

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



| | | |
|----|-----------------------|----|
| ES | NUMERO | A1 |
| | 447010 | |
| | FECHA DE PRESENTACION | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|----------------------|---------------------|-------------|
| 30 PRIORIDADES: | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 31 NUMERO 568.439 | 16 de abril de 1975 | EE.UU de A. |

| | | |
|------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 64 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-(3,3,3-TRIAMILPROPILO)-4-FENIL-4-PIPERIDINA-METANOL |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| |
|------------------------------------------------------------------|
| 71 SOLICITANTE (S) G. D. SEARLE & CO., entidad norteamericana |
|------------------------------------------------------------------|

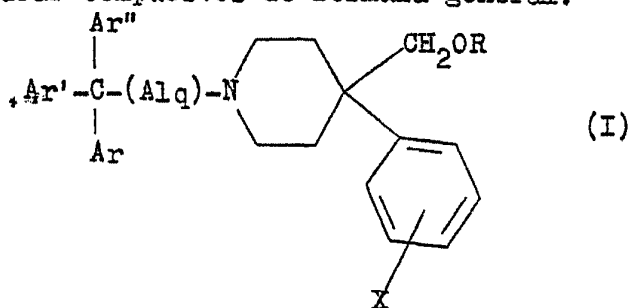
| |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE P.O.Box 5110, Chicago, Illinois, 60680, EE.UU. de A. |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

| |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| 72 INVENTOR (ES) Gilbert William Adelstein, Esam Zafer Dajani, Chung Hwai Yen |
|----------------------------------------------------------------------------------|

| |
|-----------------|
| 73 TITULAR (ES) |
|-----------------|

| |
|---------------------------------|
| 74 REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO |
|---------------------------------|

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de fórmula general:



10 y sus sales de adición de ácido, en la que Alq es alquileno de cadena recta o ramificada con 2 a 4 átomos de carbono; Ar y Ar' son fenilo, fenil sustituido con alquilo, en donde el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo sustituido con halo; Ar'' es fenilo, fenilo sustituido con alquilo, en donde el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de

15 carbono, fenilo sustituido con halo, piridilo o tienilo; X es hidrógeno, halógeno, o un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono; R es hidrógeno, un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o un radical alcanilo con 2 a 5 átomos de carbono.

20 Los radicales alquileno abarcados por el término Alq están ejemplificados por etileno, propileno o trimetileno. El término "radical alquilo" está ejemplificado por metilo, etilo, propilo y butilo. El término "radical alcanilo" está ejemplificado por etanoilo, propanoilo, butanoilo y pentanoilo. El término "halógeno" está ejemplificado por

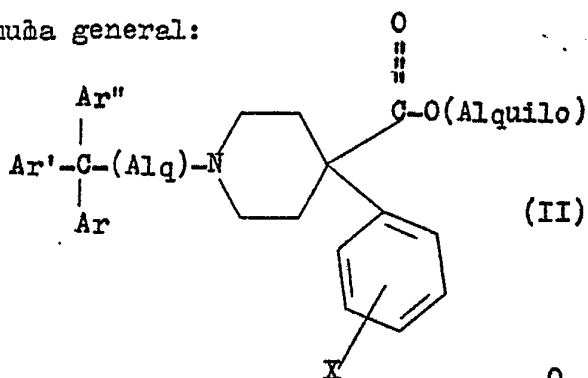
25 fluor, cloro, bromo o yodo.

Las bases orgánicas de esta invención forman sales de adición de ácido no tóxicas con distintos ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales se forman con ácidos tales

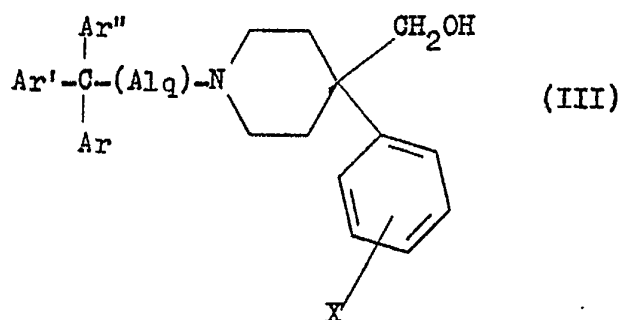
30 como sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídri-

co, sulfámico, cítrico, láctico, maleico, málico, succínico, tartárico, cinámico, acético, benzoico, glucónico, ascorbico y ácidos relacionados.

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula general (I), comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:



en la que Alq se define como anteriormente o es $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Alq}'$, en donde la valencia libre del carbonilo está enlazada al nitrógeno y alq' es alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono, Alquilo es un radical de 1 a 4 átomos de carbono y Ar, Ar', Ar'' y X se definen como anteriormente con un agente reductor adecuado en presencia de un disolvente orgánico, para dar los compuestos de fórmula general:



en la que Alq, Ar, Ar', Ar'' y X se definen como anteriormente, con la condición de que:

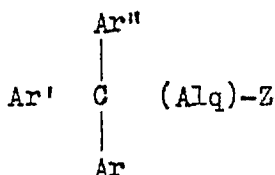
a) cuando se desean los compuestos de fórmula I en la que R es un radical alcanoilo, se esterifican los compuestos de fórmula III con un anhídrido adecuado, en un medio

básico, para dar los ésteres deseados de fórmula I, y

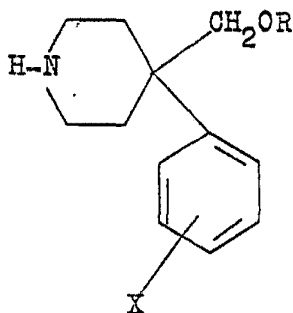
b) cuando se desean los compuestos de fórmula I en la que R es un radical alquilo, los compuestos de fórmula III pueden tratarse con hidruro sódico, en un disolvente adecuado, y se tratan adicionalmente con un haluro de alquilo, para dar los éteres deseados de fórmula I.

Agentes reductores adecuados para la práctica de esta invención son los hidruros tales como hidruro de litio-aluminio, hidruro de diisobutil-aluminio e hidruro de sodio-bis(2-metoxietoxi)aluminio. Un agente reductor particularmente preferido es el hidruro de litioaluminio. Disolventes orgánicos que son útiles para la práctica de esta invención son tetrahidrofurano, éter etílico, 1,2-dimetoxietano y diglicolma (el éter dimetílico de dietilenglicol). El tetrahidrofurano es un disolvente preferido.

Otro procedimiento para preparar los compuestos de fórmula general (I), comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

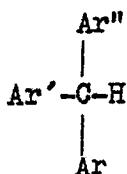


en la que Alq, Ar, Ar' y Ar'' se definen como anteriormente y Z es cloro o bromo, con un compuesto de fórmula general:

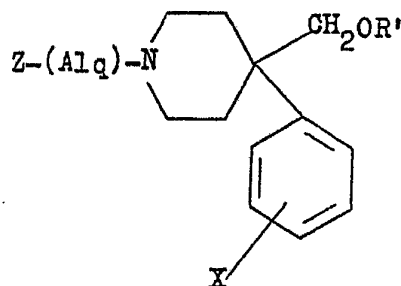


en la que R y X se definen como anteriormente, en un disolvente inerte adecuado, tal como tolueno, benceno, cloruro de metileno, 4-metil-2-pentanona o ciclohexano, en presencia de un aceptor de ácido tal como trietilamina o carbonato potásico, para dar los compuestos de fórmula I.

Otro procedimiento para preparar los compuestos de fórmula I, en la que R es alquilo o alcanilo, comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:



en la que Ar, Ar' y Ar'' se definen como anteriormente, con n-butillitio, en un disolvente orgánico adecuado, y reaccionar el compuesto resultante con un compuesto de fórmula general:



en la que Alq y X se definen como anteriormente y Z es cloro o bromo y R' es alquilo o alcanilo, para dar los compuestos de fórmula I en la que R es alquilo alcanilo.

Los compuestos obtenidos por la presente invención poseen valiosas propiedades farmacológicas. Los mismos son unos potentes agentes anti-diarreicos que muestran poca o ninguna actividad analgésica.

La utilidad anti-diarreica de los presentes compuestos se evidencia por su capacidad para inhibir la motilidad gastrointestinal; como se indica en los siguientes ensayos.

Ensayo de harina de carbón

5

10

15

20

El método usado en el presente estudio ha sido adaptado a partir de técnicas previamente descritas (Macht y Barba-Gose, 1.931, Janssen y Jageneau, 1.957 y Sanvordeher y Dajani, 1.975). Ratonos macho Charles River (20-25 g, n=6) que previamente habían permanecido sin recibir alimento alguno durante 24 horas, fueron pretatados con los compuestos del ensayo administrados oralmente como una solución en agua o suspendidos en 0,5% de metilcelulosa. Se utilizó un volumen constante de 10 ml/Kg. Treinta minutos después de la administración de los compuestos de ensayo, los animales fueron administrados con una sola dosis oral de carbón vegetal (0,2 ml por ratón de 10% de carbón vegetal suspendido en 1% de metilcelulosa). Transcurridas 3 horas y media desde la administración de carbón vegetal, los animales fueron sacrificados y se examinó las heces con respecto a la ausencia o presencia de carbón vegetal sobre una base de todo o nada.

La dosis eficaz media (ED₅₀) fue calculada para cada compuesto utilizando el método logístico de Berkson (1.953).

Diarrea en la rata inducida con aceite de ricino

25

30

Ratas macho adultas, Charles River, permanecieron sin recibir alimento alguno, en jaulas comunitarias, durante 24 horas antes del ensayo, con libre acceso a agua. El compuesto fué administrado intragastricamente (suspendido en 0,5% de metilcelulosa) una hora antes de la administración de aceite de ricino, en una dosis de 1 ml/rata IG. Las ratas fueron

observadas entonces con respecto a la presencia o ausencia de diarrea, a intervalos de una hora durante un periodo de hasta 8 horas después de la administración del aceite de ricino. Los valores de la dosis eficaz media, a cada intervalo de una hora, fueron calculados para el compuesto, utilizando el método de Berkson (1.953). Cuando se ensaya según el método anterior, se encuentra que el 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-fenil-4-piperidinametanol es muy activo en su capacidad para inhibir la motilidad gastrointestinal.

La evolución del efecto analgésico del presente compuesto fué realizada en los ensayos de placa caliente con el ratón y del clip en el rabo.

Ensayo de la placa caliente con el ratón

Se coloca un ratón (macho, adulto, con un peso de 18-25 g) en un cilindro de contención sobre una placa caliente, con la temperatura controlada en $55 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$. El tiempo que tarda el ratón en reaccionar en lamerse una pata o en saltar se mide a los 60, 40 y 20 minutos antes y 30, 60, 90 y 120 minutos después de la administración del compuesto del ensayo. El tiempo de reacción "normal" se mide como la media de los tres tiempos de reacción de pretratamiento. Una respuesta positiva consiste en un tiempo de reacción superior al doble del tiempo normal en cualquiera de los tiempos de post-tratamiento. Una dosis del compuesto de ensayo, es considerada activa cuando el 50% o más de los animales utilizados muestran una respuesta positiva.

Ensayo del clip en el rabo

Se aplica un clip especial a la base del rabo del ratón (macho, adulto, con un peso de 18-25 g) y se mide el

tiempo que tarda el animal en volverse para morderlo. La sensibilidad de cada ratón se determina media hora antes de la administración de la droga. En el experimento solo se incluyen aquellos ratones que intentan morder el clip. El compuesto del ensayo se administra entonces intraperitonealmente y se determina la respuesta a la colocación del clip a los 30, 60, 90 y 120 minutos después del tratamiento. Una respuesta se considera positiva si el animal requiere más de dos veces el tiempo de pre-droga para morder en el clip en cualquiera de estos intervalos de tiempo. Un compuesto del ensayo es considerado activo cuando el 50% o más de los animales utilizados, muestran una respuesta positiva. Cuando el 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-fenil-4-piperidinametanol se ensaya según los métodos anteriores, se encuentra que muestra muy poco efecto analgésico.

Los siguientes ejemplos describen detalladamente los compuestos ilustrativos de la presente invención así como los métodos para su preparación. En todos los ejemplos a continuación expuestos, las temperaturas se ofrecen en grados centígrados y las cantidades relativas de materiales se expresan en partes en peso, a menos que se diga lo contrario.

EJEMPLO I

Una mezcla de 2 partes de trifenilcarbinol y 8 partes de ácido nalónico, se calienta a 170° durante 31 horas. Esta mezcla se enfria y se disuelve luego en etanol caliente. El ácido 3,3,3-trifenil-propiónico, que funde a 182°, cristaliza en etanol tras enfriamiento. Se reflu- yen entonces 1 parte de ácido 3,3,3-trifenilpropiónico con 5 partes de cloruro de tionilo, durante 4 horas, y el exce-

de cloruro de tionilo se elimina en vacío para proporcionar el cloruro de 3,3,3-trifenilpropionilo en bruto. Se hacen reaccionar entonces 9 partes de este cloruro de 3,3,3-trifenilpropionilo con 27 partes de ácido etil-4-fenil-4-piperidina-carboxílico, en presencia de 4 partes de trietilamina en benceno. La amida resultante se reduce con 5 partes de hidruro de litio-aluminio en eter a reflujo, durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfría y se trata con una solución acuosa al 15% de hidróxido sódico, para descomponer cualquier hidruro de litio-aluminio sin reaccionar. La mezcla de reacción se filtra luego y se lava con éter. La solución eterea se evapora para dar un aceite. Este aceite se enlecha en HCl al 10% y se distribuye entre ácido y eter. La fase acuosa que contiene un aceite insoluble, se extracta con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación de esta solución de cloruro de metileno proporciona un sólido que se recibe en acetona y se precipita con eter para dar hidrocloreto de 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-(4-fenil)-4-piperidinametanol, que funde a 256-259°.

Empleando 2 partes de (p-clorofenil)difenilmetanol en lugar del trifenilcarbinol usado anteriormente y repitiendo sustancialmente el procedimiento anterior, se obtiene el hidrocloreto de 1- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenil)-3,3-difenilpropil/4-(4-fenil)-4-piperidinemetanol.

Empleando 2 partes de 1,1-difenil-1-(p-tolil)metanol en lugar del trifenilcarbinol usado anteriormente y repitiendo sustancialmente el procedimiento del ejemplo I, se obtiene el hidrocloreto de 1- $\sqrt{3}$ -(p-tolil)-3,3-difenilpropil/4-(4-fenil)-4-piperidinemetanol.

EJEMPLO II

Una mezcla de 18,9 partes de ácido etil-4-fenil-4-piperidinacarboxílico, 81,1 partes de 4-metil-2-pentanona, 7,2 partes de óxido de etileno y 40 partes de metanol, se calienta en una botella cítrica a unos 65°, durante 3 días. La solución resultante se enfría, se evapora el disolvente bajo presión reducida y el material residual se distribuye entre agua y cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno se separa y se seca y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo resultante se distribuye luego entre ácido clorhídrico diluido y éter. La capa ácida se alcaliniza con hidróxido sódico acuoso y la mezcla resultante se extracta con éter. El éter se seca sobre sulfato sódico y carbonato potásico y se concentra antes de diluirse finalmente con pentano. El precipitado formado se separa por filtración, se lava y se seca, tras lo cual se recristaliza finalmente en hexano para dar éster etílico de ácido 1-(2-hidroxi-etil)-4-fenil-4-piperidinacarboxílico, que funde a unos 82-85°C.

Se prepara una solución a partir de 9,1 partes de éster obtenido en el párrafo anterior y 330 partes de cloruro de metileno. Esta solución se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso a la temperatura del baño de hielo y se añade cloruro de tionilo. La mezcla se refluje durante 75 minutos y se enfría, eliminándose el material volátil bajo presión reducida. El sólido residual resultante se lava con benceno, se seca en aire y se recristaliza entonces en una mezcla de etanol y éter, para dar el hidrocloreto de éster etílico de ácido 1-(2-cloroetil)-4-fenil-4-piperidinacarboxílico, que funde a unos 208-213°C. A una solución de 3,4 partes de di-

fenil-2-piridilmetano en 100 partes de ciclohexano, se añaden, a 10-15°C, bajo nitrógeno, 8 partes en volumen de una solución 2 molar de butil-litio en hexano. Esta solución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añade luego una solución de 1-(2-cloroetil)-4-fenil-4-piperidina-carboxilato de etilo, obtenido a partir de 4,7 partes de las correspondientes sales clorhídricas, en 24 partes de ciclohexano y la mezcla se refluje con agitación durante 3 horas. La solución resultante se enfría, se diluye con 105 partes de éter y se lava con solución acuosa de hidróxido sódico. La solución orgánica se seca y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dejar una goma residual de color marron-rojo que solidifica. Esta goma se lava con pentano y luego se seca en aire para dar 1-⁷/₃,3-difenil-3-(2-piridil)propil/-4-fenil-4-piperidinecarboxilato de etilo en bruto. Una mezcla de 3,4 partes de este éster en bruto y 0,088 partes de hidruro de litio-aluminio, en 87 partes de éter, se calienta y agita bajo nitrógeno durante 1,3 horas. La mezcla se descompone por la adición sucesiva de 0,9 partes de agua, 07 partes de solución acuosa de hidróxido sódico y 3,2 partes de agua. La mezcla se filtra y el disolvente se evapora del filtrado bajo presión reducida. El material residual se lava con pentano y se disuelve en 250 partes de éter hirviendo. A continuación, se concentra a un pequeño volumen y se enfría y el sólido formado se separa por filtración y recristaliza dos veces en éter, para dar 1-⁷/₃,3-difenil-3-(2-piridil)propil/-4-fenil-4-piperidinemetanol que funde a unos 148-150°C.

EJEMPLO III

Una mezcla de 1 parte de hidrocloruro de 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-fenil-4-piperidinametanol, 10 partes de

piridina y 3,2 partes de anhídrido acético, se deja reposar durante 24 horas. La materia volátil se separa bajo presión reducida y el residuo resultante se distribuye entre hidróxido sódico diluido y éter. La capa eterea se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se trata entonces con un exceso de una solución de cloruro de hidrógeno en 2-propanol. El sólido formado se separa por filtración y se lava luego sucesivamente con éter, agua y éter, tras lo cual se seca al aire para dar hidrocloreto de 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-fenil-4-acetoximetil-piperidina, que funde a unos 210-213°C.

EJEMPLO IV

Una solución de 3 partes de 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-fenil-4-piperidinametanol (obtenido a partir de la correspondiente sal hidrocloreto), 0,35 partes de hidruro sódico como una suspensión al 50% en aceite mineral y 70 partes en volumen de 1,2-dimetoxietano, se calienta a 37-39°C durante 1,5 horas bajo nitrógeno, con agitación. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se añaden 0,9 partes de yoduro de metilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se tritura con éter. El sólido resultante se separa luego por filtración, se disuelve en éter y se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno en 2-propanol. El sólido formado se separa por filtración, se lava con éter y se seca al aire, tras lo cual se recristaliza adicionalmente en una mezcla de metanol y éter para dar hidrocloreto de 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-fenil-4-metoximetilpiperidina, que funde a unos 212-213, 5°C.

EJEMPLO V

Una mezcla de 63,7 partes de hidrocioruro de bis-2-cloroetilamina, 67,8 partes de cloruro de 4-toluenosulfonilo y 955 partes de cloruro de metilo, se enfría en un baño de hielo y se añaden luego, con agitación, a 5-8°C, 356 partes en volumen de una solución acuosa 2N de hidróxido sódico. La mezcla se agita a 5-8°C durante 3 horas y luego a temperatura ambiente durante 18 horas. La capa orgánica se separa y se lava sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, agua, solución diluida de carbonato potásico y agua y luego se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se evapora entonces bajo presión reducida y el aceite residual se cristaliza en metanol, para dar N,N-bis(2-cloroetil)-4-toluenosulfonamida, que funde a unos 45-47°C.

A una solución de 60 partes de 4-clorofenilacetoni-trilo y 118 partes de N,N-bis(2-cloroetil)-4-toluenosulfonamida en 720 partes de benceno seco, se añaden en porciones, con agitación, a 10-13°C, 32,6 partes de sodamida. El baño de enfriamiento se retira luego y la mezcla se agita durante una hora en cuyo tiempo la temperatura sube a 70°C para caer entonces a 43°C. Se añade agua de hielo a la mezcla y se forma un sólido fino. Este se separa por filtración y se lava sucesivamente con agua y benceno y se seca, tras lo cual se tritura en metanol hirviendo. El sólido sin disolver se separa por filtración, se lava con agua y se seca para dar 1-(4-toluenosulfonil)-4-(4-clorofenil-4-piperidinacarbonitri-lo, que funde a unos 202-206°C.

El nitrilo obtenido en el párrafo anterior (37,5 partes) se añade a 45,5 partes de ácido sulfúrico al 75% con agitación. La pasta resultante se calienta a 140-150°C con agitación durante 1,5 horas. La mezcla se enfría luego y

se añaden 120 partes de etanol anhidro. La mezcla se destila entonces hasta que la temperatura del calderín alcanza 125°C. Se repite la adición de etanol y la destilación dos veces antes de que la mezcla se caliente finalmente a 150°C, tras lo cual se enfría a temperatura ambiente. Se vierte entonces en agua de hielo conteniendo hidróxido sódico en exceso. La mezcla se extracta luego con éter y el extracto etereo se seca y concentra. Se enfría luego a 0°C y se filtra para separar materia sólida. El filtrado se destila entonces para dar un líquido que hierve a 120-125°C a 0,1 mm de presión. El destilado se enfría luego a baja temperatura (-70°C), tras lo cual se forma un precipitado gomoso, separandose el líquido restante por decantación. El sólido se lava con pentano frio y se seca luego bajo presión reducida, para dar éster etílico de ácido 4-(4-clorofenil)-4-piperidinacarboxílico en bruto.

Una solución de 3,3 partes de ácido 3,3,3-trifenilpropiónico en 108 partes de benceno seco, se trata con 1,8 partes de cloruro de tionilo. La mezcla se refluye durante 2 horas antes de que se enfríe y el material volátil se separa bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 88 partes de benceno y el disolvente se separa de nuevo bajo presión reducida, para dar de nuevo un aceite residual. Este se disuelve de nuevo en 88 partes de benceno seco y se añade con agitación, a 15-25°C, una solución de 2,9 partes de éster etílico, de ácido 4-(4-clorofenil)-4-piperidinacarboxílico y 1,1 partes de trietilamina en 27 partes de benceno seco. La mezcla se deja reposar durante 16 horas antes de que se lave sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, agua y solución acuosa diluida de carbonato

potásico. Se seca entonces sobre sulfato S' odico y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dejar residual. Trans la trituration con pentano, la goma solidifica y se filtra, se lava con pentano y se seca al aire, para dar éster etílico de ácido 1-(3,3,3-trifenilpropionil)-4-(4-clorofenil)-4-piperidinacarboxílico, que funde a unos 95-98°C. Se extractan continuamente 3,8 partes de este compuesto en una suspensión de 1,1 partes de hidruro de litio-aluminio en éter, con agitación, a reflujo bajo nitrógeno, en un periodo de una hora. La agitación se continua durante 15 minutos más y la mezcla se descompone por adición sucesiva de 1,1 partes de agua, 0,8 partes de solución acuosa al 20% de hidróxido sódico y 3,9 partes de agua. La mezcla se filtra y el material inorgánico se extracta con éter. Las soluciones etereas combinadas se concentran y diluyen con pentano. El material sólido formado se separa por filtración, se lava con una mezcla de éter y pentano y se seca bajo presión reducida para dar 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-(4-clorofenil)-4-piperidinametanol, que funde a unos 156,5-157,5°C.

Empleando p-tolilacetónitrilo en lugar de 4-clorofenilacetónitrilo y repitiendo sustancialmente el procedimiento anterior, se obtiene 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-(p-tolil)-4-piperidinametanol.

EJEMPLO 6

Una mezcla de 10 partes de difenilmetanol y 11,5 partes de pentóxido de fósforo en 115 partes de tiofeno, se calienta con agitación y se refluye bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se enfria y se sacude con agua, pero se forma una emulsión de modo que mezcla adicionalmente con solución acuosa saturada de cloruro sódico para romper la emulsión. La

capa de tiofeno se separa luego y se diluye con 210 partes de éter y se lava sucesivamente con agua, solución acuosa al 5% de carbonato potásico y solución acuosa saturada de cloruro sódico. La solución se seca entonces sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dejar un aceite residual que se destila primero a 300-335°C y se redestila luego a 83-90°C a 15 mm de presión. El material resultante solidifica y cristaliza en etanol para dar 2-tienildifenilmetano que funde a unos 64-65°C.

Una solución de 1,5 partes de 2-tienildifenilmetanol en 40 partes de ciclohexano, se trata con 2,5 partes en volumen de una solución 2,5 molar de butil-litio en hexano. A continuación, se añaden 0,67 partes de t-butóxido potásico y de inmediato aparece un color rojo. La mezcla se agita durante una hora y luego se añade 1-(2-cloroetil)-4-fenil-4-metoximetilpiperidina en 12 partes de ciclohexano. La mezcla se refluxe durante 2 horas y se enfria luego y se diluye con 70 partes de éter. La capa orgánica se lava entonces con agua y se extracta con ácido clorhídrico diluido. La capa acuosa se combina con la goma marrón formada y se alcaliniza fuertemente con una solución acuosa de hidróxido sódico. Esta solución alcalina se extracta con éter y el extracto etereo se seca sobre sulfato sódico y se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno en 2-propanol. El precipitado formado se separa y se disuelve en agua y la solución acuosa se alcaliniza con una solución acuosa de hidróxido sódico. Esta solución se extracta luego con éter y se seca y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dejar una goma de color marrón claro que se cromatografía sobre una columna de gel de sílice. Se combinan las fracciones adecuadas y el disolvente se evapora para

dejar un acéite residual que se disuelve en etanol y se mezcla con ácido oxálico. El precipitado formado se separa por filtración y se recristaliza en una mezcla de metanol y éter, para dar oxalato de 1-/3-(2-tienil)-3,3-difenilpropil/-4-(4-fenil)-4-metoximetilpiperidina.

5

EJEMPLO 7

Se hidroliza 4,4,4-trifenilbutironitrilo por un método convencional, para dar ácido 4,4,4-trifenilbutírico.

Empleando ácido 4,4,4-trifenilbutírico en lugar de ácido 3,3,3-trifenilpropiónico del ejemplo 1 y repitiendo sustancialmente el procedimiento del ejemplo 1, se obtiene 1-(4,4,4-trifenilbutil)-4-(4-fenil)-4-piperidinametanol.

10

EJEMPLO 8

Se refluje durante 2 horas, una mezcla de 1,7 partes de cloruro de 3,3,3-trifenilpropilo, 0,49 partes de hidrocioruro de 4-fenil-4-piperidinametanol, 0,46 partes de carbonato potásico, 0,17 partes de yoduro potásico, 1 parte de agua y 3,2 partes de 4-metil-2-pentanona. El disolvente se evapora luego y el residuo se distribuye entre cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se separa, se lava con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente deja un residuo semisólido que se enlecha en éter y se filtra luego para separar el sólido. El disolvente se evapora del filtrado, dejando un residuo oleoso que se recibe en hexano en reflujo. La solución en hexano se decanta y se enfría y el sólido oleoso formado se separa por filtración. La evaporación del desolvente del filtrado, proporciona 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-(4-fenil)-4-piperidinametanol.

15

20

25

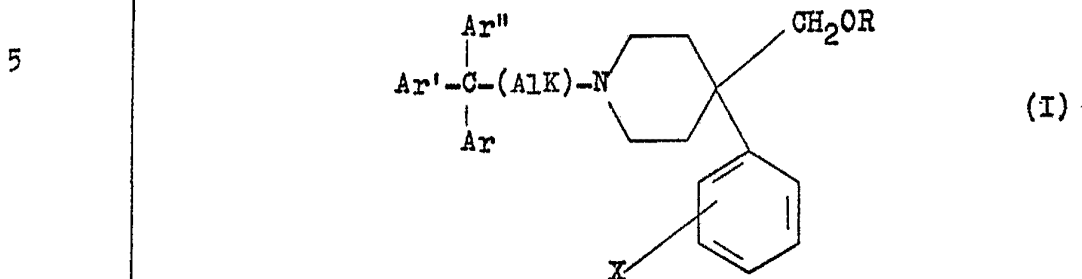
30

Descrita suficientemente la naturaleza del invento

así como la manera de realizarse en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar 1-(3,3,3-triarilpropil)-4-fenil-4-piperidina-metanoles, de fórmula general:

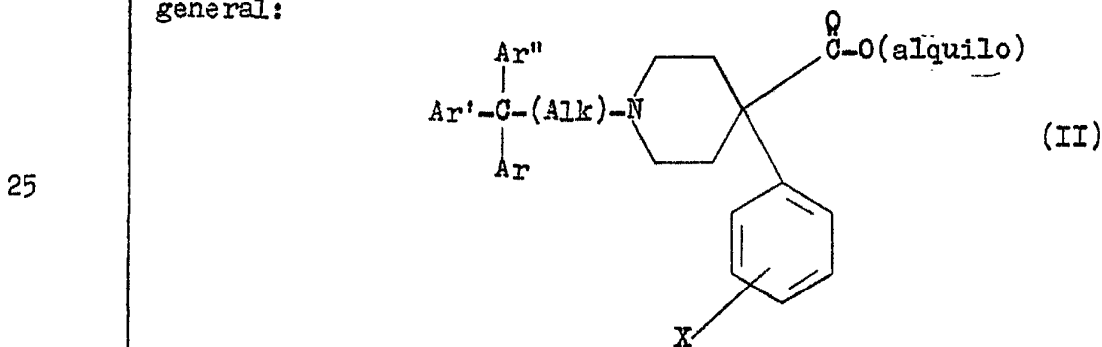


10 y sus sales de adición de ácido, en la que Alk es alquileo de cadena recta o ramificada con 2 a 4 átomos de carbono; Ar y Ar' son fenilo, fenil sustituido con alquilo, en donde el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo sustituido con halo; Ar'' es fenilo, fenilo sustituido con alquilo, en donde el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, fe-

15 nilo sustituido con halo, piridilo o tienilo; X es hidrógeno, halógeno, o un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono; R es hidrógeno, un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o un radical alcanoilo con 2 a 5 átomos de carbono; caracterizado

20 porque comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:

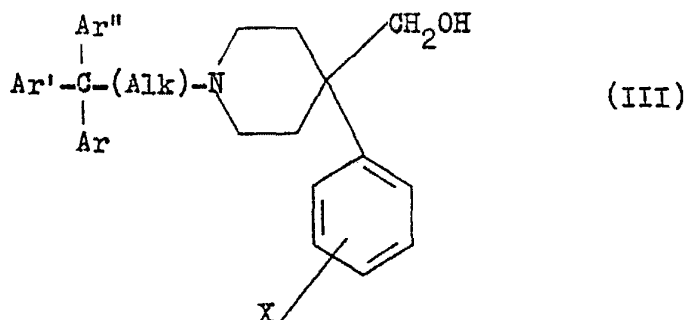


en la que Alk se define como anteriormente o es $-\text{Alk}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, en donde la valencia libre del carbonilo está enlazada al nitro-

30

geno y Alk' es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, Alquilo es un radical de 1 a 4 átomos de carbono y Ar, Ar" y X se definen como anteriormente, con un agente reductor adecuado, en presencia de un disolvente orgánico, para dar los compuestos de fórmula general:

5



en la que Alk, Ar, Ar', Ar" y X se definen como anteriormente, con la condición de que:

1) cuando se desean los compuestos de fórmula I en la que R es un radical alcanoilo, se esterifican los compuestos de fórmula III con un anhídrido adecuado, en un medio básico, para dar los ésteres deseados de fórmula I, y

2) cuando se desean los compuestos de fórmula I en la que R es un radical alquilo, los compuestos de fórmula III pueden tratarse con hidruro sódico, en un disolvente adecuado, y se tratan adicionalmente con un haluro de alquilo, para dar los ésteres deseados de fórmula I.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente reductor usado es hidruro de litio-aluminio.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 1-(3,3,3-trifenilpropionil)-4-fenil-4-piperidina carboxilato de etilo con hidruro de litio-aluminio.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 1-(3,3-difenil-3-(2-piridil)propil)-4-fenil-4-piperidina carboxilato de etilo con hidruro de litio-aluminio.

5 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-fenil-4-piperidina metanol con anhídrido acético.

10 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-fenil-4-piperidina metanol con hidruro de sodio y a continuación con yoduro de metilo.

15 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 1-(3,3,3-trifenilpropionil)-4-(4-clorofenil)-4-piperidinacarboxilato de etilo con hidruro de litio-aluminio.

8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 3,3,3-trifenilpropilcloruro con hidrocioruro de 4-fenil-4-piperidinametanol.

20 9.- Procedimiento para preparar 1-(3,3,3-triarilpropil)-4-fenil-piperidina-metanoles, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 MAR 1977

G.D. SEARLE & CO

