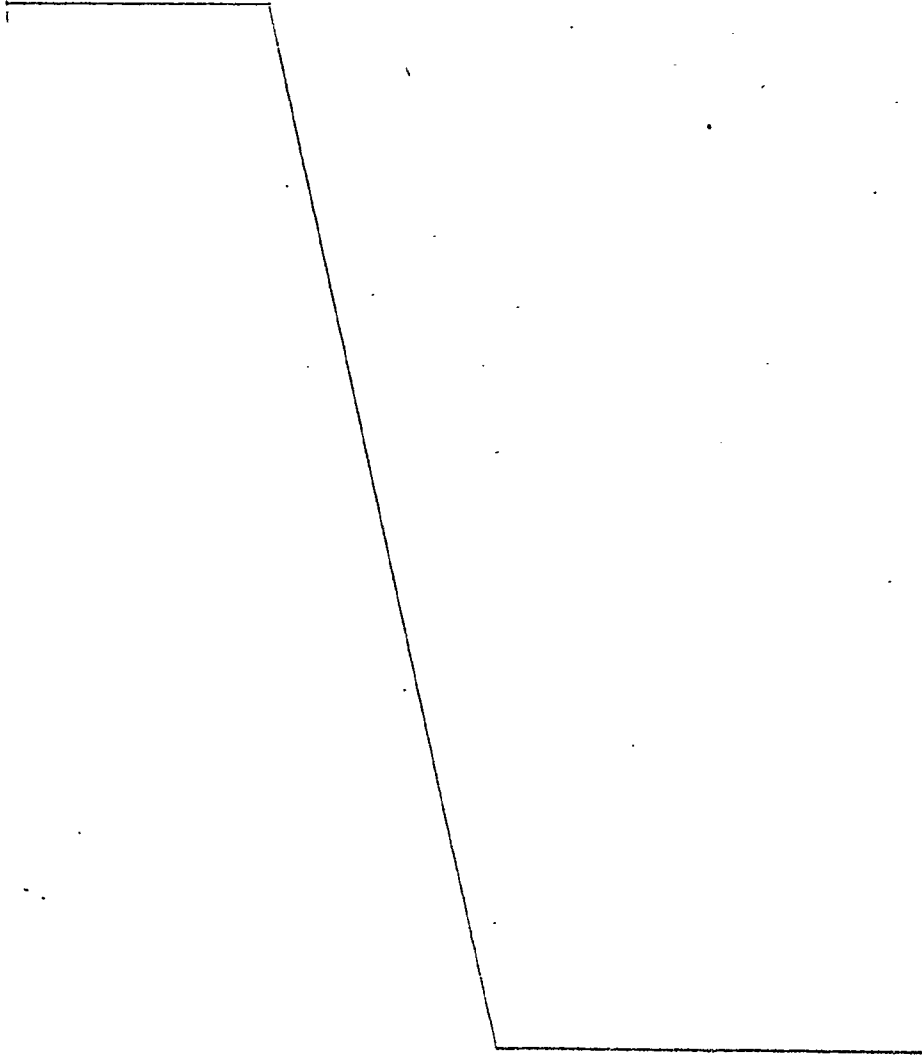
1 dinio correspondiente. La neutralización y reducción de
la sal de tetrahidropiridinio proporciona una 1,3,4-trisub-
tituída-4-arilpiperidina. Las piperidinas formadas de esta
5 manera, son agentes farmacológicos útiles por sí (excepto
en lo que se refiere a la piperidina bencilada) o si se
desea, pueden modificarse para formar otras piperidinas
novedosas y activas, por ejemplo mediante la remoción del
1-substituyente y la alquilación con un substituyente dife-
rente. El procedimiento nuevo dado a conocer en la presente,
10 puede comprenderse fácilmente, haciendo referencia a la
secuencia de reacción señalada en la Gráfica I

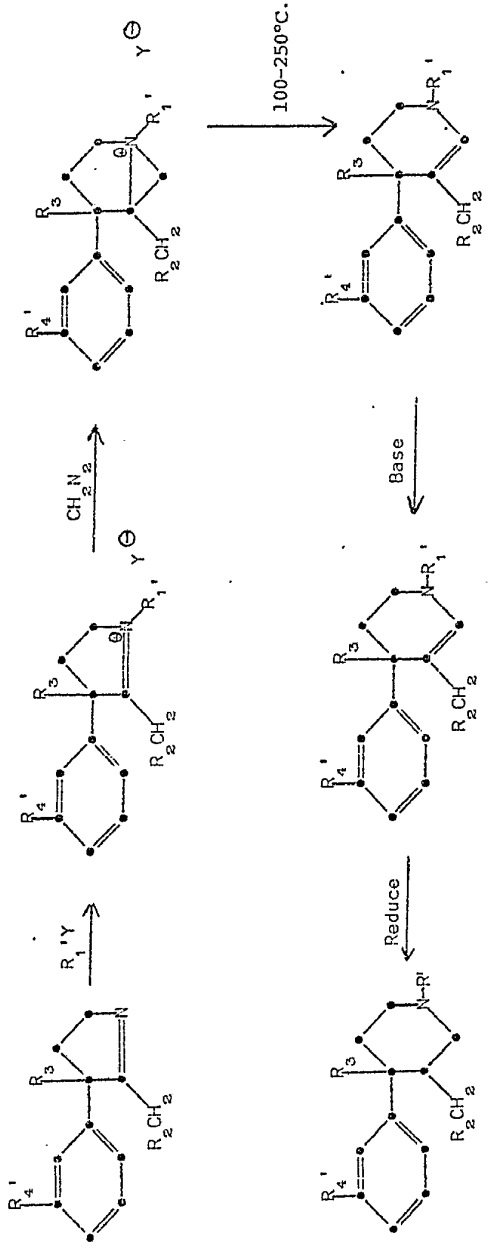
15

20

25

30





GRAFICA I

1 5 10 15 20 25 30

1

5

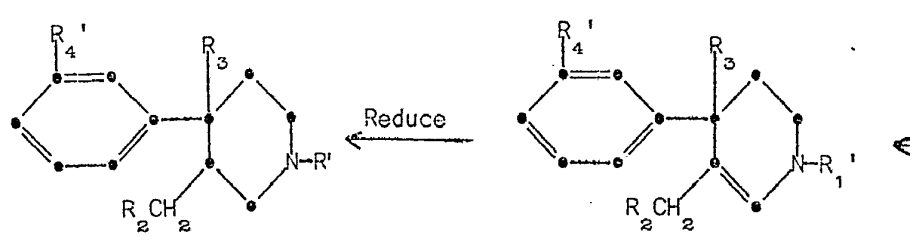
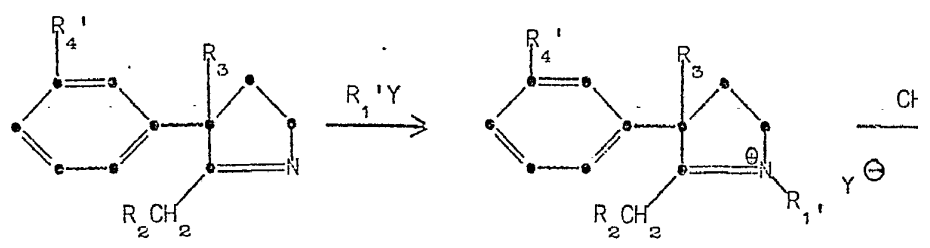
10

15

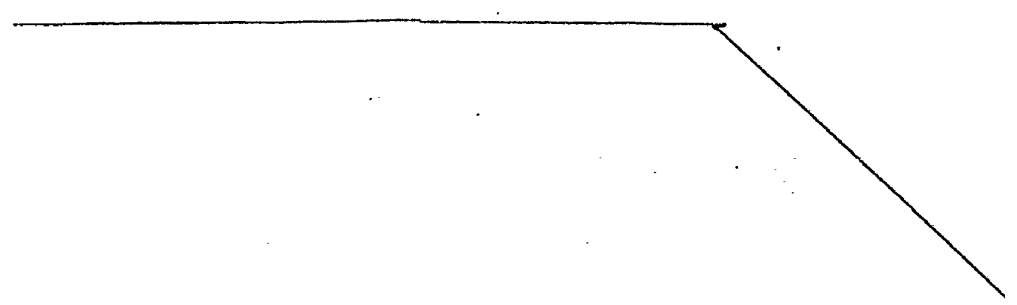
20

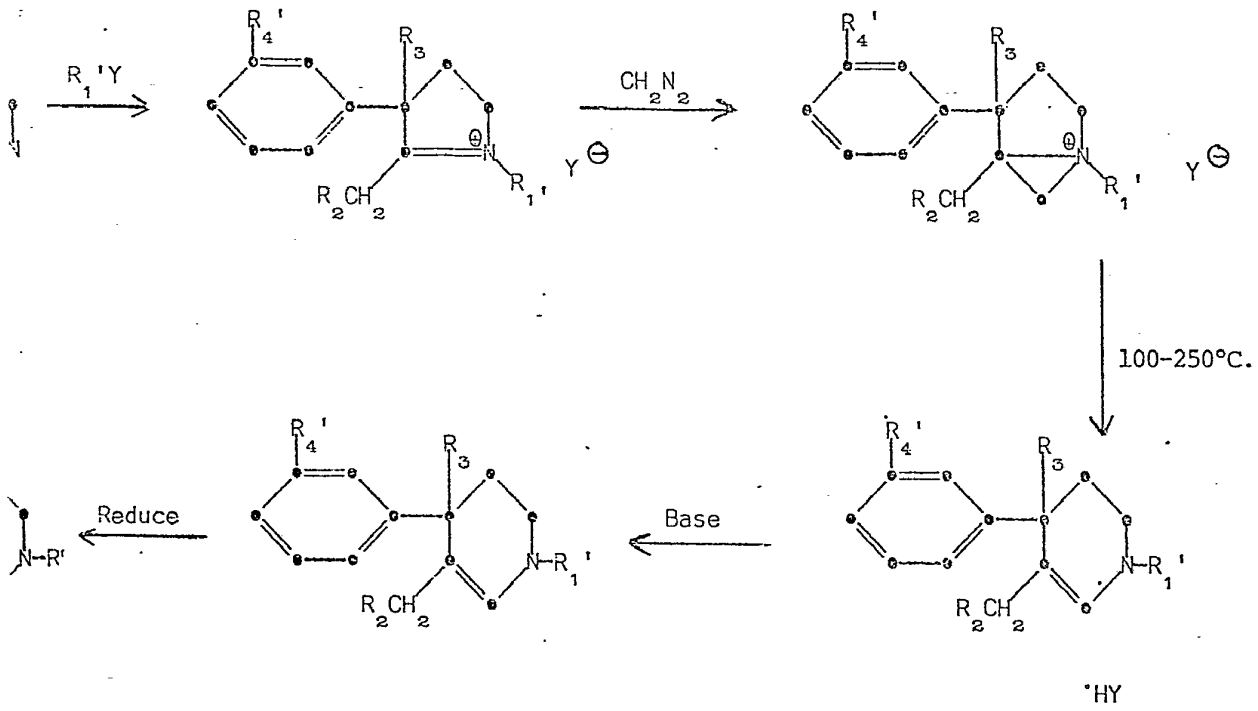
25

30

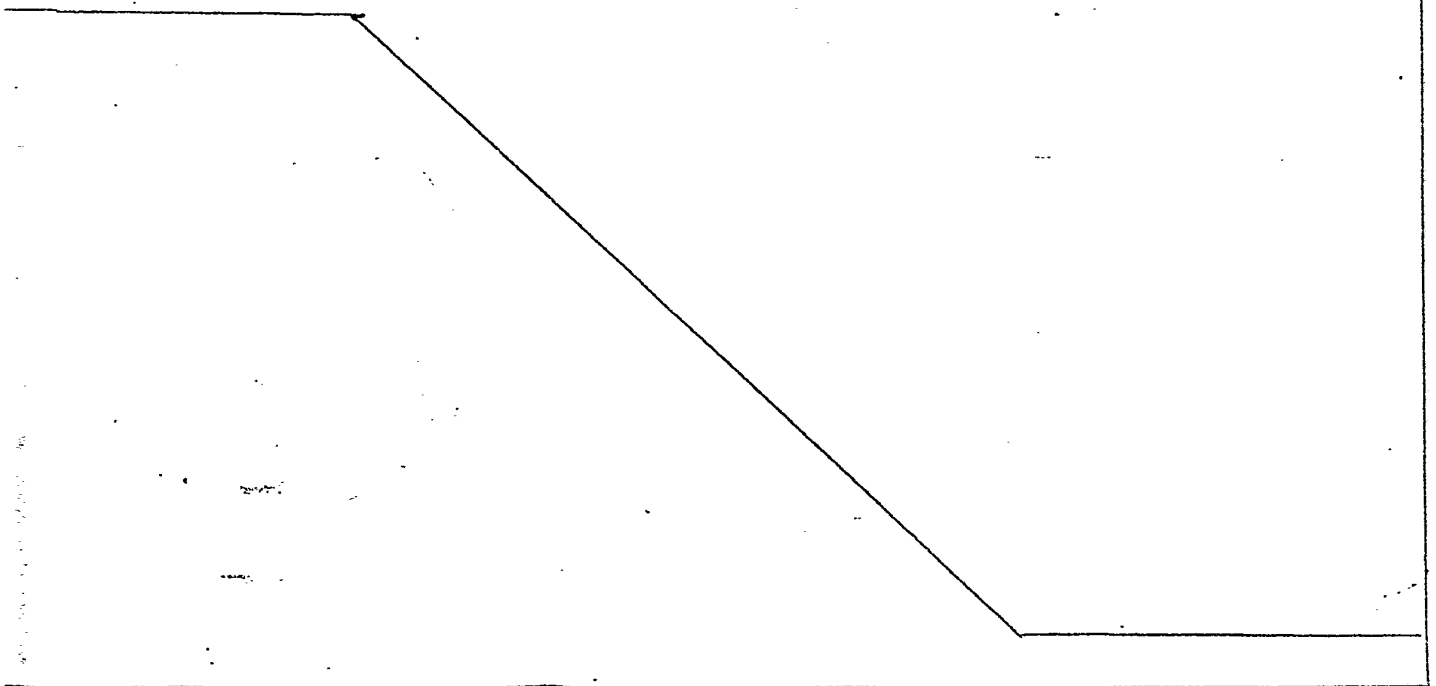


GRAFICA I





GRAFICA :I



1 El primer paso del procedimiento presente
consiste en tratar una 2,3-disubstituida-3-aryl-1-pirro-
lina con un agente de alquilación o bencilación para
5 proporcionar una sal de 1,2,3-trisubstituido-3-aryl-1-
pirrolinio. Por lo general se reconocerá que prácticamen-
te puede usarse cualquier agente de alquilación o benci-
lación; sin embargo el grupo alquilo que se añade a la pi-
rrolina debe ser aquel que sea estable a través del proce-
10 dimiento de la invención. Por ejemplo, el grupo alquilo
debe ser estable a las temperaturas relativamente eleva-
das, al tratamiento básico y a la reducción, cuyas reac-
ciones se discutirán a continuación. Típicamente, el agen-
te usado en el presente procedimiento es un compuesto de
la fórmula $R_1'Y$, en donde Y es un anión no nucleofílico y
15 R_1' tiene los significados anteriormente definidos.

Un "anión no nucleofílico" tal y como se
usa en la presente se refiere a un anión que no ataca el
sistema de pirrolidinio que se forma en un paso subsecuen-
te del procedimiento mediante la reacción de diazometano
20 y la sal de pirrolinio. Los ejemplos de los aniones no
nucleofílicos incluyen tetrafluoborato, fluosulfonato,
tetrafenilborato, perclorato y semejantes. Los ejemplos
de los agentes de alquilación (este término incluirá a
continuación los agentes de bencilación) que incorporan
25 los aniones no nucleofílicos incluyen tetrafluoborato de
trimetiloxonio, tetrafenilborato de trietiloxonio, fluo-
sulfonato de metilo, perclorato de etilo, perclorato de
bencilo y semejantes. En la práctica, se refiere por lo
general llevar a cabo una alquilación con un agente de
30 alquilación más común y menos costoso por ejemplo, uno

1 que incorpora un anión nucleofílico. Los ejemplos de los
aniones nucleofílicos incluyen haluro, sulfonatos de alqui-
lo y arilo y semejantes. Cuando se incorpora un anión nu-
cleofílico en la sal de pirrolidinio, sin embargo, debe
5 reemplazarse por un anión no nucleofílico antes de la reac-
ción de la sal de pirrolinio con el diazometano. Los agen-
tes de alquilación típicos usados comúnmente, incluyen
sulfatos, haluros y sulfonatos aromáticos. Entre dichos
agentes de alquilación están el cloruro de metilo, bromuro
10 de etilo, yoduro de isobutilo, yoduro de pentilo, bromuro
de octilo, cloruro de isooctilo, yoduro de ciclopropilmeti-
lo, bromuro de ciclobutilmetilo, dimetilsufato, sulfato de
diisopropilo, bromuro de bencilo, yoduro de bencilo, toluen
sulfonato de etilo, toluensulfonato de metilo y agentes
15 relacionados. El anión nucleofílico luego se reemplaza por
un anión no nucleofílico tal y como se describirá a conti-
nuación. En un aspecto preferido de la invención, la pi-
rrolina se alquila con un grupo fácilmente removible, tal
como metilo o bencilo, por ejemplo. La sal de l-metilo ó de
20 l-bencilpirrolinio se convierte en la piperidina correspon-
diente a través de los pasos del presente procedimiento. La
piperidina de l-metilo ó de l-bencilo que se forma se con-
vierte luego en la piperidina l-no sustituida, cuyo inter-
medio puede realquilarse para proporcionar el compuesto desea
25 do.

La alquilación de la pirrolina de preferencia
se lleva a cabo en un disolvente orgánico no reactivo. Los
disolventes apropiados incluyen cetonas tales como acetona,
cetona de metil-etilo, cetona de dietilo o semejantes, así
30 como éteres tales como éter de dietilo, éter de dipropilo

1 o éter de dibutilo por ejemplo. Los disolventes más polares
tales como por ejemplo, dimetilformamida, sulfóxido de dime-
tilo, hexametilfosfaramida o semejantes, son también disol-
5 vientes apropiados para la reacción de alquilación. El disol-
vente específico que se selecciona para la reacción no es
crítico.

La reacción de alquilación por lo general se
lleva a cabo a una temperatura menor de aproximadamente
180°C., normalmente a temperatura entre 25° C. a aproximada-
10 mente 160° C. La reacción se lleva a cabo convenientemente
a la temperatura de reflujo del disolvente de reacción.

La cantidad del agente de alquilación que se
usa por lo general es más o menos una cantidad equimolar
con relación a la pirrolidina de partida; sin embargo puede
15 usarse si se desea mayor cantidad del agente de alquilación.
Cuando se usa una cantidad menor que la cantidad equimolar
del agente de alquilación, se observan normalmente rendimien-
tos más bajos de la sal de 1-alkil-1-pirrolinio. De prefe-
rencia se usa un exceso de aproximadamente 1 a aproximada-
20 mente 15 por ciento de exceso molar del agente de alkila-
ción. La alquilación se completa practicamente después de
aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas y cualquier
exceso del agente de alquilación puede destruirse si se de-
sea, mediante la adición de la cantidad apropiada de una
25 fuente de hidrógeno, tal como agua o etanol. Por ejemplo,
si se usa un agente de alquilación tal como un sulfato de
alkilo o un oxoniotetrafluoborato de alkilo, puede aña-
dirse a la mezcla de reacción una fuente de protones, tal
como agua, y la destrucción de cualquier exceso del agen-
30 te de alquilación se completa normalmente dentro de un

1 periodo de aproximadamente 2 a aproximadamente 18 horas,
cuando la mezcla de reacción se agita a una temperatura de
aproximadamente 25° a aproximadamente 150°C. Alternativa-
5 mente, si el agente de alquilación usado es de manera tal
que la destilación simple pudiera desechar cualquier exce-
so de la mezcla de reacción, por ejemplo si se usara un
agente tal como yoduro de metilo, entonces la remoción del
exceso del agente puede lograrse mediante evaporación.

10 El producto alquilado, una sal de 1,2,3-tri-
substituído-3-aril-1-pirrolidinio, puede aislarse por lo
general, mediante la remoción de cualquier agua presente
en la mezcla de reacción y la cristalización de la sal.
Cuando la sal formada de esta manera contiene como el anión
un anión no nucleofílico, tal como por ejemplo tetrafluoro-
15 borato o perclorato, la sal puede aislarse y usarse direc-
tamente con el diazometano.

20 Alternativamente, la sal de pirrolinio que
contiene el anión nucleofílico tal como cloruro, o metan-
sulfato, por ejemplo, de preferencia no se aísla, sino que
se trata con una base mientras que está todavía en la mezcla
de reacción de alquilación, proporcionando de esta manera
una pirrolidina de 2-alquileo. Más específicamente, la
mezcla de reacción de alquilación se hace alcalina mediante
la adición de hidróxido de metal alcalino o de metal alca-
25 linotérreo acuoso, tal como por ejemplo hidróxido de sodio,
hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, o hidróxido de
magnesio. Otras bases, tales como el hidróxido de amonio,
o aún las bases orgánicas, tales como hidróxido de N-bencil
trimetilamonio, o trietilamina por ejemplo, se pueden
30 usar si es que se desea. La sal de pirrolinio alquilada

1 se convierte; en la mezcla de reacción alcalina acuosa, en
una 1,3-disubstituída-2-alquilen-3-arilpirrolidina, como
una base libre. La pirrolidina por lo general es insoluble
5 en la mezcla de reacción acuosa y puede extraerse de la
misma con cualquier solvente orgánico apropiado, tal como
por ejemplo éter de dietilo, acetato de etilo, cloroformo,
benceno o uno semejante. El disolvente puede removerse de
los extractos y la pirrolidina puede usarse sin purifica-
10 ción adicional, o alternativamente puede purificarse adi-
cionalmente si se desea, mediante procedimientos normales,
tales como destilación, cromatografía, cristalización o
semejantes.

La 2-alquilen-1,3-disubstituída-3-arilpirroli-
15 dina luego se trata con un ácido apropiado, uno en donde
el anión es no nucleofílico para proporcionar una sal de
1,2,3-trisubstituído-3-aril-1-pirrolinio. Los ácidos apropia-
dos incluyen tales ácidos como el ácido tetrafluobórico,
ácido perclórico, ácido tetrafenilbórico, ácido fluosulfó-
nico y semejantes. La reacción entre la pirrolidina y un
20 ácido apropiado se lleva a cabo en un solvente orgánico o
no reactivo, tal como por ejemplo éter de dietilo, éter de
dipropilo, tetrahidrofurano, alcohol etílico, alcohol metí-
lico, benceno, cloroformo, diclorometano o semejantes. El
disolvente seleccionado no es crítico para el procedimiento.
25 La reacción por lo general se lleva a cabo a una temperatu-
ra menor de aproximadamente 75°C., normalmente a temperatu-
ra de aproximadamente 0° a aproximadamente 50° C. Aún cuan-
do la temperatura precisa de la reacción no es crítica, la
reacción de preferencia se lleva a cabo a temperatura de
30 aproximadamente 15°C., hasta aproximadamente 35°C. La canti-

1 dad del ácido usada por lo general es una cantidad equimo-
lar con relación a la pirrolidina de partida, aún cuando
puede usarse, mayor o menor cantidad si es que se desea. De
preferencia el ácido se añade a la mezcla de reacción en
5 cantidades suficientes para mantener el pH de la mezcla de
reacción a un pH de aproximadamente 3, hasta un pH de
aproximadamente 5. La reacción puede ser seguida supervisando
el pH de la solución por ejemplo, probando la acidez con
un indicador de ácido apropiado tal como rojo congo o azul
10 de bromofenol por ejemplo. La reacción se completa virtual-
mente, tan pronto como se haya añadido la cantidad requeri-
da del ácido apropiado, por lo general aproximadamente
10 minutos hasta aproximadamente 90 minutos. El producto,
una sal de 1,2,3-disustituído-3-aryl-1-pirrolinio por ejem-
15 plo un perclorato de pirrolinio o una sal de tetrafluobora-
to de pirrolinio, normalmente se cristaliza de la mezcla de
reacción a medida que se forma y por lo tanto puede recupe-
rarse mediante filtración de la mezcla de reacción. La sal
de pirrolinio puede usarse sin purificación adicional o
20 puede recristalizarse de un solvente apropiado, si es que se
desea.

 La sal de 1,2,3-trisustituído-3-aryl-1-pi-
rrolinio, con el anión siendo no nucleofílico, se trata
con diazometano para proporcionar una sal de pirrolidinio
25 bicíclica. La sal bicíclica es estable, dependiendo de la
nucleofilicidad del anión. Por ejemplo, las sales preferi-
das tales como perclorato, tetrafenilborato y las sales de
tetrafluoborato por ejemplo, son estables a temperaturas
menores de aproximadamente 100° C. cuando se descomponen a
30 temperaturas más elevadas, tal y como se describirá a con-

tinuación.

1 La reacción entre la sal de pirrolinio y el
diazometano de preferencia se lleva a cabo en un disolven-
te orgánico no reactivo tal como un éter, por ejemplo éter
5 de dietilo, éter de dipropilo, éter de dibutilo, tetrahidro-
furano, dimetoxietano; o un solvente aromático, los ejem-
plos del cual incluyen benceno, tolueno, xileno y semejan-
tes. Los hidrocarburos halogenados tales como el cloroformo,
diclorometano, así como los ésteres por ejemplo acetato
10 de etilo o acetato de metilo, son también solventes
apropiados. El disolvente específico seleccionado no es
crítico con el procedimiento. La reacción por lo general se
lleva a cabo a una temperatura menor de aproximadamente 50°
C. de preferencia a temperatura entre -10 a aproximadamente
15 50°C. Más específicamente, puede añadirse diazometano en
éter de dietilo por ejemplo, a una suspensión de la sal de
pirrolinio, en éter de dietilo o diclorometano por ejemplo,
mientras que la temperatura de la mezcla de reacción se man-
tiene a aproximadamente -10° hasta aproximadamente 15° C.
20 Después de que se completa la adición del diazometano la
temperatura de la mezcla de reacción de preferencia se deja
calentar hasta aproximadamente 20° a 30° C. La cantidad del
diazometano por lo general usada es por lo menos una canti-
dad equimolar con relación a la sal de pirrolinio de par-
25 tida. En la práctica, es conveniente usar un exceso de dia-
zometano a fin de efectuar una reacción completa. La canti-
dad del exceso de diazometano usada no es crítica y la
reacción puede ser seguida observando simplemente la evolu-
ción del gas de nitrógeno. Cuando cesa la evolución del
30 gas, se ha añadido una cantidad suficiente de diazometano.

1 Alternativamente, el diazometano puede añadirse hasta que
la solución de reacción se convierte en un color amarillo
indicando que hay presente un leve exceso de diazometano.
La reacción se completa normalmente después de aproximada-
5 mente 1 a aproximadamente 18 horas, sin embargo, pueden
emplearse si se desea períodos de tiempo de reacción más
prolongados. El exceso de diazometano en la mezcla de reac-
ción puede descomponerse mediante la adición de un ácido
débil, por ejemplo ácido acético, o alternativamente por
10 medio de evaporación. El producto se aísla mediante la remo-
ción del disolvente de reacción, proporcionando de esta mane-
ra una sal de 1,2,3-trisustituído-3-aril-1,2-metilen-pirro-
lidinio, por lo general como un residuo cristalino. No se
necesita normalmente la purificación adicional; sin embargo
15 si se desea, la sal puede purificarse adicionalmente me-
diante recristalización de un disolvente apropiado tal como
por ejemplo acetato de tilo, cloroformo, benceno, etanol
o semejantes.

Los ejemplos ilustrativos de las sales de
20 1,2,3-tri-sustituído-3-aril-1,2-metilen-pirrolidinio nove-
dasas preparadas mediante el procedimiento presente, inclu-
yen, entre otras:

perclorato de 1,2-dimetil-3-etil-3-(3-metoxi-
fenil) 1,2-metilen-pirrolidinio;

25 perclorato de 1-n-octil-2-etil-3-n-propil-3-
fenil-1,2-metilenpirrolidinio;

tetrafluoborato de 1-metil-2-n-propil-3-(2-
propenil)-3-(3-metoxifenil)-1,2-metilen-pirrolidinio;

30 tetrafluoborato de 1,2-dimetil-3-n-butil-3-
(3-etoxi-fenil)-1,2-metilenpirrolidinio;

1 tetrafluoroborato de 1,2-dietil-3-metil-3-(3-isopropoxi-fenil)-1,2-metilen-pirrolidinio;

fluosulfonato de 1,2,3-trimetil-3-(3-metoxifenil)-1,2-metilen-pirrolidinio;

5 tetrafluoroborato de 1-(2-ciclopropiletil)-2,3-dimetil-3-fenil-1,2-metilen-pirrolidinio;

tetrafenilborato de 1-(ciclobutilmetil)-2,3-dimetil-3-fenil-1,2-metilen-pirrolidinio;

10 fluosulfonato de 1-(2-metilciclopropil)metil-2,3-dimetil-3-fenil-1,2-metilenpirrolidinio;

tetrafenilborato de 1-bencil-2,3-dimetil-3-(3-isopropoxifenil)-1,2-metilen-pirrolidinio; y

tetrafluoroborato de 1-(bencil)-2,3-dimetil-3-(3-metoxifenil)-1,2-metilen-pirrolidinio.

15 La sal de 1,2,3-trisustituído-3-aril-1,2-metilenpirrolidinio se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 100° hasta aproximadamente 250° C., efectuando de esta manera una expansión del anillo del sistema bicíclico y proporcionando una sal de 1,3,4-trisustituído-4-aril-1,4,5,6-tetrahidropiridinio. La descomposición térmica del sistema del anillo bicíclico puede llevarse a
20 cabo en cualquier disolvente no reactivo que tenga una temperatura de ebullición mayor de aproximadamente 100° C. Dichos disolventes incluyen, 1,3-dimetoxibenceno, 1,2-dimetilbenceno, 1,2,3-trimetilbenceno, sulfóxido de dimetilo, 25 trietilfosfonato, o semejantes. En la práctica general, se prefiere llevar a cabo la reacción de pirólisis en ausencia de un disolvente. En particular, la sal de 1,2,3-trisustituída-3-aril-1,2-metilenpirrolidinio, puede calentarse por
30 sí hasta una temperatura de aproximadamente 150° a aproxima-

1 damente 225°C. La reacción de pirólisis se completa virtual-
mente dentro de un período de aproximadamente 15 a aproxima-
damente 90 minutos. El producto es una sal de adición de
ácido de tetrahidropiridina por ejemplo una sal de hidro-
5 perclorato o una sal de hidrotetrafluoborato. La sal puede
aislarse mediante cristalización y se purifica adicional-
mente mediante cristalización si es que se desea, pero de
preferencia la sal se convierte directamente en la tetrahi-
dropiridina mediante la adición de una base apropiada a la
10 mezcla de reacción de pirólisis. Más específicamente, la
mezcla de reacción se hace alcalina mediante la adición de
una base acuosa, tal como hidróxido de sodio, hidróxido
de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de amonio,
Tritón B, o semejantes. La base específica usada no es
15 crítica. Se añade por lo general a la mezcla de reacción
un solvente orgánico a fin de efectuar la disolución completa
de la mezcla de reacción. Los solventes típicos usados para
solubilizar la tetrahidropiridina son, por ejemplo, los
alcoholes tal como etanol, metanol, isopropanol o éteres
20 tales como dioxano o tetrahidrofurano. La cantidad del di-
solvente usado no es crítica, pero por lo general es sufi-
ciente para disolver completamente la tetrahidropiridina.
La tetrahidropiridina se extrae de la solución alcalina
acuosa en un disolvente orgánico inmisible apropiado tal
25 como éter de dietilo, acetato de etilo, diclorometanol,
benceno o semejantes. La evaporación del disolvente de los
extractos proporciona una 1,3,4-trisustituído-4-aril-1,4,
5,6-tetrahidropiridina. La tetrahidropiridina puede usarse
en el siguiente paso del procedimiento sin purificación
30 adicional, o si se desea, el compuesto puede purificarse

1

mediante cualesquiera de los métodos comúnmente usados, por ejemplo destilación, cromatografía, cristalización o semejantes.

5

Las 1,3,4-trisustituídas-4-aryl-1,4,5,6-tetrahidropiridinas típicas preparadas mediante el procedimiento presente son:

10

1,3,4-trimetil-4-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridina;

1,3-dimetil-4-etil-4(3-metoxifenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridina;

1-metil-3-etil-4-n-propil-4-(3-metoxifenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridina;

1-n-heptil-3-etil-4-(3-butenil)-4-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridina;

15

1-(3-metilheptil)-3,4-dimetil-4-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridina;

1-(ciclobutilmetil)-3,4-dimetil-4-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridina;

20

1-2-(ciclopropil)etil-3,4-dimetil-4-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridina;

1-(ciclohexilmetil)-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridina;

1-(bencil)-3,4-dimetil-4-(3-etoxifenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridina;

25

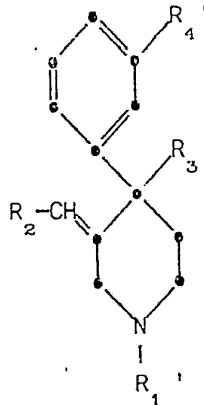
1-ciclopropilmetil-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridina;

1-bencil-3,4-dimetil-4-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridina;

30

1-(bencil)-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridina; y semejantes.

1 Debe observarse que en algunos casos, la
reacción de pirólisis proporciona una piperidina, a saber,
una 3-alquilen-piperidina de la fórmula



Formula V

15 Aún cuando los rendimientos de esta 3-alquilen-piperidina por lo general son bastante bajos, el aislamiento puede lograrse si se desea, mediante métodos tales como cromatografía por ejemplo y el derivado de 3-alquileneno puede reducirse para proporcionar los compuestos de la invención. Sin embargo por lo general, los rendimientos son bajos hasta el grado en que no se garantizan el

20 aislamiento y la purificación.

El siguiente paso del procedimiento presente consiste en reducir la tetrahidropiridina para proporcionar una 1,3,4-trisubstituida-4-aryl-piperidina. La reducción de una 1,4,5,6 tetrahidropiridina, puede lograrse mediante cualesquiera de un número de métodos bien conocidos para

25 aquellas personas expertas en la materia. Más específicamente, la reducción puede lograrse, mediante reacción con reactivos de hidruro, tales como por ejemplo, borohidruro

30

1 de sodio, diborano, hidruro de aluminio de litio, hidruro
de bis-(2-metoxietoxi) aluminio de sodio y semejantes. Las
reacciones de reducción de hidruro por lo general se lle-
van a cabo en presencia de un disolvente apropiado por
5 ejemplo en éteres, tales como éter de dietilo, éter de
dipropilo, tetrahidrofurano, diglima o en alcoholes tales
como metanol, etanol, isopropanol y semejantes. Los ácidos
débiles tales como el ácido fórmico o el ácido acético por
ejemplo, se pueden añadir a la mezcla de reacción si se
10 desea, haciendo que de esta manera sea más eficiente la
reducción. Un método de reducción preferido, por ejemplo,
consiste en tratar una 1,4,5,6-tetrahidropiridina con
borohidruro de sodio en presencia de un solvente apropiado,
tal como tetrahidrofurano y en presencia de un ácido tal
15 como por ejemplo ácido acético. La cantidad del agente
reductor que se usa puede variar a través de una amplia
escala. Por lo general, la cantidad del agente reductor
usada, es en exceso de la tetrahidropiridina, normalmente
de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 de un exceso
20 molar; sin embargo, se puede usar mayor o menor cantidad
si se desea. La reacción usualmente se lleva a cabo a una
temperatura menor de aproximadamente 180° C., aún cuando
no es crítica la temperatura precisa. De preferencia, los
reactivos se mezclan mientras que la temperatura se man-
25 tiene a aproximadamente 0° a aproximadamente 20° C. Después
de que se han combinado los reactivos, la temperatura
puede aumentarse de preferencia hasta una temperatura de
aproximadamente 50° a aproximadamente 150° C. Normalmente,
la reducción se completa dentro de aproximadamente 1 hora
30 a aproximadamente 4 horas. El producto puede recuperarse

1 haciendo alcalina la mezcla de reacción, por ejemplo añadiendo una base acuosa, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio o semejantes, y extrayendo la mezcla de reacción alcalina acuosa con un
5 solvente orgánico inmiscible en agua, por ejemplo éter de dietilo, acetato de etilo, diclorometano o semejantes.

 La reducción de una tetrahidropiridina puede
alternativamente lograrse mediante hidrogenación. La hidrogenación de preferencia se lleva a cabo en un disolvente
10 no reactivo, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, etanol, metanol, agua, N,N-dimetilformamida o semejantes. El disolvente específico usado no es crítico, pero de preferencia el solvente seleccionado es aquel en donde la tetrahidropiridina sea por lo menos parcialmente soluble.
15 La hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador apropiado, tal como por ejemplo níquel de Raney, óxido de platino, platino, paladio en un portador apropiado tal como carbono o sulfato de bario y semejantes. Las condiciones de reacción específicas no son críticas, para
20 el procedimiento pero por lo general, la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 25° a aproximadamente 200° C., con una presión de gas de hidrógeno de aproximadamente 1.406 a aproximadamente 7,03 kilogramos por centímetro cuadrado. El catalizador específico
25 usado en la reacción puede determinar hasta cierto grado el isómero de piperidina específico que se obtenga. Por ejemplo, cuando se selecciona como el catalizador el óxido de platino, el producto de piperidina predominantemente está en la forma de trans-isómero. Alternativamente, cuando la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de pala-
30

1 dio sobre carbono, por ejemplo, la piperidina predominante-
mente es el cis-isómero. Las mezclas de las cis y trans-1-
3,4-trisustituídas-4-arilpiperidinas que pueden separarse
si es que se desea, mediante cualesquiera de las técnicas
5 comúnmente usadas, tales como por ejemplo destilación,
cromatografía de gas-líquido, cromatografía de sólido-lí-
quido, cristalización y semejantes.

Sebo observarse que debe tenerse cuidado
cuando se reduce la 1,4,5-6-tetrahidropiridina cuando hay
10 presentes sustituyentes de alqueno. Por lo general, los
agentes reductores que no reducen normalmente un enlace
doble de carbono o carbono aislado, se seleccionan para
dicha reducción. Por ejemplo, se prefieren por lo general
agentes tales como borohidruro de sodio o hidruro de alu-
minio de litio.

15 Las 1,3,4-trisustituídas-4-arilpiperidinas
que se preparan mediante el procedimiento descrito en lo
que antecede, son agentes farmacológicos valiosos. Algunas
de estas piperidinas son útiles como intermedios en la sín-
20 tesis de otras 1,3,4-trisustituídas-4-arilpiperidinas.
Más específicamente, ciertas de estas piperidinas pueden
convertirse en las 3,4-disustituídas-4-arilpiperidinas,
cuyos compuestos son intermedios valiosos para preparar
los compuestos finales. Por ejemplo, la 1-metil-3,4-disub-
25 tituída-4-arilpiperidina puede tratarse con un haloformia-
to para proporcionar un carbamato que proporciona una
amina secundaria cuando se trata con una base. Este tipo
de reacción se describe en mayor detalle por Abdel-Monen y
Portoghese, Diario de la Química Medicinal 15 208 (1972).
30 En particular, un haloformiato, tal como por ejemplo

1

cloroformiato de fenilo, broformiato de etilo, cloroformiato de bencilo o semejantes, se hace reaccionar con una amina terciaria, por ejemplo un derivado de l-metilpiperidina en el caso presente, para proporcionar un carbamato. La

5

reacción por lo general se lleva a cabo en un disolvente no reactivo tal como diclorometano, cloroformo, acetona, acetato de etilo o semejantes. La temperatura usualmente se mantiene a menos de aproximadamente 200° C. y la reacción se completa virtualmente dentro de un período de aproximada-

10

mente 1 a 5 horas. El producto, el carbamato, puede aislarse evaporando simplemente el disolvente de reacción y por lo general no es necesaria una purificación adicional del producto. El carbamato se convierte en la 3,4-disubstituída

15

-4-arilpiperidina mediante la acción de una base apropiada, tal como por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso o carbonato de potasio acuoso. Un disolvente orgánico apropiado se añade normalmente a la mezcla de reacción, a fin de disolver

20

el carbamato. Los disolventes apropiados incluyen alcoholes tales como etanol o metanol, o éteres tales como dioxano o tetrahidrofurano, por ejemplo. La reacción de hidrólisis por lo general se completa dentro de un período de aproximada-

25

mente 12 a 36 horas, cuando se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 50° a aproximadamente 150° C. El producto se aísla extrayendo la mezcla de reacción acuosa con un disolvente apropiado tal como éter de dietilo o acetato de etilo, por ejemplo. La 3,4-disubstituída-4-arilpiperidina puede purificarse además mediante métodos tales como cromatografía, cristalización, destilación o semejantes.

30

La 3,4-disubstituída-4-arilpiperidina puede

1 alquilarse en la posición 1, para proporcionar cualesquiera
de los compuestos de la invención. Por ejemplo, la piperi-
dina puede alquilarse con haluros de alquilo, haluros de
alqueno, haluros de alquino, haluros de alquilo subs-
5 tituídos y semejantes. Los ejemplos típicos de los agentes
de alquilación incluyen yoduro de isooctilo, bromuro de
3-hexenilo, yoduro de 5-octinilo, cloruro de ciclopropil-
metilo, bromuro de benzoiletilo, bromuro de 3-hidroxi-3-
fenilpropilo, cloruro de 3,4-diclorobencilo, bromuro de
10 4-nitrobencilo, yoduro de 3-fenil-3-propenilo, yoduro de
3-metil-4-(metiltio)-bencilo, yoduro de 3-(4-etoxifenil)
propilo, yoduro de feniltiometilo, yoduro de fenoximetilo,
yoduro de (2-tiofen)-metilo, yoduro de 2-(3-furil)etilo,
cloruro de 3-[2-(4-metil)furil]propilo y semejantes.

15 La 1,3,4-trisustituída-4-arilpiperidina
deseada se prepara haciendo reaccionar una 3,4-disustituída-
4-arilpiperidina apropiada con un agente de alquilación.
Los reactivos por lo general se mezclan en cantidades apro-
ximadamente equimolares, de preferencia en un disolvente
20 orgánico. Los disolventes típicos usados comúnmente, inclu-
yen amidas, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida;
sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; sustancias aromá-
ticas tales como benceno o tolueno; cetonas tales como
acetona; y semejantes. Por lo general se añade una base
25 a la mezcla de reacción para actuar como el agente ligador
de ácido. Las bases típicas incluyen bicarbonato de sodio,
carbonato de potasio, hidróxido de magnesio, trietilamina
y semejantes. La alquilación por lo general se completa
después de aproximadamente 1 a 16 horas, cuando se lleva
30 a cabo a una temperatura de aproximadamente 20° a 120° C.

1 Los productos se aíslan mediante los métodos generales y se purifican adicionalmente si es que se desea.

5 La modificación adicional del 1-substituyente puede lograrse si es que se desea. Por ejemplo, un grupo oxo de un 1-substituyente puede reducirse bajo procedimientos generales para proporcionar el grupo hidroxil correspondiente, que luego puede removerse mediante deshidratación si es que se desea.

10 ! Como se ha indicado en lo que antecede, una piperidina con un substituyente de 3-metoxifenilo puede convertirse en la 3-hidroxifenil-substituída-piperidina correspondiente. Por ejemplo, el grupo metoxilo se convierte en el grupo hidroxilo, mediante tratamiento con agentes tales como ácido bromhídrico y ácido acético, o tribromuro de boro, por ejemplo. Dichos métodos de disociación de éter, son bien conocidos para aquellas personas expertas en el ramo, véase por ejemplo, la patente Norteamericana 15 Número 3.324.139. La 3-hidroxifenil-substituída-piperidina correspondiente, es útil como un analgésico y además como un intermedio para preparar otras piperidinas. Por ejemplo, el substituyente de 3-hidroxifenilo puede acilarse con grupos alcanóilo de C₁ a C₁₂ o con grupos piridinoílo. Los agentes de acilación típicos incluyen haluros de ácido, especialmente bromuros de ácido y cloruros de ácido, anhídridos de ácido incluyendo anhídridos, cetenos y semejantes mezclados. Los ejemplos de los agentes de acilación 20 típicos incluyen cloruro de acetilo, yoduro de 5-metiloctanoílo, cloruro de laurilo, cloruro de 4-piridinoílo, bromuro de 3-N-oxo-piridinoílo y semejantes. La reacción de acilación es bien conocida y por lo general se lleva a 25 30

1 a cabo en un disolvente orgánico tal como acetona, benceno
o cloroformo y en presencia de una base tal como bicarbonato
de sodio, carbonato de potasio o semejantes.

5 Las sales de piperidina pueden prepararse
mediante métodos que se emplean comúnmente para la prepa-
ración de las sales de amina. En particular, las sales
de adición de ácido de las piperidinas se preparan median-
te reacción de la piperidina por un ácido apropiado de un
10 pKa menor de aproximadamente 4, por lo general en un di-
solvente orgánico no reactivo. Los ácidos apropiados in-
cluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico,
bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico y ácidos
semejantes. Los ácidos orgánicos se usan también por ejem-
plo el ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido
15 cloracético y semejantes. Los solventes usuales usados en
la reacción incluyen acetona, tetrahidrofurano, éter de
dietilo, acetato de etilo y semejantes. Pueden prepararse
las sales cuaternarias por lo general de la misma manera
mediante reacción de la piperidina con un alquilsulfato
20 o alquilhaluro, por ejemplo, metilsulfato, metilyoduro,
etilbromuro, propilyoduro y semejantes.

Cuando se hace referencia en la presente a
las piperidinas nuevas, debe quedar comprendido que se
incluyen también las sales. Por ejemplo, la 1,3,4-trialquil-
25 4-arilpiperidina, cuando se menciona en la presente inclu-
ye el cis-isómero, el trans-isómero, así como la mezcla de
cis y trans-isómeros de la misma, más las sales de
cualesquiera de éstos.

Los ejemplos ilustrativos de los compuestos
30 son los siguientes:

1

1,3,4-trimetil-4-fenilpiperidina;

1,3-dimetil-4-etil-4-(3-metoxifenil)-piperidina;

1,3-dimetil-4-n-propil-4-(3-hidroxiifenil)piperidina;

5

1-etil-3-metil-4-n-propil-4-(3-isopropoxifenil)piperidina;

1-n-propil-3,4-dimetil-4-fenilpiperidina;

1-(2-propenil)-3-metil-4-(2-propenil)-4-(3-metoxifenil)piperidina;

10

1,4-dimetil-3-(2-propenil)-4-fenilpiperidina;

1-(2-feniletil)-3,4-dimetil-4-(3-hidroxiifenil)piperidina;

1-(3-fenil-3-hidroxi-n-propil)-3,4-dimetil-4-(3-hidroxiifenil)piperidina

15

1-ciclopropilmetil-3-metil-4-n-propil-4-(3-metoxifenil)piperidina;

1-ciclopentilmetil-3-etil-4-(2-propenil)-4-(3-etoxifenil)piperidina;

20

1-(2-ciclopentiletel)-3-(3-butenil)-4-etil-4-(3-acetoxifenil)-piperidina;

1,3-dimetil-4-(2-propenil)-4-(3-metoxifenil)piperidina;

3,4-dimetil-4-fenilpiperidina;

3-metil-4-etil-4-(3-hidroxiifenil)-piperidina;

25

1-benzoilmetil-3,4-dimetil-4-(3-n-propoxifenil)piperidina;

1- $\sqrt{2}$ -(4-aminofenil)etil-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)-piperidina;

30

1- $\sqrt{2}$ -(4-clorofenil)etil-3,4-dimetil-4-(3-hidroxiifenil)piperidina;

- 1 1- $\sqrt{3}$ -(4-aminofenil)-3-hidroxiopropil $\sqrt{7}$ -3,4-dimetil-4-fenilpiperidina; hidrobromuro de
- 5 1-(2-feniletíl)-3,4-dimetil-4-fenilpiperidina; hidrocioruro de 1-n-butíl-3-n-propíl-4-etíl-4-fenilpiperidina;
- hidroyoduro de 1,3-dimetil-4-eteníl-4-fenilpiperidina;
- hidrobromuro de 1-isopropíl-3-etíl-4-n-propíl-4-(3-metoxifenil)piperidina;
- 10 picrato de 1-ciclopropílmétíl-3-n-butíl-4-etíl-4-fenilpiperidina;
- yoduro de 1,1-dimetil-3,4-dietyl-4-fenilpiperidinio;
- bromuro de 1,3,4-trimetil-1-etíl-4-fenilpiperidinio;
- 15 1-(5-metil-3-hexenil)-3,4-dimetil-4-(3- $\sqrt{3}$ -piridinoiloxil $\sqrt{7}$ fenil)-piperidina;
- 1-(3-fenil-2-propenil)-3,4-dimetil-4-(3- $\sqrt{1}$ -oxo-3-piridinoiloxi $\sqrt{7}$ fenil)piperidina;
- 1-(3,4-dimetilfenoxi)metil-3,4-dimetil-4-(3- $\sqrt{4}$ -piridinoiloxi $\sqrt{7}$ fenil)-piperidina;
- 20 1-(3-cloro-4-trifluometilfeniltio) metil-3,4-dimetil-4-(3- $\sqrt{1}$ -oxo-4-piridinoiloxi $\sqrt{7}$ fenil)-piperidina;
- 1-(4-metiltioanilino)metil-3,4-dimetil-4-(3-octanoiloxifenil)piperidina;
- 1-(4-nitro-N-etilanilino)metil-3,4-dietyl-4-
- 25 (3.hidroxiifenil)-piperidina;
- 1-(4-trifluometil-N-acetilanilino)metil-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)piperidina;
- 1-(4-bromobenzoil)metil-3-metil-4-etíl-4-fenilpiperidina;
- 30 1-(2-feniltio)etil-3,4-dimetil-4-(3-isopropoxi-

1 fenil)-piperidina;

1-(2-propinil)-3,4-dimetil-4-fenilpiperidina; y
1-(5-octinil)-3,4-dimetil-4-fenilpiperidina.

5 Por lo general, las piperidinas nuevas preparadas mediante el procedimiento presente, son compuestos valiosos para usarse en pacientes humanos. En la actualidad hay una necesidad considerable para agentes antagónicos de narcóticos potentes para el tratamiento del abuso de narcóticos. La trans-1,3,4-tri-substituido-4-arilpiperidinas
10 son sustancias antagónicas a los narcóticos potentes que también exhiben propiedades de analgesia. Las cis -1,3,4-trisubstituido-4-arilpiperidinas son especialmente útiles como sustancias agónicas a los narcóticos que producen poca dependencia física. Los compuestos pueden administrarse ya sea oral o parenteralmente. Para administración oral,
15 pueden formularse en pastillas o en una solución o suspensión en un portador apropiado, tal como por ejemplo agua. Por lo general, las dosis se determinarán mediante el peso del cuerpo y los requisitos individuales. Cuando el ingrediente activo está en la forma de una pastilla por ejemplo,
20 la pastilla puede ranurarse si va a usarse en dosificaciones menores o divididas. La administración subsecuente puede llevarse a cabo con la droga activa en un portador apropiado tal como por ejemplo suspensión de acetona dispersa en
25 agua.

En los ejemplos, los compuestos se identifican mediante la temperatura de ebullición o temperatura de fusión y mediante análisis elemental.

Ejemplo 1

30 trans-1,3,4-trimetil-4-fenilpiperidina.

1 A una solución de 150 gramos de 2,3-dimetil-3-
fenil-1-pirrolina en 325 centímetros cúbicos de cetona de
metil-etilo se añadieron por gotas durante media hora, 94,87
5 gramos de dimetilsulfato. La mezcla de reacción se calentó
a temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de que
la mezcla de reacción se enfrió a temperatura de aproximada-
mente 25°C., se añadieron por gotas 575 centímetros cúbicos
de agua durante media hora, y la mezcla de reacción acuosa,
10 luego se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de
reacción se enfrió a temperatura de aproximadamente 25°C.,
y se agitó a esa temperatura durante 12 horas. El producto
no se aisló, pero se usó como la sal en el paso B.

15 B. La mezcla de reacción de lo anterior, se hizo
alcalina mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso
al 50 por ciento, hasta que el pH llegó a un valor de:
aproximadamente 11. La mezcla de reacción alcalina acuosa
se extrajo con éter de dietilo. Los extractos etéreos se
lavarón con agua y se secaron. La evaporación del disolven-
te bajo presión reducida, proporcionó 160,5 gramos de 2-
20 exometilen-1,3-dimetil-3-fenil pirrolidina. Temperatura
de ebullición 66-74°C., a 0,05 milímetros de mercurio.

25 C. A una solución de 190 gramos de 2-exometilen-
1,3-dimetil-3-fenilpirrolidina en 4000 centímetros cúbicos
de éter de dietilo se añadió una solución al 50 por ciento
de ácido tetrafluobórico en alcohol etílico hasta que la
solución etérea era acídica, cuando se probó con un papel
indicador de rojo congo. El tetrafluorato de 1,2,3-trime-
til-3-fenil-1-pirrolinio, se cristalizó y se recogió mediante
30 filtración y se secó. Temperatura de fusión 143°C a 144°C.

Análisis Calculado para $C_{13}H_{18}NBF_4$ (porcentaje):

1

C, 56,75; H, 6,60; N, 5,09

Encontrado (porcentaje) C, 57,79; H, 6,80; N, 5,79.

5

D. Una solución de 17 gramos de tetrafluoroborato de 1,2,3-trimetil-3-fenil-1-pirrolinio en 400 centímetros cúbicos de diclorometano se agitó y se enfrió a temperatura de 0° C., en un baño de hielo y agua. Se añadió por gotas a la mezcla de reacción una solución de diazometano en éter de dietilo a través de un periodo de dos y media horas. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de 25° C., y se agitó durante 12 horas. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción bajo presión reducida para proporcionar el tetrafluoroborato de 1,2,3-trimetil-3-fenil-1,2-metilenpirrolidinio como un sólido. Temperatura de fusión 151° a 155° C.

10

15

Análisis - Calculado para $C_{14}H_{20}NBF_4$ (porcentaje):

C. 58,15; H. 6,97; N. 4,84

Encontrado (porcentaje): C. 58,02; H. 7,12; N. 5,01.

20

Los tetrafluoroboratos de 1,2,3-trisustituido-3-aryl-1,2-metilenpirrolidinio adicionales que se preparan de acuerdo con los pasos A, B, C y D anteriores, son los siguientes:

Tetrafluoroborato de 1,2-dimetil-3-etil-3-fenil-1,2-metilenpirrolidinio-

25

Análisis - Calculado para $C_{15}H_{22}NHF_4$ (porcentaje):

C. 59,42; H. 7,32; N. 4,62

Encontrado (porcentaje) C. 59,23; H. 7,48; N. 4,37.

Tetrafluoroborato de 1,2,3-trimetil-3-(3-metoxifenil)-1,2-metilenpirrolidinio. Temperatura de fusión 98-101° C.

30

Análisis - Calculado para $C_{15}H_{22}NOBF_4$ (porcentaje):

C, 56,45; H. 6,95; N. 4,39

1 Encontrado (porcentaje): C. 56,17; H. 7,14; N. 4,39.

Tetrafluoroborato de 1,2-dimetil-3-n-propil-3-(3-metoxifenil)-1,2-metilenpirrolidinio. Temperatura de fusión 121-124° C.

5

Análisis - Calculado para $C_{17}H_{26}NOBF_4$ (porcentaje):

C. 58,80; H. 7,55; N. 4,03

Encontrado (porcentaje): C. 58,77; H. 7,69; N. 4,21

10

E. El tetrafluoroborato de 1,2,3-trimetil-3-fenil-1,2-metilenpirrolidinio se calentó a temperatura de 180° C. durante 45 minutos en un baño de aceite. El residuo cristalino era el tetrafluoroborato de 1,3,4-trimetil-3-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridinio..

15

F. El residuo cristalino de lo anterior se disolvió en alcohol etílico y se añadió a la mezcla de reacción hidróxido de sodio acuoso al 20 por ciento hasta que la mezcla se hizo alcalina. La mezcla de reacción acuosa se extrajo con éter de dietilo. Los extractos etéreos se lavaron con agua y se secaron. La evaporación del disolvente bajo presión reducida proporcionó la 1,3,4-trimetil-4-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridina como un aceite. Temperatura de ebullición 76 a 80° C., a 0,5 milímetros de mercurio.

20

Análisis - Calculado para $C_{14}H_{19}N$ (porcentaje)

C. 83,53; H. 9,51; N. 6,96

25

Encontrado (porcentaje): C. 83,47; H. 9,42; N. 6,74

Las 1,3,4-trisustituídas-4-aryl-1,4,5,6-tetrahidropiridinas, adicionales que se preparan de conformidad con el procedimiento anterior son las siguientes:

30

1,3-dimetil-4-n-propil-4-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridina. Temperatura de ebullición 90° a 95° C., a 0,15

milímetros de mercurio.

1

Análisis - Calculado para $C_{16}H_{23}N$ (porcentaje):

C. 83,79; H. 10,11; N. 6,11

Encontrado (porcentaje): C. 83,86; H. 9,86; N. 5,93

5

1,3-dimetil-4-etil-4-(3-metoxifenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridina. Temperatura de ebullición 118 a 125° C., a 0,1 milímetros de mercurio.

Análisis - Calculado para $C_{16}H_{23}NO$ (porcentaje)

C. 78,32; H. 9,45; N. 5,71

10

Encontrado (porcentaje) C. 78,10; H. 9,24; N. 5,72

1,3-dimetil-4-n-propil-4-(3-metoxifenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridina. Temperatura de ebullición 124° a 135° C., a 0,1 milímetro de mercurio.

Análisis - Calculado para $C_{17}H_{25}NO$ (porcentaje)

C. 78,72; H. 9,71; N. 5,40

15

Encontrado (porcentaje) C. 78,48; H. 9,80; N. 5,43

G. Una solución de 50 gramos de 1,3,4-trimetil-4-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridina en 2600 centímetros cúbicos de tetrahydrofurano que contiene 38 gramos de borohidruro de sodio, se agitó y se enfrió a temperatura de 5° C. en un baño de hielo y agua. A la mezcla de reacción se añadieron 578 centímetros cúbicos de ácido acético glacial a un régimen de manera tal como para mantener la temperatura de la mezcla de reacción entre 5° C., y 10° C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura de 10° C., durante 1/2 hora y luego se calentó a la temperatura de reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura de aproximadamente 25° C., y se añadió hidróxido de sodio acuoso al 25 por ciento, para ajustar el pH hasta un valor de 11,5. La mezcla de reacción

20

25

30

1 alcalina se extrajo con éter de dietilo. Los extractos etéreos se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de filtrar el agente de secado, el disolvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 47 gramos de trans-1,3,4-trimetil-4-fenilpiperidina esencialmente pura. Temperatura de ebullición 90° a 92° C., a 0,15 milímetros de mercurio.

Análisis - Calculado para $C_{14}H_{21}N$ (porcentaje)

C. 82,70; H. 10,41; N. 6,89

10 Encontrado (porcentaje)

C. 82,47; H. 10,11; N. 7,03

Ejemplo 2

Hidrobromuro de trans-1,3,4-trimetil-4-fenilpiperidina

15 Una solución de 42 gramos de 1,3,4-trimetil-4-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridina en 450 centímetros cúbicos de alcohol etílico que contiene 4,0 gramos de óxido de platino se agita a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a presión de 3,515 kilogramos por centímetro cuadrado. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite residual se disolvió en éter de dietilo y se añadió a la solución bromuro de hidrógeno gaseoso. La sal cristalina se recogió mediante filtración y se recristalizó de 100 centímetros cúbicos de éter isopropílico, 300 centímetros cúbicos de alcohol isopropílico y 350 centímetros cúbicos de alcohol etílico. El producto se recogió mediante filtración y se secó proporcionando 31,3 gramos de hidrobromuro de trans-1,3,4-trimetil-4-fenil-piperidina, 80 por ciento puro. Temperatura de fusión de 242° a 245° C.

20 Análisis - Calculado para $C_{14}H_{22}NBr$ (porcentaje):

25 C. 59,16; H. 7,80; N. 4,93

30

1 Encontrado (porcentaje): C. 59,29; H. 8,06; N. 5,09.

Ejemplos 3 a 7

5 Se prepararon las siguientes 1,3,4-trisubstituídas-4-arilpiperidinas mediante el procedimiento del Ejemplo 2, a partir de las 1,3,4-trisubstituídas-4-aril-1,4,5,6-tetrahidropiridinas correspondientes. Cada una se hizo reaccionar con gas de bromuro de hidrógeno para formar la sal de bromuro de hidrógeno correspondiente.

10 Hidrobromuro de trans-1,4-1,4-dimetil-3-etil-4-fenilpiperidina. Temperatura de fusión que se descompuso a $> 230^{\circ}\text{C}$.

Análisis: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NBr}$

Calculado: C. 60,40; H. 8,11; N. 4,70

Encontrado: C. 60,34; H. 8,12; N. 4,47

15 Hidrobromuro de trans-1,4-dimetil-3-n-propil-4-fenil-piperidina. Temperatura de fusión que se descompuso a 256°C .

Análisis: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NBr}$

Calculado: C. 61,54; H. 8,38; N. 4,49

20 Encontrado: C. 61,74; H. 8,47; N. 4,44

Hidrobromuro de trans-1-fenetil-3-n-propil-4-metil-4-fenilpiperidina. Temperatura de fusión 228° a 230°C

Análisis: $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NBr}$

Calculado: C. 67,68; H. 8,26; N. 3,59

25 Encontrado: C. 67,96; H. 8,04; N. 3,77.

Hidrobromuro de trans-1-ciclopropilmetil-3-n-propil-4-metil-4-fenil-piperidina. Temperatura de fusión $165,5^{\circ}$ a $167,5^{\circ}\text{C}$.

Análisis: $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NBr}$

30 Calculado: C. 64,77; H. 8,58; N. 3,98

Encontrado: C. 64,50; H. 8,82; N. 3,86.

Hidrobromuro de trans-1-alil-3-n-propil-4-metil-4-fenilpiperidina. Temperatura de fusión de 169° a 172° C.

Análisis: $C_{18}H_{28}NBr$;

Calculado: C. 63,90; H. 8,34; N. 4,14

Encontrado: C. 63,61; H. 8,12; N. 4,38

Ejemplo 8

cis-1,3,4-trimetil-4-fenilpiperidina.

Una solución de 56,0 gramos de 1,3,4-trimetil-4-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridina en 900 centímetros cúbicos de ácido acético glacial, que contienen 3,6 gramos de paladio sobre carbono al 5 por ciento se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, bajo una atmósfera de hidrógeno a presión de 3,515 kilogramos por centímetro cuadrado. La mezcla de reacción se diluyó con 400 centímetros cúbicos de agua y se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción concentrada se hizo alcalina, mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso. La solución alcalina acuosa se extrajo con éter de dietilo y los extractos etéreos se lavaron con agua y se secaron. La evaporación del solvente bajo presión reducida proporcionó la cis-1,3,4-trimetil-4-fenilpiperidina, que se convirtió en la sal de hidrobromuro mediante reacción con bromuro de hidrógeno. Temperatura de fusión de 230° a 232° C.

Análisis - Calculado para $C_{14}H_{22}NBr$ (porcentaje)

C. 59,16; H. 7,80; N. 4,93

Encontrado (porcentaje) C. 59,34; H. 7,59; N. 5,09

Ejemplos 9 a 14

Se prepararon las siguientes 1,3,4-trisubstituí-

1 das-4-aryl piperidinas mediante el procedimiento del Ejem-
plo 8 a partir de las 1,3,4-trisubstituidas-4-aryl-1,4,5,6-
tetrahidropiridinas correspondientes. La sal de bromuro de
hidrógeno de cada una se formó luego.

5 Hidrobromuro de cis-1,4-dimetil-3-etil-4-fenilpi-
peridina. Temperatura de fusión de 196° a 199° C.

Análisis: $C_{15}H_{24}NBr$

Calculado: C. 60,40; H. 8,11; N. 4,70

Encontrado: C. 60,17; H. 7,90; N. 4,70

10 Hidrobromuro de cis-1,4-dimetil-3-n-propil-4-
fenilpiperidina, Temperatura de fusión 208° a 211° C.

Análisis: $C_{16}H_{26}NBr$

Calculado: C. 61,54; H. 8,39; N. 4,49

Encontrado: C. 61,53; H. 8,10; N. 4,46

15 Hidrobromuro de cis-1-pentil-3-n-propil-4-metil-
4-fenilpiperidina. Temperatura de fusión 162° a 164° C.

Análisis: $C_{20}H_{34}NBr$

Calculado: C. 65,21; H. 9,30; N. 3,80

Encontrado: C. 65,28; H. 9,17; N. 3,92

20 Hidrobromuro de cis-1-alil-3-n-propil-4-metil-4-
fenilpiperidina. Temperatura de fusión 240° a 242° C.

Análisis: $C_{18}H_{28}NBr$

Calculado: C. 63,90; H. 8,34; N. 4,14

Encontrado: C. 64,27; H. 8,40; N. 4,24

25 Hidrobromuro de cis-1-fenetil-3-n-propil-4-metil-
4-fenilpiperidina. Temperatura de fusión 192° a 194° C.

Análisis: $C_{23}H_{32}NBr$

Calculado: C. 68,65; H. 8,02; N. 3,48

Encontrado: C. 68,41; H. 7,93; N. 3,67

30 Hidrobromuro de cis-1-ciclopropilmetil-3-n-propil-

1 4-metil-4-fenil-piperidina. Temperatura de fusión 249,5° a 251,5° C.

Análisis: $C_{19}H_{30}NBr$

Calculado: C. 64,77; H. 8,58; N. 3,98

5 Encontrado: C. 64,98; H. 8,64; N. 3,92

Ejemplo 15

cis-1,3-dimetil-4-n-propil-4-(3-metoxifenil)-piperidina

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, la 2-metil-3-n-propil-3-(3-metoxifenil)-1-pirrolina se hizo reaccionar para formar el intermedio de exometileno correspondiente. Temperatura de ebullición 130° a 150° C. a 0,2 milímetros de mercurio.

Análisis: $C_{16}H_{23}NO$

15 Calculado: C. 78,32; H. 9,45; N. 5,71

Encontrado: C. 78,16; H. 9,19; N. 5,45

20 El compuesto de exometileno se hizo reaccionar con ácido tetrafluobórico para formar el tetrafluoborato de 1,2-dimetil-3-n-propil-3-(3-metoxifenil)-1-pirrolinio. Temperatura de fusión de 113° a 114° C.

Análisis: $C_{16}H_{24}NOBF_4$

Calculado: C. 57,69; H. 7,25; N. 4,20

Encontrado: C. 57,71; H. 6,98; N. 4,14

25 El compuesto de tetrafluoborato se hizo reaccionar con diazometano para formar el tetrafluoborato de 1,2-dimetil-3-n-propil-3-(3-metoxifenil)-1,2-metilenpirrolinio. Temperatura de fusión 121° a 124° C.

Análisis: $C_{17}H_{26}NOBF_4$

Calculado: C. 58,80; H. 7,55; N. 4,03

30 Encontrado: C. 58,77; H. 7,69; N. 4,21

1 El compuesto de metileno se calentó a temperatura de aproximadamente 180° C., para formar el tetrafluorato de 1,3-dimetil-4-n-propil-4-(3-metoxifenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridinio. El compuesto de tetrahidropiridinio se trató con hidróxido de sodio para rendir la 1,3-dimetil-4-n-propil-4-(3-metoxifenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridina. 5 Temperatura de ebullición de 124° a 135° C., a 0,2 milímetros de mercurio.

Análisis: C₁₇H₂₅NO

Calculado: C. 78,72; H. 9,71; N. 5,40

10 Encontrado: C. 78,48; H. 9,80; N. 5,43

Una solución de 81 gramos de 1,3-dimetil-4-n-propil-4-(3-metoxifenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridina en 650 centímetros cúbicos de alcohol etílico que contiene 8,0 gramos de paladio suspendido sobre carbono al 5 por ciento, se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, 15 bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a presión de 3,515 kilogramos por centímetro cuadrado. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto como un aceite. 20 Se preparó la sal de hidrobromuro de la manera que se menciona en el Ejemplo 2 para proporcionar 44 gramos de hidrobromuro de cis-1,3-dimetil-4-n-propil-4-(3-metoxifenil)-piperidina. Temperatura de fusión 167° a 169,5° C.

Análisis - Calculado para C₁₇H₂₈NOBr (porcentaje):

C. 59,65; H. 8,24; N. 4,09

Encontrado (porcentaje):

C. 59,88; H. 8,46; N. 4,00

Ejemplo 16

Trans -3,4-dimetil-4-fenilpiperidina 30

1 A una solución de 32,3 gramos de trans-1,3,4-
trimetil-4-fenilpiperidina en 300 centímetros cúbicos de
diclorometano se añadió una solución de cloroformiato de
5 fenilo en 75 centímetros cúbicos de diclorometano. La mez-
cla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante
10 horas y luego se calentó a temperatura de reflujo duran-
te 2 horas. La solución de reacción se evaporó hasta seque-
dad bajo presión reducida y el residuo se añadió a 360
centímetros cúbicos de hidróxido de potasio acuoso al 50
por ciento y 2000 centímetros cúbicos de etanol y se dilu-
yó con 1450 centímetros cúbicos de agua. La mezcla de reac-
ción alcalina se calentó a temperatura de reflujo durante
15 24 horas. La mezcla de reacción se extrajo con éter de die-
tilo y los extractos etéreos combinados se lavaron con
agua y se secaron. El disolvente se evaporó de los extrac-
tos bajo presión reducida para proporcionar 23 gramos de
trans- 3,4-dimetil-4-fenilpiperidina. Temperatura de ebu-
llición de 78° a 84° C., a 1,5 milímetros de mercurio.

Análisis - Calculado para $C_{13}H_{19}N$ (porcentaje):

C. 82,48; H. 10,12; N. 7,40

20 Encontrado (porcentaje) : C. 82,60; H. 10,34; N. 7,59.

Ejemplos 17 a 22

25 Se prepararon las siguientes 3,4-disubstituidas-
4-arilpiperidinas, mediante el método del Ejemplo 16, a
partir de las 1,3,4-trisubstituidas-4-arilpiperidinas co-
rrespondientes.

cis-3-metil-4-etil-4-fenilpiperidina

Análisis -Calculado para $C_{14}H_{21}N$ (porcentaje)

C. 82,70; H. 10,41; N. 6,89

- 1 Encontrado (porcentaje): C. 82,88; H. 10,11; N. 6,81.
cis-3-metil-4-n-propil-4-fenilpiperidina
Análisis -Calculado para $C_{15}H_{23}N$ (porcentaje)
C. 82,89; H. 10,67; N. 6,44
- 5 Encontrado (porcentaje): C. 82,84; H. 10,42; N. 6,24
trans-3-metil-4-etil-4-fenilpiperidina. Temperatura de ebullición 100° a 105° C., a 4 milímetros de mercurio.
Análisis -Calculado para $C_{14}H_{21}N$ (porcentaje)
C. 82,70; H. 10,41; N. 6,89
- 10 Encontrado (porcentaje) C. 82,48; H. 10,23; N. 7,15
trans-3-metil-4-n-propil-4-fenilpiperidina. Temperatura de ebullición 133° a 140° C., a 5 milímetros de mercurio.
Análisis -Calculado para $C_{15}H_{13}N$ (porcentaje)
C. 82,89; H. 10,67; N. 6,44
- 15 Encontrado (porcentaje): C. 82,91; H. 10,61; N. 6,15
trans-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)piperidina. Temperatura de ebullición 150° a 155° C., a 3 milímetros de mercurio.
Análisis -Calculado para $C_{14}H_{21}NO$ (porcentaje)
C. 76,67; H. 9,65; N. 6,39
- 20 Encontrado (porcentaje) C. 76,92; H. 9,91; N. 6,61
trans-3-metil-4-etil-4-(3-metoxifenil)piperidina. Temperatura de ebullición de 145 a 150° C., a 5 milímetros de mercurio.
Análisis -Calculado para $C_{15}H_{20}NO$ (porcentaje):
C. 77,21; H. 9,94; N. 6,00
- 25 Encontrado (porcentaje): C. 77,26; H. 9,71; N. 5,75.
- 30 Ejemplo 23

cis-1-etil-3,4-dimetil-4-fenilpiperidina

1 A una solución de 1,5 gramos de cis-3,4-dimetil-
4-fenilpiperidina en 24 centímetros cúbicos de dimetilforma-
mida que contiene 0,96 gramos de bicarbonato de sodio se
5 añadieron 1,14 gramos de yoduro de etilo. La mezcla de reac-
ción se calentó a reflujo durante una hora. Después de en-
friarse, la mezcla de reacción a temperatura de aproximada-
mente 25º C., se añadieron 250 centímetros cúbicos de agua
y la mezcla de reacción acuosa se extrajo con éter de dieti-
10 lo. Los extractos etéreos se lavaron con agua y se secaron.
La evaporación del disolvente bajo presión reducida propor-
cionó 1,6 gramos de 1-etil-3,4-dimetil-4-fenilpiperidina
como un aceite. El aceite se disolvió en éter de dietilo y
se añadió a la solución etérea gas de bromuro de hidrógeno,
15 proporcionando de esta manera cristales que se recogieron
mediante filtración. La recristalización de 100 centímetros
cúbicos de alcohol isopropílico y 30 centímetros cúbicos de
éter de isopropilo proporcionó 1,61 gramos de hidrobromuro
de cis-1-etil-3,4-dimetil-4-fenil-piperidina. Temperatura
20 de fusión de 224º a 226º C.

Análisis -Calculado para $C_{15}H_{24}NBr$ (porcentaje)

C. 60,40; H. 8,11; N. 4,70

Encontrado (porcentaje)

C. 60,64; H. 7,83; N. 4,97.

Ejemplos 24 a 32

25 Se prepararon los siguientes compuestos mediante
el método del Ejemplo 23, a partir de la 3,4-disubstituída-
4-aril-piperidina y el agente de alquilación apropiado.

hidrobromuro de trans-1-n-propil-3,4-dimetil-4-
30 fenilpiperidina. Temperatura de fusión 214,5º a 217º C.

C. 60,00; H. 7,78; N. 4,12

1 Encontrado (porcentaje):

C. 59,81; H. 7,96; N. 4,08

Hidrocloruro de trans-1-ciclopropilmetil-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)piperidina. Temperatura de fusión 186° a 188° C.

5 Análisis -Calculado para $C_{18}H_{28}NOCl$ (porcentaje):

C. 69,77; H. 9,11; N. 4,52

Encontrado (porcentaje): C. 69,54; H. 8,95; N. 4,75

Hidrobromuro de cis-1-alil-3,4-dimetil-4-fenilpiperidina. Temperatura de fusión 195° a 197° C.

10 Análisis -Calculado para $C_{16}H_{24}NBr$ (porcentaje):

C. 61,94; H. 7,80; N. 4,51

Encontrado (porcentaje): C. 61,66; H. 7,53; N. 4,76

Hidrobromuro de cis-1-ciclobutilmetil-3,4-dimetil-4-fenilpiperidina. Temperatura de fusión 250° a 252° C.

15 Análisis - Calculado para $C_{18}H_{28}NBr$ (porcentaje)

C. 63,90; H. 8,34; N. 4,14

Encontrado (porcentaje): C. 64,09; H. 8,38; N. 4,34

20 Ejemplo 33

trans-1-fenilacetil-3,4-dimetil-4-fenilpiperidina

A una solución enfriada de 4,0 gramos de trans-3,4-dimetil-4-fenilpiperidina en 75 centímetros cúbicos de metanol que contiene 4,2 gramos de carbonato de potasio y 22 centímetros cúbicos de agua, se añadieron por gotas 4,2 gramos de cloruro de fenilacetilo, a fin de mantener la temperatura de reacción a aproximadamente 5° a 10° C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de 5° a 10° C., durante 1/2 hora después de que se completó la adición y luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura de apro-

30

1 ximadamente 24° C., durante 15 horas. El solvente de reac-
ción se evaporó bajo presión reducida para proporcionar
un residuo que luego se disolvió en éter de dietilo. La
solución etérea se lavó primero con bicarbonato de sodio
5 acuoso diluído y luego con ácido clorhídrico acuoso diluído
y finalmente con agua. Después de secar la solución etérea
sobre carbonato de ptasio y filtrar el agente secante, el
disolvente se removi6 bajo presión reducida para proporcio-
nar 4,3 gramos de trans-1-fenilacetil-3,4-dimetil-4-fenil-
10 piperidina.

Ejemplo 34

trans-1-(2-feniletíl)-3,4-dimetil-4-fenilpiperidina

15 Una solución de trans-1-fenilacetil-3,4-dimetil-
4-fenilpiperidina en 25 centímetros cúbicos de tetrahidrofu-
rano se añadió por gotas a una solución de 3,2 gramos de
hidruro de aluminio de litio en 150 centímetros cúbicos de
tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se calentó a refluj-
o durante 4 horas. Después de enfriarse, la mezcla de
20 reacción se añadió a 30 centímetros cúbicos de agua que con-
tenía 6 centímetros cúbicos de hidróxido de sodio acuoso
al 20 por ciento. La mezcla de reacción alcalina acuosa se
extrajo con éter de dietilo. Los extractos etéreos se la-
varon con agua y se secaron. La evaporación del solvente
25 bajo presión reducida proporcionó 4,0 gramos del producto
como un aceite. El aceite se disolvió en éter de dietilo
y se añadió bromuro de hidrógeno gaseoso a la solución
etérea para proporcionar 2,8 gramos de hidrobromuro de
trans-1-(2-fenil-etil)-3,4-dimetil-4-fenilpiperidina.
30 Temperatura de fusión 256° a 258° C.

1 formamida que contienen 3,26 gramos de carbonato de sodio,
se añadieron 5,42 gramos de yoduro de (2-benzoiletil)-tri-
metilamonio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura
de 25° C., durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno.
5 Después de diluir la mezcla de reacción con 200 centímetros
cúbicos de agua, la mezcla se extrajo con éter de dietilo.
Los extractos etéreos se combinaron, se lavaron con agua y
se secaron sobre carbonato de potasio. El agente secante
se filtró y el material filtrado se evaporó hasta sequedad
10 bajo presión reducida, proporcionando 5,0 gramos del produc-
to como un aceite. El aceite se disolvió en éter de dietilo
y se añadieron bromuro de hidrógeno gaseoso para precipitar
la sal de hidrobromuro que se recogió mediante filtración
y se recristalizó sobre 100 centímetros cúbicos de alcohol
15 isopropílico, para proporcionar 5,05 gramos de hidrobromu-
ro de trans-1-(2-benzoiletil)-3,4-dimetil-4-fenilpiperidina.
Temperatura de fusión de 200° a 203° C.

Análisis - Calculado para $C_{22}H_{28}NOBr$ (porcentaje):

C. 65,67; H. 7,01; N. 3,48

20 Encontrado (porcentaje) C. 65,60; H. 7,03; N. 3,46

Ejemplo 39

Se preparó el siguiente compuesto mediante el
método del Ejemplo 38.

25 Hidrobromuro de cis-1-(2-benzoiletil)-3,4-dime-
til-4-fenilpiperidina. Temperatura de fusión 204° a 206° C.

Análisis- Calculado para $C_{22}H_{28}NOBr$ (porcentaje)

C. 65,67; H. 7,01; N. 3,48

Encontrado (porcentaje) C. 65,45; H. 6,80; N. 3,59

Ejemplo 40

1 trans-1-(2-feniletíl)-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil piperidina.

5 Una solución de 9,2 gramos de trans-1-(2-feniletíl)-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)piperidina en 100 centímetros cúbicos de ácido acético que contienen 100 centímetros cúbicos de ácido bromhídrico acuoso al 48 por ciento, se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura de aproximadamente 25º C., se añadieron 200 centímetros cúbicos de agua y la mezcla acuosa se hizo básica mediante la adición de hidróxido de amonio. La mezcla alcalina se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua y se secaron. La evaporación del solvente proporcionó el producto como un
10 aceite. El aceite se disolvió en éter de dietilo y se añadió ácido clorhídrico gaseoso, proporcionando de esta manera el hidrocloreuro de trans-1-(2-feniletíl)-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina, como cristales blancos que se filtraron y se secaron. Temperatura de fusión 166º a 170º C.

20 Análisis -Calculado para $C_{21}H_{28}NOCl$ (porcentaje)

C. 72,92; H. 8,16; N. 4,05

Encontrado (porcentaje) C. 73,07; H. 8,25; N. 4,02

Ejemplos 41 a 44

25 Se prepararon los siguientes compuestos mediante el método del Ejemplo 40, a partir de la 1,3,4-trisubstituída-4-(3-metoxifenil)piperidina correspondiente.

Hidrobromuro de cis-1,3-dimetil-4-etil-4-(3-hidroxifenil)piperidina. Temperatura de fusión 228º a 232º C.

1 horas, después de que la mezcla de reacción se enfrió a
temperatura de aproximadamente 25° C.. La mezcla de reac-
ción se hizo alcalina mediante la adición de 50 centímetros
5 cúbicos de hidróxido de sodio de concentración 1N y la mez-
cla de reacción alcalina acuosa se extrajo con éter de
diétilo. Los extractos etéreos se lavaron con agua y se
secaron y el disolvente se removió bajo presión reducida,
proporcionando la cis 1-(3-fenil-3-hidroxipropil)-3,4-dime-
10 til-4-fenilpiperidina. La sal de hidrocioruro se preparó
de la manera usual. Temperatura de fusión 144° a 149° C.

Análisis - Calculado para $C_{22}H_{30}NOCl$ (porcentaje)

C. 73,41; H. 8,40; N. 3,89

Encontrado (porcentaje): C. 73,64; H. 8,55; N. 3,95

Ejemplos 46 a 60

15 Se prepararon los siguientes compuestos mediante los
métodos de los Ejemplos 1, 16, 23, 34, y 41.

Hidrobromuro de trans-alil-1,3-metil-4-etil-4-
fenilpiperidina. Temperatura de fusión 200° a 203° C.

Análisis - Calculado para $C_{17}H_{28}NBr$ (porcentaje):

20 C. 62,96; H. 8,08; N. 4,32

Encontrado (porcentaje): C. 62,90; H. 7,99; N. 4,17

Hidrobromuro de trans-1-ciclopropilmetil-3-metil-
4-etil-4-fenil-piperidina. Temperatura de fusión 228° a
230° C.

25 Análisis - Calculado para $C_{18}H_{28}NBr$ (porcentaje)

C. 63,90; H. 8,34; N. 4,14

Encontrado (porcentaje) C. 63,65; H. 8,50; N. 4,35

Hidrobromuro de trans-1-(2-feniletíl)-3-metil-
4-etil-4-fenil-piperidina. Temperatura de fusión de 275° C.
30 con descomposición.

1 Análisis - Calculado para $C_{22}H_{30}NBr$ (porcentaje):

C. 68,03; H. 7,79; N. 3,61

Encontrado (porcentaje) C. 68,01; H. 8,01; N. 3,32

5 Hidrobromuro de cis-1-ciclopropilmetil-3-metil-
4-etil-4-fenil-piperidina. Temperatura de fusión 193° a 195°
C.

Análisis -Calculado para $C_{18}H_{28}NBr$ (porcentaje)

C. 63,90; H. 8,34; N. 4,14

Encontrado (porcentaje) C. 64,17; H. 8,43; N. 4,13

10 Picrato de cis-1,3-dimetil-4-etil-4-(3-metoxife-
nil)-piperidina. Temperatura de fusión 130° a 135° C.

Análisis - Calculado para $C_{22}H_{28}N_4O_8$ (porcentaje)

C. 55,46; H. 5,92; N. 11,76

Encontrado (porcentaje) C. 55,26; H. 6,14; N. 11,67.

15 Hidrobromuro de trans- 1,3-dimetil-4-n-propil-
4-fenil-piperidina. Temperatura de fusión 254° a 257° C.

Análisis - Calculado para $C_{16}H_{26}NBr$ (porcentaje)

C. 61,54; H. 8,39; N. 4,49

Encontrado (porcentaje) C. 61,61; H. 8,26; N. 4,38

20 Hidrobromuro de trans-1-alil-3-metil-4-n-propil-
4-fenilpiperidina. Temperatura de fusión 179 a 181° C.

Análisis -Calculado para $C_{18}H_{28}NBr$ (porcentaje)

C. 63,90; H. 8,34; N. 4,14

Encontrado (porcentaje) C. 63,81; H. 8,51; N. 4,30

25 Hidrobromuro de trans-1,3-dimetil-4-n-propil-4-
(3-metoxifenil)-piperidina. Temperatura de fusión 222° a
229° C.

Análisis -Calculado para $C_{17}H_{28}NOBr$ (porcentaje)

C. 59,65; H. 8,24; N. 4,09

30 Encontrado (porcentaje) C. 59,82; H. 7,94; N. 4,29

1 Hidrobromuro de trans-1,3-dimetil-4-n-propil-4-(3-hidroxifenil)-piperidina. Temperatura de fusión 261° a 262° C.

Análisis - Calculado para $C_{16}H_{26}NOBr$ (porcentaje)

C. 58,54; H. 7,98; N. 4,27

5 Encontrado (porcentaje) C. 58,28; H. 7,71; N. 4,04

Hidrobromuro de trans-1-(2-feniletíl)-3-metil-4-n-propil-4-(3-hidroxifenil)piperidina. Temperatura de fusión de 124° a 128° C.

10 Análisis - Calculado para $C_{23}H_{32}NOBr$ (porcentaje)

C. 66,02; H. 7,71; N. 3,35

Encontrado (porcentaje) C. 66,24; H. 7,70; N. 3,06

15 Hidrobromuro de cis-1-ciclopropilmetil-3-metil-4-n-propil-4-fenil-piperidina. Temperatura de fusión 217° a 221° C.

Análisis - Calculado para $C_{19}H_{30}NBr$ (porcentaje)

C. 64,77; H. 8,58; N. 3,98

Encontrado (porcentaje) C. 64,48; H. 8,45; N. 3,84

20 Hidrobromuro de cis-1,3-dimetil-4-n-propil-4-(3-metoxifenil)-piperidina. Temperatura de fusión 167 a 169,5° C.

Análisis - Calculado para $C_{17}H_{28}NOBr$ (porcentaje)

C. 59,65; H. 8,24; N. 4,09

25 Encontrado (porcentaje) C. 59,88; H. 8,46; N. 4,00

Hidrobromuro de cis-1-alil-3-metil-4-n-propil-4-(3-metoxifenil)-piperidina. Temperatura de fusión 184-186°C.

Análisis - Calculado para $C_{19}H_{30}NOBr$ (porcentaje)

C. 61,95; H. 8,21; N. 3,80

30 Encontrado (porcentaje) C. 61,92; H. 7,96; N. 3,61.

1 Hidrobromuro de cis,1,3-dimetil-4-n-propil-4-(3-hidroxifenil)-piperidina. Temperatura de fusión 222° a 227° C.

Análisis - Calculado para $C_{16}H_{26}NOBr$ (porcentaje)

5 C. 58,54; H. 7,98; N. 4,20

Encontrado (porcentaje) C. 58,83; H. 8,09; N. 4,02

cis-1-(2-feniletíl)-3-metil-4-n-propil-4-(3-hidroxifenil)piperidina. Temperatura de fusión 182-184° C.

Análisis- Calculado para $C_{23}H_{31}NO$ (porcentaje)

10 C. 81,85; H. 9,26; N. 4,15

Encontrado (porcentaje) C. 82,12; H. 9,32; N. 4,04

Ejemplo 61

15 La trans-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina, se hizo reaccionar con yoduro de (2-benzoiletíl) trimetilamonio, en dimetilformamida, en presencia de carbonato de sodio para formar la trans-1-(2-benzoiletíl)-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina. La última se hizo reaccionar con ácido maléico para formar la sal de maleato correspondiente. Temperatura de fusión de 73° a 74° C.

20 Análisis: $C_{26}H_{31}NO_6$

Calculado: C. 68,86; H. 6,89; N. 3,09

Encontrado: C. 68,64; H. 7,08; N. 2,85

Ejemplo 62

25 La trans-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina se hizo reaccionar con bromuro de alilo en dimetilformamida para formar la trans-1-alil-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina. La última se hizo reaccionar con gas de cloruro de hidrógeno para proporcionar la sal de hidrocloreuro correspondiente. Temperatura de fusión 200,5° a 203° C.

Análisis: $C_{16}H_{24}NOCl$

Calculado: C. 68,19; H. 8,58; N. 4,97

Encontrado: C. 67,94; H. 8,70; N. 5,05

Ejemplo 63

La trans-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina se alquiló tal como en el Ejemplo 61 para formar la trans-1-(2-benzoiletal)-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina. La última se hizo reaccionar con gas de bromuro de hidrógeno para formar la sal de bromuro de hidrógeno correspondiente. Temperatura de fusión 200° a 203° C.

Análisis: $C_{22}H_{28}NOBr$

Calculado: C. 65,67; H. 7,01; N. 3,48

Encontrado : C. 65,60; H. 7,03; N. 3,46

Ejemplo 64

La trans-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)piperidina se hizo reaccionar con bromuro de 3-fenil-2-propenilo en dimetilformamida, para formar la trans-1-(3-fenil-2-propenil)-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)piperidina. La última se hizo reaccionar con gas de cloruro de hidrógeno para proporcionar la sal de cloruro de hidrógeno correspondiente. Temperatura de fusión 187° a 189° C.

Análisis: $C_{23}H_{30}NOCl$

Calculado: C. 74,27; H. 8,13; N. 3,77

Encontrado: C. 74,14; H. 7,91; N. 3,81

Ejemplo 65

La trans -3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil) piperidina, se alquiló tal como en el Ejemplo 61, para formar la trans-1-(2-benzoiletal)-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)

1 piperidina. La última se hizo reaccionar con gas de cloruro de hidrógeno para formar la sal de cloruro de hidrógeno correspondiente. Temperatura de fusión que se descompuso a $> 210^{\circ}$ C.

5 Análisis: $C_{21}H_{28}NOCl$

Calculado: C. 71,21; N. 7,79; N. 3,61

Encontrado: C. 70,74; H. 7,89; N. 3,84.

Ejemplo 66

10 La trans-1-(3-fenil-2-propenil)-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)piperidina se redujo con paladio sobre carbono para formar la trans-1-(3-fenilpropil)-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)-piperidina. La última se hizo reaccionar con gas de cloruro de hidrógeno para formar la sal de cloruro de hidrógeno correspondiente. Temperatura de fusión de $178,5^{\circ}$ a $180,5^{\circ}$ C.

15 Análisis: $C_{23}H_{32}NOCl$

Calculado: C. 73,87; H. 8,63; N. 3,75

Encontrado: C. 73,68; H. 8,37; N. 3,78

20 Ejemplo 67

25 La trans -1-(2-benzoiletil)-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina se redujo con paladio sobre carbono para formar la trans-1-(3-hidroxi-3-fenil)propil-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina. La última se hizo reaccionar con gas de cloruro de hidrógeno para formar la sal de cloruro de hidrógeno correspondiente. Temperatura de fusión 86 a 89° C.

30 Análisis: $C_{22}H_{30}NO_2Cl$

Calculado: C. 70,29; H. 8,04; N. 3,73

Encontrado: C. 70,12; H. 8,02; N. 3,57

1

Ejemplo 68

La cis-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina se alquiló como en el Ejemplo 61 para formar cis-1-(2-ben-
5 zoiletil)-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina. La última se hizo reaccionar con gas de cloruro de hidrógeno para formar la sal de cloruro de hidrógeno correspondiente. Temperatura de fusión de 147° a 149,5° C.

Análisis: $C_{22}H_{28}NOCl$

10

Calculado: C. 70,67; H. 7,55; N. 3,75

Encontrado: C. 70,86; H. 7,84; N. 3,54

Ejemplo 69

La cis-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidi-
15 na se aciló y se redujo de conformidad con los Ejemplos 33 y 34, para formar la cis-1-ciclopropilmetil-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)-piperidina. La última se hizo reaccio-
nar con gas de cloruro de hidrógeno para formar la sal de cloruro de hidrógeno correspondiente. Temperatura de
20 fusión 207 a 210° C.

Análisis: $C_{17}H_{26}NOCl$

Calculado: C. 69,02; H. 8,86; N. 4,73

Encontrado : C. 68,89; H. 8,72; N. 4,75

Ejemplo 70

25

La cis-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)piperidina se aciló y se redujo tal como en los Ejemplos 33 y 34 para formar la cis-1-ciclopropilmetil-3,4-dimetil-4-(3-
metoxifenil)piperidina. La última se hizo reaccionar con gas de cloruro de hidrógeno para formar la sal de cloruro de hidrógeno correspondiente. Temperatura de fusión 197-199° C.

30

con descomposición.

1

Análisis: $C_{18}H_{28}NOCl$

Calculado: C. 69,77; H. 9,11; N. 4,52

Encontrado: C. 69,55; H. 8,81; N. 4,47

5

Ejemplo 71

La cis-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)piperidina se alquiló de conformidad con el Ejemplo 23, para formar la cis-1-alil-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)piperidina. La última se hizo reaccionar con gas de cloruro de hidrógeno para rendir la sal de cloruro de hidrógeno para rendir la sal de cloruro de hidrógeno correspondiente. Temperatura de fusión 186° a 188° C.

10

Análisis: $C_{17}H_{26}NOCl$

Calculado: C. 69,02; H. 8,86; N. 4,73

Encontrado: C. 68,84; H. 8,87; N. 4,96

15

Ejemplo 72

La cis-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)piperidina se aciló y se redujo de conformidad con los Ejemplos 33 y 34, para formar la cis-1-fenetil-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)piperidina. La última se hizo reaccionar con gas de cloruro de hidrógeno para rendir la sal de cloruro de hidrógeno correspondiente. Temperatura de fusión 238° a 240° C.

20

Análisis: $C_{22}H_{30}NOCl$

Calculado: C. 73,41; H. 8,40; N. 3,89

Encontrado: C. 73,47; H. 8,41; N. 3,99

25

Ejemplo 73

La cis-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina se alquiló de conformidad con el Ejemplo 23, para formar la

30

cis-1-alil-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina. La última se hizo reaccionar con gas de cloruro de hidrógeno para formar la sal de cloruro de hidrógeno correspondiente. Temperatura de fusión 209. a 211^o C.

Análisis: C₁₆H₂₄NOCl

Calculado: C. 68,19; H. 8,58; N. 4,97

Encontrado: C. 68,24; H. 8,31; N. 4,80

Ejemplo 74

La cis-1,3,4-trimetil-4-(3-metoxifenil)piperidina se desmetiló para formar la cis-1,3,4-trimetil-4-(3-hidroxifenil)-piperidina. La última se hizo reaccionar con gas de bromuro de hidrógeno para formar la sal de bromuro de hidrógeno correspondiente. Temperatura de fusión 200^o a 203^o C.

Análisis: C₁₄H₂₂NOBr

Calculado: C. 56,01; H. 7,39; N. 4,67

Encontrado: C. 56,22; H. 7,21; N. 4,59

Ejemplo 75

La cis-1-fenetil-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)-piperidina se desmetiló para formar la cis-1-fenetil-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina. La última se hizo reaccionar con gas de cloruro de hidrógeno para formar la sal de cloruro de hidrógeno correspondiente. Temperatura de fusión 228^o a 232^o C. con descomposición.

Análisis: C₂₁H₂₈NOCl

Calculado: C. 72,92; H. 8,16; N. 4,05

Encontrado: C. 71,95; H. 7,87; N. 4,15

Ejemplo 76

1 La 1,3,4-trimetil-4-(3-metoxifenil)piridina se
redujo con paladio sobre carbono para formar la cis-1,3,4-
trimetil-4-(3-metoxifenil)piperidina. La última se hizo
reaccionar con gas de bromuro de hidrógeno para rendir la
5 sal de bromuro de hidrógeno correspondiente. Temperatura de
fusión 148,5° a 150,5° C.

Análisis: $C_{15}H_{24}NOBr$

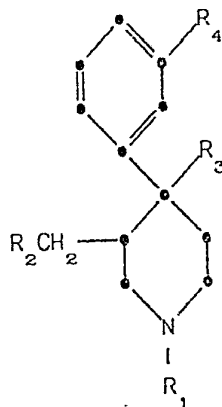
Calculado: C. 57,33; H. 7,70; N. 4,26

Encontrado: C. 56,97; H. 7,56; N. 4,26.

10 En resumen la Patente de Invención deberá re-
caer sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

15 1.- Un procedimiento para preparar un compuesto
de nuevas 1,3,4-trisustituído-4-arilpiperidinas de fórmu-
la:

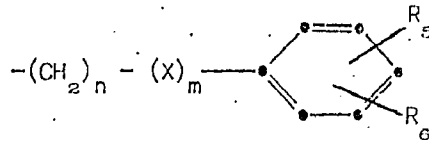


Formula I

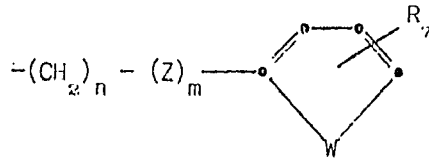
25 en donde:

R₁ es alquilo de C₁ a C₈, alqueno de C₃ a
C₈ y alquinilo de C₃ a C₈, (cicloalquil) alquilo de
30 C₄ a C₈,

1



5



en donde,

10

n es 1, 2 ó 3;

m es 0 ó 1;

$$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{OH} \\ \text{''} \quad | \end{array}$$

X es C, CH, CH=CH, S, O ó NR₈

en donde:

15

R₈ es hidrógeno, alquilo de C₁ a C₄ o alcanóilo de C₁ a C₄;

$$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{OH} \\ \text{''} \quad | \end{array}$$

Z es C, CH, = ó CH=CH;

W es O ó S;

20

R₅ es alquiltio de C₁ a C₃, nitro, amino, tri-fluometilo, hidroxí ó R₆;

R₆ es hidrogeno, alquilo de C₁ a C₃, alcoxi de C₁ a C₃ o halógeno;

25

R₇ es hidrógeno o metilo;

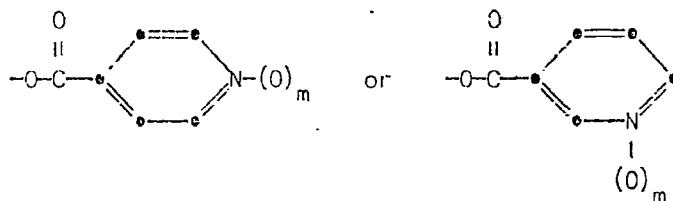
R₂ es hidrógeno, alquilo de C₁ a C₄, o alqueni-lo de C₂ a C₆;

R₃ es alquilo de C₁ a C₄ o alqueni-lo de C₂ a C₆; y

30

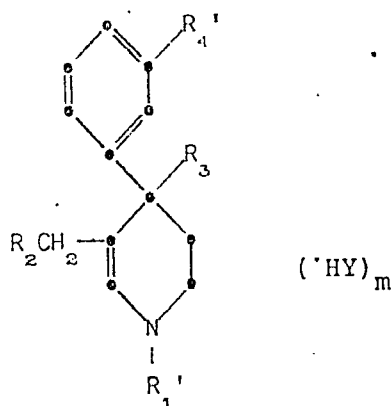
R₄ es hidrógeno, hidroxí, alcoxi de C₁ a C₃, al

canoiloxi de C₁ a C₁₂; ó



10

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la limitación de que cuando X ó Z es C, n es otro que no sea 3, caracterizado por reducir un compuesto de la fórmula



Formula II

en donde

25

R₁' es alquilo de C₁ a C₈, (cicloalquil)alquilo de C₄ a C₈ ó bencilo;

R₂ es hidrógeno, alquilo de C₁ a C₄ o alquenilo de C₂ a C₆;

R₃ es alquilo de C₁ a C₄, o alquenilo de C₂ a C₆;

30

R₄' es hidrógeno, hidroxí o alcoxi de C₁ a C₃;

Y es un anión no nucleofílico; y
m es 0 ó 1;

y cuando R_1' es bencilo, desbencilar al compuesto y realquilar el mismo; y si se desea, cuando R_1' es metilo, desmetilar y realquilar el mismo.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar un compuesto de fórmula 1, en donde R_1 es alquilo de C_1 a C_8 , (cicloalquil)alquilo de C_4 a C_8 o bencilo; R_2 y R_3 son como se ha definido en la Fórmula I y R_4 es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi de C_1 a C_3 , caracterizado por hacer reaccionar la 1,3,4-trisubstituida-4-aril-1,4,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula II, en donde R_1' es alquilo de C_1 a C_8 (cicloalquil) alquilo de C_4 a C_8 o bencilo; R_2 y R_3 son como se ha definido en lo que antecede; y R_4' es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi de C_1 a C_3 ; con un agente reductor.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado en que el cis-isómero del compuesto de la Fórmula I, se prepara haciendo reaccionar la tetrahidropiridina con un paladio sobre carbono en ácido acético glacial, bajo una atmósfera de hidrógeno.

4. Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el trans-isómero del compuesto de la Fórmula I, se prepara haciendo reaccionar tetrahidropiridina con óxido de platino en alcohol etílico bajo una atmósfera de hidrógeno.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar la cis-1-ciclopropilmetil-3,4-dimetil-4-fenilpiperidina, caracterizado en que la 1-ciclopropilmetil-3,4-dimetil-4-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridina se hace

1 reaccionar con paladio sobre carbono en ácido acético
glacial, bajo una atmósfera de hidrógeno.

5 6. Un procedimiento según la reivindicación 1,
para preparar la trans-1-ciclopropilmetil-3-n-propil-4-
metil-4-fenilpiperidina, caracterizado por hacer reaccio-
nar la 1-ciclopropilmetil-3-n-propil-4-metil-4-fenil-1,4-
5,6-tetrahidropiridina con óxido de platino en alcohol
etílico en una atmósfera de gas de nitrógeno.

10 7. Un procedimiento según la reivindicación 1,
para preparar la trans-1-ciclopropilmetil-3,4-dimetil-4-
(3-metoxifenil)piperidina, caracterizado por hacer reaccio-
nar la 1-ciclopropilmetil-3,4-dimetil-4-(3-metoxifenil)-1,
4,5,6-tetrahidropiridina con óxido de platino en alcohol
etílico bajo una atmósfera de hidrógeno.

15 8. Un procedimiento según la reivindicación 1,
para preparar la cis-1-ciclopropilmetil-3-metil-4-etil-4-
fenilpiperidina, caracterizado por hacer reaccionar la
1-ciclopropilmetil-3-metil-4-etil-4-fenil-1,4,5,6-tetrahi-
dropiridina con paladio sobre carbono en ácido acético
glacial bajo una atmósfera de hidrógeno.

20 9. Un procedimiento según la reivindicación 1,
para preparar la trans-1-fenetil-3-n-propil-4-metil-4-
fenilpiperidina, caracterizado por desmetilar la trans-1,4-
dimetil-3-n-propil-4-fenilpiperidina para obtener la 3-n-
propil-4-metil-4-fenilpiperidina, haciendo reaccionar la
25 última con cloruro de fenacetilo en dimetilformamida y
reducir el compuesto resultante con hidruro de aluminio de
litio.

30 10. Un procedimiento según la reivindicación
1, para preparar la trans-1-(4-nitrofenil)etil-3,4-dimetil

1 -4-fenilpiperidina, caracterizado por desmetilar la trans-
1,3,4-trimetil-4-fenil-piperidina para formar la trans-3,4-
dimetil-4-fenilpiperidina, haciendo reaccionar la última
5 con cloruro de (4-nitrofenil)acetilo y reduciendo el com-
puesto resultante con hidruro de aluminio de litio.

11. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta por: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE
NUEVAS 1,3,4-TRISUBSTITUIDO-4-ARILPIPERIDINAS.

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

Madrid, 5 de Septiembre de 1975
BERNARDO UNGRIA.

P.P.


15

20

25

30