



CONCEDIDA
25 ENE. 1978

ES (11) NUMERO 458800 (10) A 1
(21) (22) FECHA DE PRESENTACION 14 MAY 1977

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 641.511	(32) FECHA 17.12.75 /	(33) PAIS EE.UU.
---	--------------------------	---------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 444.437
--------------------------	---	---

(64) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR FENILALQUILAMINAS"

(71) SOLICITANTE (S)
STERLING DRUG INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
90 Park Avenue, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América

(72) INVENTOR (ES)
Bernard Leon Zenitz /

(73) TITULAR (ES)

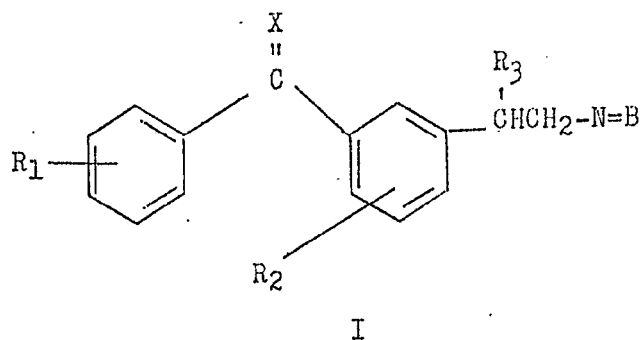
(74) REPRESENTANTE
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUES P.- 65.680

Esta invención se relaciona a fenilalquilami-
nas inferiores útiles como agentes antiinflamatorios.

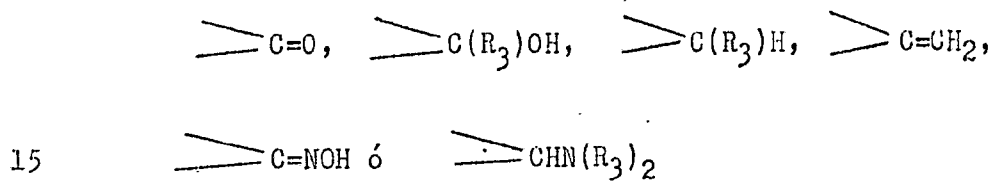
Se sabe que una amplia clase de compuestos
orgánicos de diferentes tipos estructurales son útiles
5 como agentes inflamatorios, pero muchos de dichos agentes
inflamatorios son ácidos, por ejemplo el ácido alfa-(3-
-benzoilfenil)propiónico, conocido genéricamente con el
nombre de cetoprofen (Patente Británica número 1.164.585,
publicada en Septiembre 17 de 1969). Los agentes ácidos
10 a menudo son irritantes, y en algunos casos son ulcerogé-
nicos, para la mucosa gástrica cuando se administran oral-
mente. Por lo tanto, existe una gran necesidad de agen-
tes antiinflamatorios, por ejemplo compuestos que tengan
una función de amina básica, de los que puede esperarse
15 que no sean irritantes a la mucosa gástrica. Aun cuando
la literatura química describe numerosos tipos de com-
puestos substituidos con amina que se dicen tienen acti-
vidad antiinflamatoria (véanse por ejemplo las Patentes
de los Estados Unidos número 3.770.748, patentada en No-
viembre 6 de 1973 y número 3.803.127, patentada en Abril
20 9 de 1974 (N-fenilpolimetileneiminas); las Patentes de
los Estados Unidos número 3.772.311, patentada en No-
viembre 13 de 1973 y 3.773.772, patentada en Noviembre
20 de 1973 (polimetileneimino-alcanoilpirazoles infe-
25 riores); la Patente de los Estados Unidos número

3.773.944, patentada en Noviembre 20 de 1973 (1- α -3-amino- β -ftalans); la Patente de los Estados Unidos número 3.801.594, patentada en Abril 2 de 1973 (3-aminoalquilindoles inferiores); la Patente de los Estados Unidos número 3.810.985, patentada en Mayo 14 de 1974 (4-anilino-1,3,5-triazinas) y la Patente Francesa número 1.549.342, otorgada en Noviembre 4 de 1968 (4-benzoilfenilmetil-morfolin), no se sabe que ninguno de dichos compuestos básicos sean obtenibles comercialmente, ni se sabe que los farmacólogos tengan bajo investigación avanzada a ninguno de ellos para el posible desarrollo comercial. Por lo tanto, se continúa la búsqueda de un agente antiinflamatorio no ácido, efectivo, para desarrollo comercial.

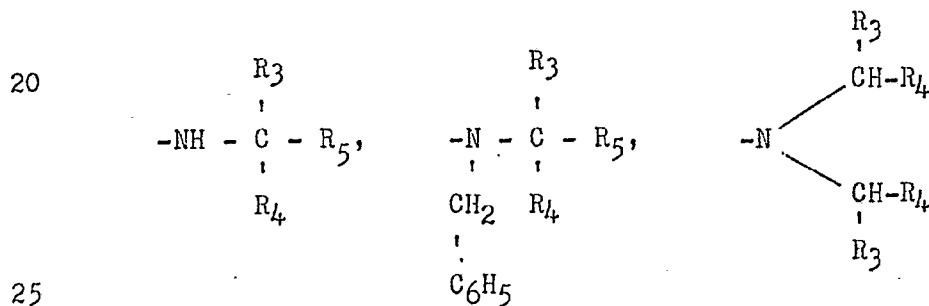
La presente invención se relaciona a N-3-(α -R₁-(fenil)-C(=X)-fenil)alquilaminas inferiores, que son útiles como agentes antiinflamatorios, y que tienen la fórmula:

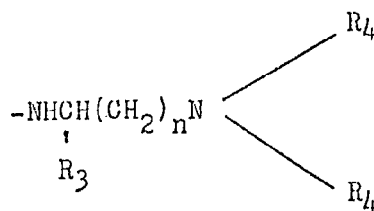
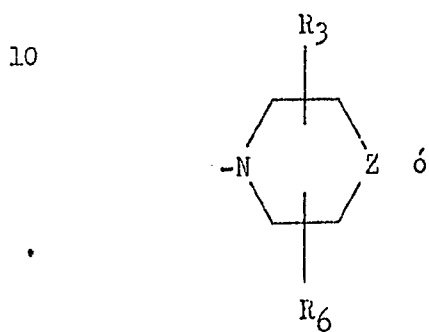
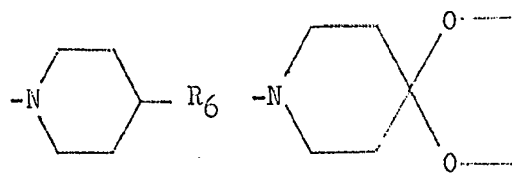
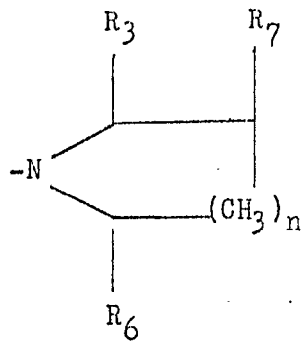


en la que R_1 representa hidrógeno o entre 1 y 2, grupos
 iguales o diferentes de alquilo inferior, hidroxí, alcoxi
 inferior, trifluorometilo, alquilmercapto inferior, al-
 quilulfínilo inferior, alquilsulfonilo inferior o haló-
 5 geno seleccionado de flúor, cloro y bromo, R_2 representa
 hidrógeno, o un grupo alcoxi inferior o hidroxí en la
 posición 4, o un grupo alquilo inferior o cualquiera de
 las posiciones 2-, 4-, ó 6-; R_3 representa hidrógeno o
 10 alquilo inferior; el grupo >C=X representa



(en las que R_3 es sólo hidrógeno o metilo en el último
 caso) y N=B representa un grupo





15

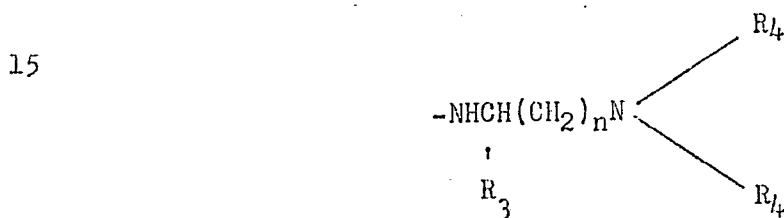
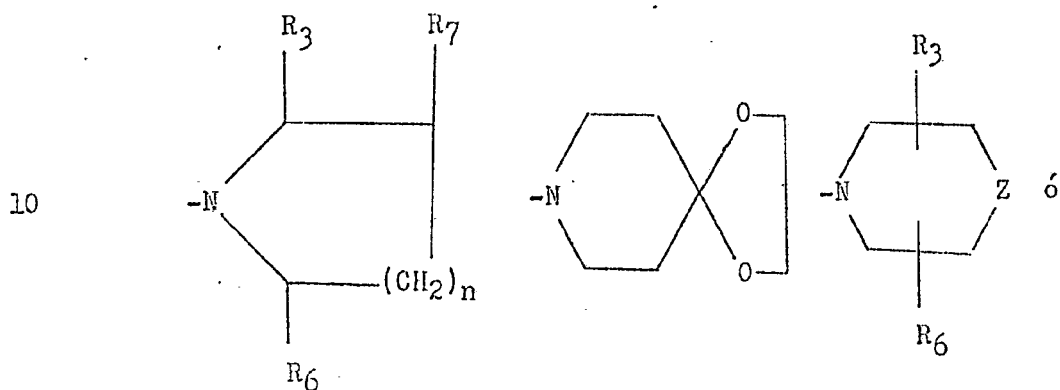
20

25

en la que R_3 representa hidrógeno o alquilo inferior y son las mismas o diferentes cuando ocurren más de una vez, R_4 y R_5 representan cada una de ellas un grupo alquilo inferior; R_6 y R_7 representan cada una de ellas hidrógeno, un grupo alquilo inferior, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclohexiletilo, 3-ciclohexilpropilo o bencilo; Z representa O, S o N- R_8 ; R_8 representa un grupo alquilo inferior o ciclohexilo; y n representa uno de los enteros 1, 2 y 3.

Los compuestos preferidos de la fórmula I

son aquellos en los que R_1 representa hidrógeno o 1 ó 2, ya sean los mismos o diferentes, de los grupos de alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno; R_2 representa hidrógeno, o un grupo alcoxi inferior o hidroxilo en la posición 4-; y $N=B$ representa uno de los grupos

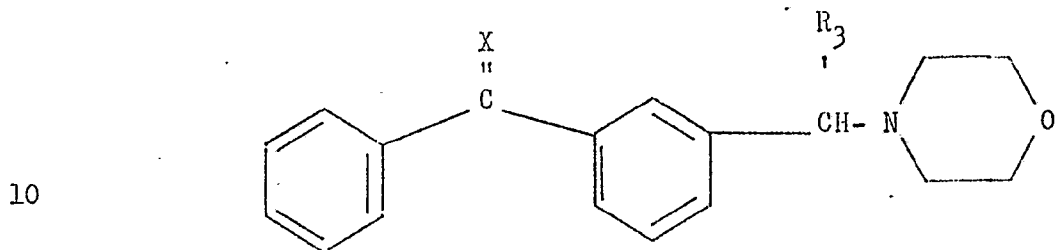


20 en las que R_6 representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclohexil etilo o 3-ciclohexilpropilo; R_7 representa hidrógeno; Z representa oxígeno, y R_3 , R_4 y n tienen los mismos significados que se les dan anteriormente.

25 Los compuestos particularmente preferidos

ó 3-ciclohexilpropilo; R_7 representa hidrógeno; Z repre
 oxígeno; N representa los enteros 1 ó 2; y R_3 y R_4 tie-
 nen los significados que se les dan anteriormente.

5 También dentro de lo previsto en la pre-
 sente invención están los compuestos que tienen la
 fórmula:

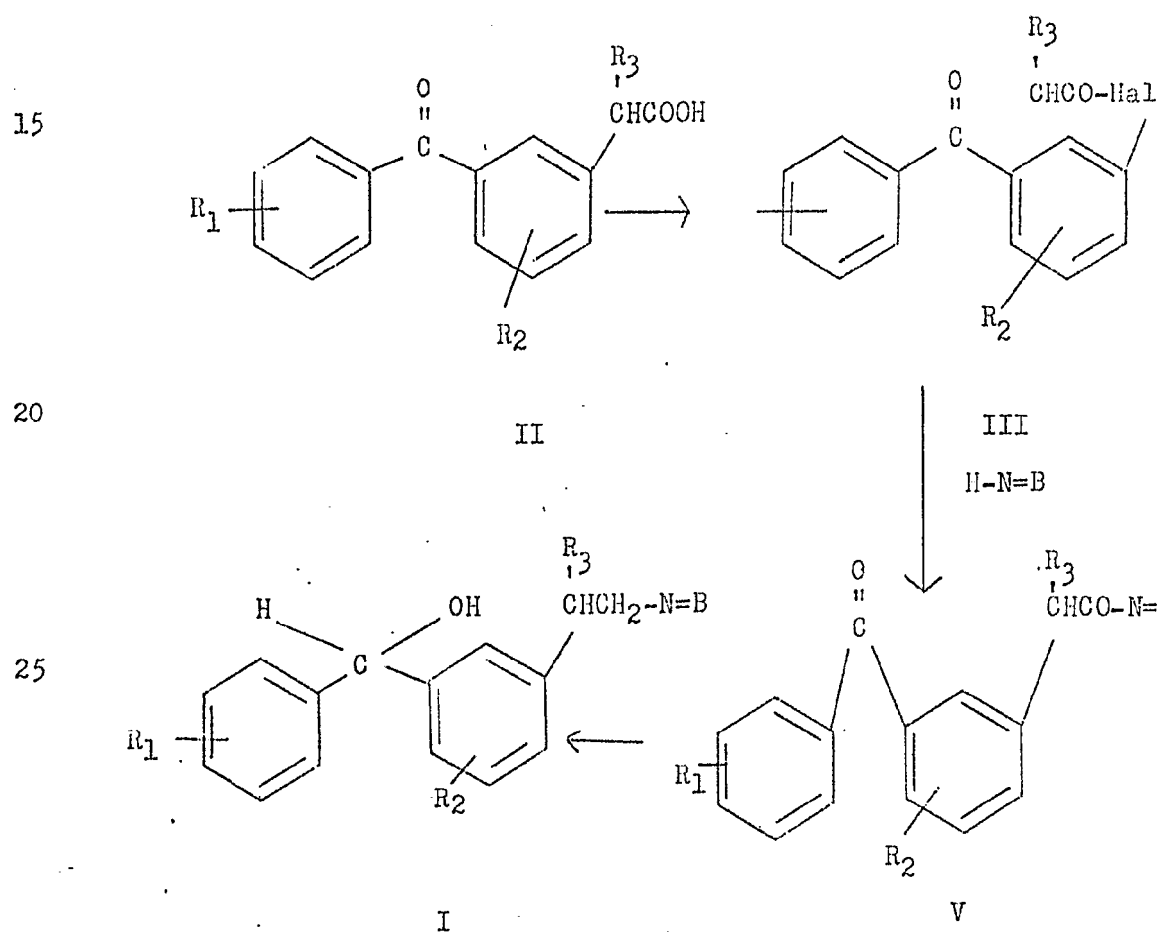


en la que el grupo >C=X representa >C=O y R_3
 representa alquilo inferior o cuando el grupo >C=X
 15 representa >CHNH_2 y R_3 representa hidrógeno.

Como se utilizan en la presente, los tér-
 minos alquilo inferior y alcoxi inferior significan ra-
 dicales saturados, monovalentes, alifáticos, que inclu-
 yen radicales de cadena ramificada, que tienen de 1 a 4
 20 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo,
 isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, metoxi, etoxi,
 propoxi, isopropoxi, butoxi, secbutoxi e isobutoxi.

Los compuestos de la fórmula I en los que
 25 el grupo >C=X representa $\text{>C(R}_3\text{)}$ en la que R_3

es hidrógeno, se preparan por la reacción de un haluro de
 3- $\left[R_1 \text{-(fenil)-CO} \right]$ -fenilalcanoilo inferior de la fórmula
 III (preparado por la reacción del ácido correspondiente
 de la fórmula II con un haluro de tionilo) con una amina
 5 apropiada de la fórmula IV? $H-N=B$, y la reducción de la
 3- $\left[R_1 \text{-(fenil-CO} \right]$ -fenilalcanoilamina inferior resultante
 de la fórmula V con un reactivo efectivo para reducir
 las amidas a aminas, por ejemplo un hidruro de aluminio
 y metal alcalino, un hidruro de trialquilaluminio o un
 10 hidruro de dialquilaluminio. El método se representa por
 medio de la siguiente secuencia de reacción



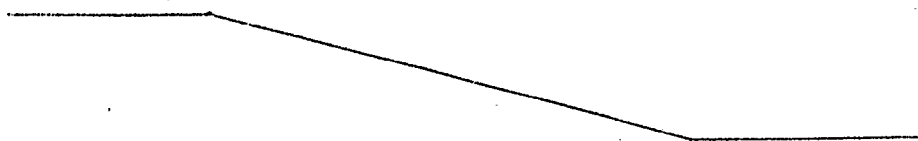
en las que R_1 , R_2 , R_3 y $N=B$ tienen los significados que se les dan anteriormente, y Hal representa halógeno. La preparación del haluro de ácido se lleva a cabo ya sea con un solvente o sin un solvente calentando el ácido con un exceso molar de haluro de tionilo. La conversión del haluro a la amida de la fórmula V se efectúa reaccionando el haluro con la amina en la presencia de un aceptor de ácido, por ejemplo un carbonato o un bicarbonato de metal alcalino, una trialkilamina inferior o un exceso de la amina $H-N=B$. La reacción de preferencia se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte, por ejemplo dicloruro de metileno, benceno, tolueno o xileno. La reducción de la amida con un hidruro de aluminio y de metal alcalino se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte, por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, o éter dibutílico.

Como se indicó por medio de la reacción anterior, la reacción de las 3- $\left[R_1-(\text{fenil})-\text{CO} \right]$ -fenilalcanilaminas inferiores de la fórmula V también efectúa la reducción del grupo carbonilo y del radical $R_1-(\text{fenil})-\text{CO}$ al grupo carbinol >CHOH . Esta reducción puede evitarse si se desea, protegiendo el grupo carbonilo del radical $R_1-(\text{fenil})-\text{CO}$ con un grupo cetal, por ejemplo el grupo etilenglicolcetal. Los cetales se preparan por la

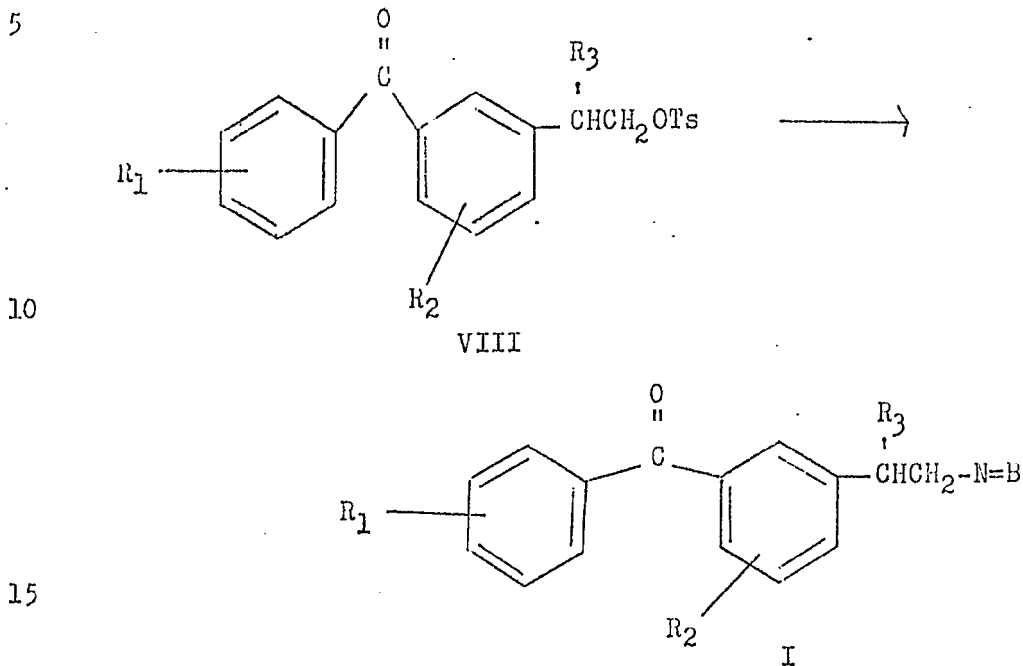
5 reacción del compuesto de carbonilo con un alcohol en la presencia de un catalizador ácido bajo condiciones de deshidratación. El grupo cetal puede después removerse por hidrólisis en una etapa posterior después de la reducción de la función amida.

10 Alternativamente, cuando el grupo carbonilo se reduce al grupo carbinol, los carbinoles pueden ser reoxidados a las cetonas si es que se desean los compuestos en los que >C=X es un grupo carbonilo. Los agentes oxidantes preferidos para esta finalidad son el ácido crómico o el ácido nítrico/ácido perclórico, y se prefiere llevar a cabo la reacción en un solvente orgánico inerte, por ejemplo benceno cuando el ácido es el oxidante y en 1,2-dimetoxietano cuando el oxidante está compuesto de ácido nítrico/ácido perclórico.

15 Otro método para preparar los compuestos de la fórmula I en los que >C=X es un grupo carbonilo y R_2 es hidroxilo o alcoxi inferior en la posición 4-, comprende acilar una fenilalquilamina inferior de la fórmula VI con un haluro de ácido benzoico de la fórmula VII, R_1- (fenil)-CO-Hal, bajo condiciones de Friedel-Crafts, como queda representado por medio de la reacción:



den prepararse por la reacción de un p-toluensulfonato de 3-benzoilfenialquilo inferior que tiene la fórmula VIII con una amina, H-N=B, en la presencia de un aceptor de ácido, de acuerdo con la reacción:

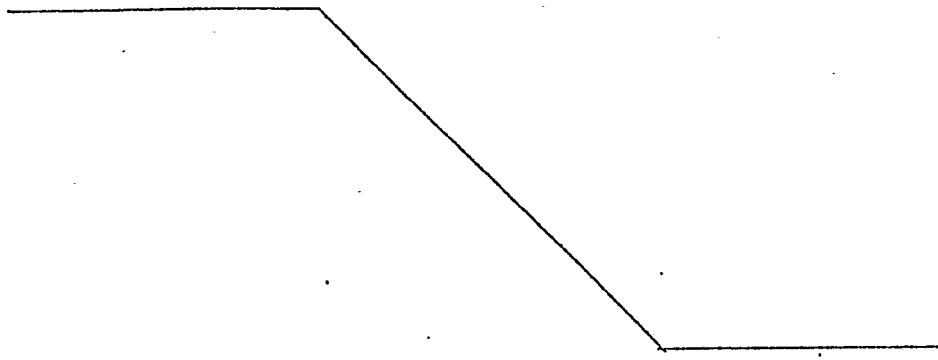


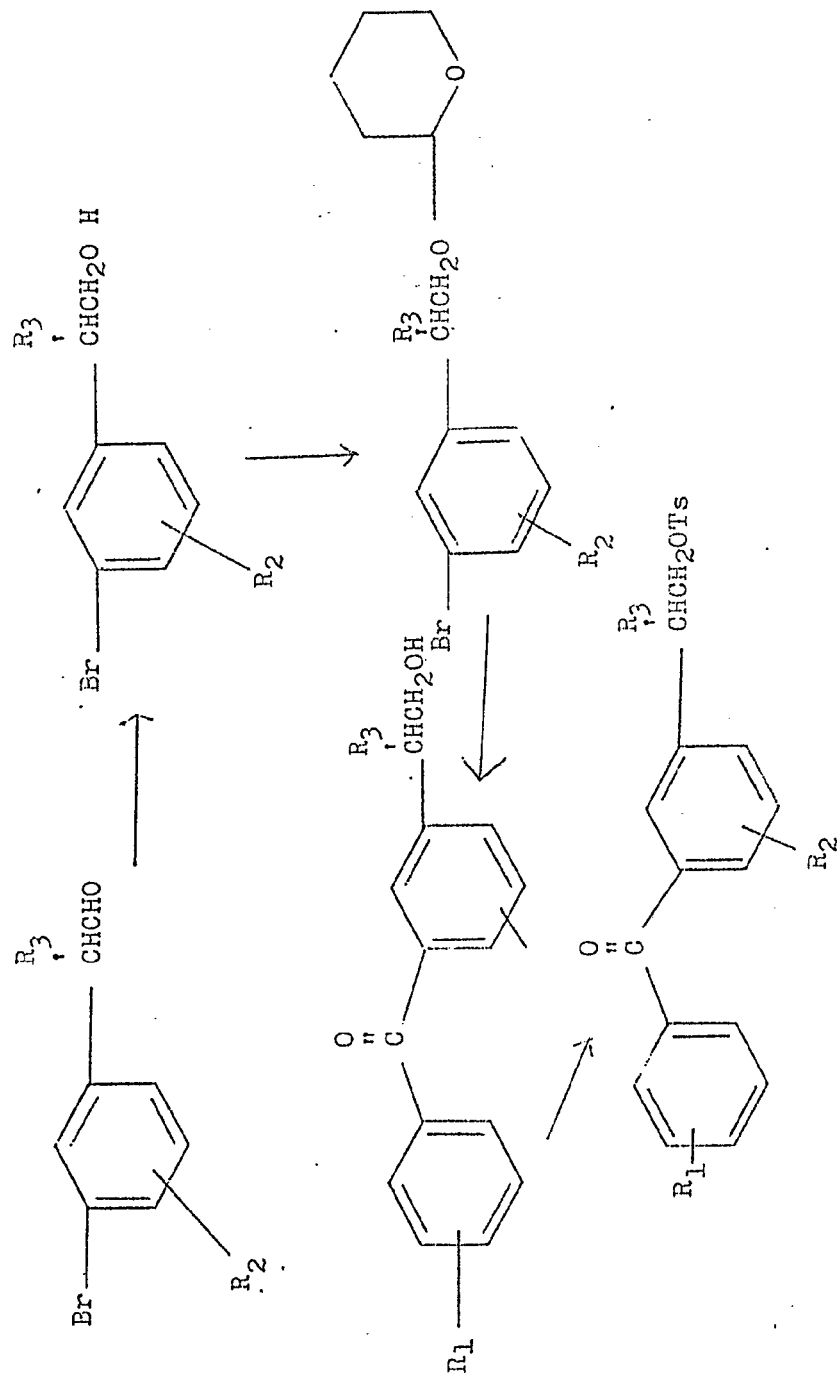
20

25

en la que R_1 , R_2 , R_3 y $N=B$ tienen los significados que se les dan anteriormente, y Ts representa el grupo p-toluensulfonilo. La reacción de preferencia se lleva a cabo calentando los reactivos en un solvente orgánico inerte, por ejemplo dimetilformamida o un alcohol inferior. Los aceptores ácidos apropiados son carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino o un exceso de la amina H-N=B.

Los tosilatos de la fórmula VIII a su vez,
se preparan por medio de una secuencia de reacción que
involucra la reducción, con un borohidruro de metal al
calino, de un 3-bromofenilalcanaldehído inferior al co-
5 correspondiente 3-bromofenilalcanol inferior; la reacción
de este último con dihidropirano en la ausencia de solven-
te y, en la presencia de unas cuantas gotas de ácido clorhídrico
concentrado para preparar el correspondiente éter
3-bromofenilalcantetrahidropiranílico inferior; la reac-
10 ción de este último con butillitio por medio de un
R₁-fenil)-nitrilo apropiado y la hidrólisis del grupo
de éter tetrahidropiranílico; y la reacción del 3-ben-
zoilfenilalcanol inferior con cloruro de p-toluensulfóni-
15 lo en la presencia de piridina. El método se representa
por medio de la siguiente secuencia de reacciones:





VIII

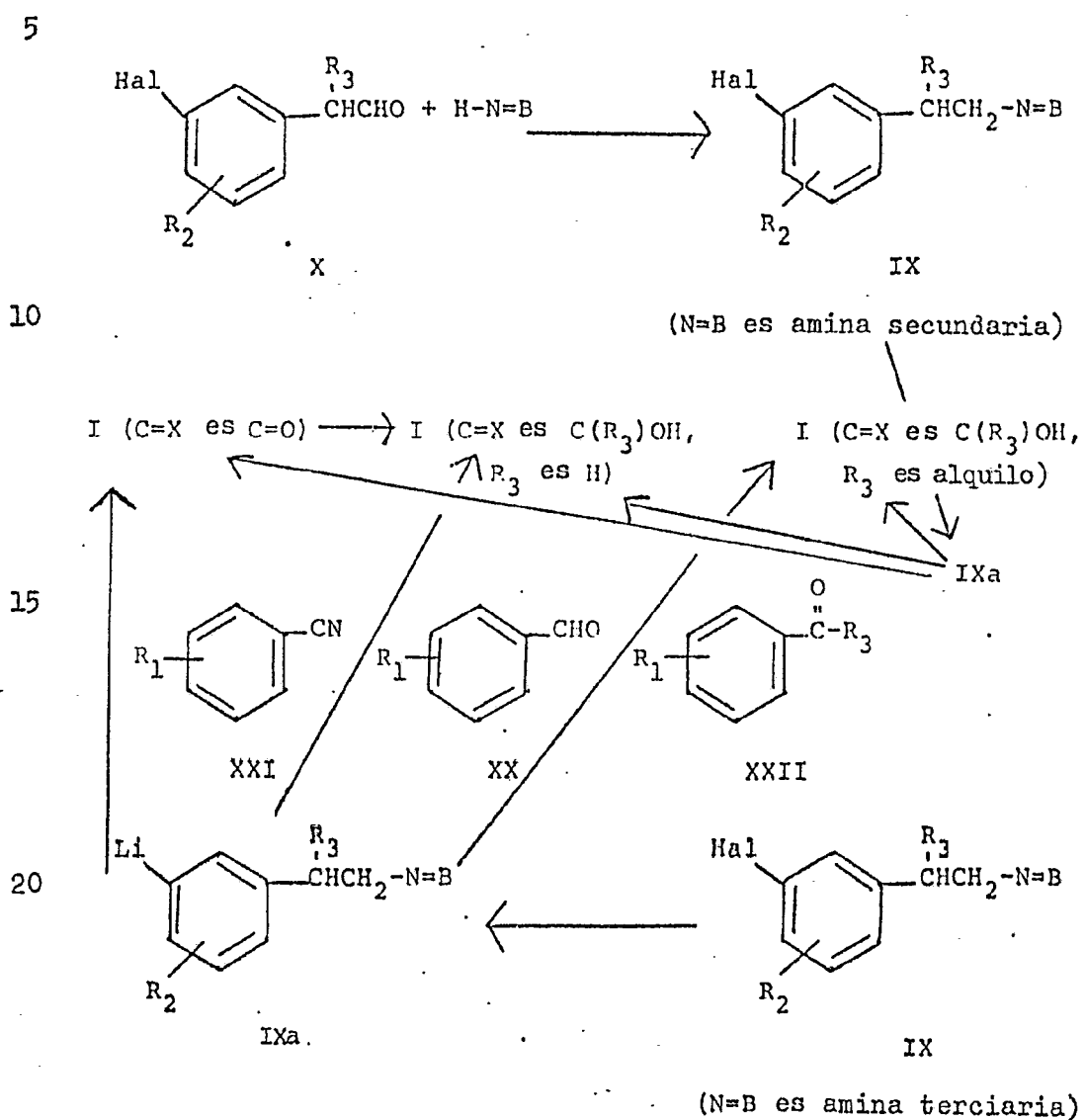
en las que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados que se les dan anteriormente y Ts representa el grupo p-toluensulfo-
nilo.

5 Los compuestos de la fórmula I en los que el grupo >C=X representa $\text{>C}(R_3)\text{OH}$ en la que R_3 es hidrógeno o alquilo inferior, se preparan reaccionando una 3-halofenilalquilamina inferior de la fórmula IX con un alquillitio inferior en un solvente aprótico orgánico, por ejemplo éter dietílico, y reaccionando el arillitio resultante de la fórmula IXa, directamente ya sea con un R_1 -(fe-
10 nil)-carboxialdehído de la fórmula XX (para preparar los compuestos en los que R_3 es hidrógeno con producción opcional de compuestos en donde >C=X es >C=O , como se describe más adelante) ó un R_1 -(fenil)-carbonitrilo de la
15 fórmula XXI (para preparar los compuestos en los que >C=X es >C=O , siendo preparados los compuestos en los que >C=X es C(H)OH a partir de los anteriores por reducción con un hidruro de aluminio y metal alcalino como se ha descrito anteriormente), o bien una R_1 -(fenil)-alquil
20 cetona inferior de la fórmula XXII (para preparar los compuestos en los que R_3 es alquilo inferior), durante el curso de la reacción el arillitio con un aldehído, y por razones que no se entienden de manera completa, parte del producto de carbinol (C=X es CHOH) se oxida a la cetona, y en
25 dichos casos es necesario reducir el producto crudo con un

borohidruro de metal alcalino como se describe posteriormente en la presente.

Las 3-halofenilalquilaminas inferiores de la fórmula IX, a su vez, se preparan por uno de los dos métodos dependiendo de la identidad del grupo N=B en el producto final. Los compuestos de la fórmula IX en los que N=B es un grupo amino secundario se preparan por la reacción de la amina primaria correspondiente con un 3-halofenilalcanal inferior de la fórmula X, seguido por la reducción de la base de Schiff resultante con un borohidruro de metal alcalino. Los compuestos de la fórmula IX en los que N=B es un grupo amino terciario, se preparan por la reacción de un 3-halofenilalcanal inferior de la fórmula X con una amina secundaria, la conversión de la 3-halofenilvinilamina resultante de la fórmula XI a la sal de imino que tiene la fórmula XII por medio de la reacción de la primera con un ácido mineral, y la reducción de la sal de imino con un borohidruro de metal alcalino. La condensación del aldehído con una amina en el último de los procedimientos de preferencia se lleva a cabo en un solvente inmiscible en agua, por ejemplo benceno, tolueno o xileno, a la temperatura de reflujo del mismo bajo un separador de agua que se utiliza para recoger el agua a medida que es producida en la reacción. La reducción de la sal de iminio con un borohidruro de metal alcalino se lleva a cabo en

un solvente orgánico inerte, por ejemplo un alcohol inferior o dimetilformamida (DMF). El método total queda representado por medio de la siguiente secuencia de reacción:



en la que R_1 , R_2 , R_3 , $N=B$ y Hal tienen los significados que se les dan anteriormente, y X^{\ominus} representa un anión de un ácido mineral.

Los métodos descritos anteriormente se utilizan para preparar los compuestos de la fórmula I en los

5 que >C=X es o bien un grupo carbonilo, >C=O , o bien un grupo carbinol, $\text{>C(R}_3\text{)OH}$, en la que R_3 es o bien hidrógeno o bien alquilo inferior. Los compuestos de la fórmula I en los que el grupo >C=X tiene el

10 otro significado que se le da, se preparan por medio de simples transformaciones químicas involucrando los grupos carbonilo o carbinol. De esta manera, los compuestos en

15 los que el grupo >C=X representa $\text{>C(R}_3\text{)H}$, en la que R_3 o bien es hidrógeno o bien es alquilo inferior, se preparan por la reducción catalítica con hidrógeno del correspondiente carbinol, $\text{>C(R}_3\text{)OH}$, en la presencia de ácido perclórico. Un catalizador preferido es

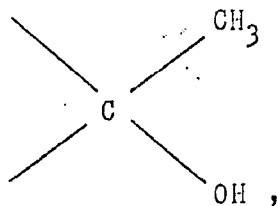
20 paladio sobre carbón, y se prefiere llevar a cabo la reacción en ácido acético glacial como solvente. La reducción se lleva a cabo a una presión en la gama comprendida entre 2.812 y 7.030 kilogramos por centímetro cuadrado.

Los compuestos de la fórmula I en los que

25 >C=X es el grupo >C=CH_2 se preparan por deshi

dratación de los metilcarbinoles, en los que >C=X es el grupo

5



10 con ácido sulfúrico concentrado. La reacción se lleva a cabo refluendo una solución del carbinol y del ácido sulfúrico en un solvente de alcanol inferior.

Los compuestos de la fórmula en los que

15 >C=X es el grupo >C=NOH se preparan a partir de las cetonas correspondientes (>C=X es

>C=O) calentando estas últimas con hidroxilamina en un solvente orgánico inerte, por ejemplo un alcanol inferior.

Los compuestos de la fórmula I en los que

20 >C=X es el grupo CHNH_2 se preparan reduciendo las oximas correspondientes (>C=X es >C=NOH) con

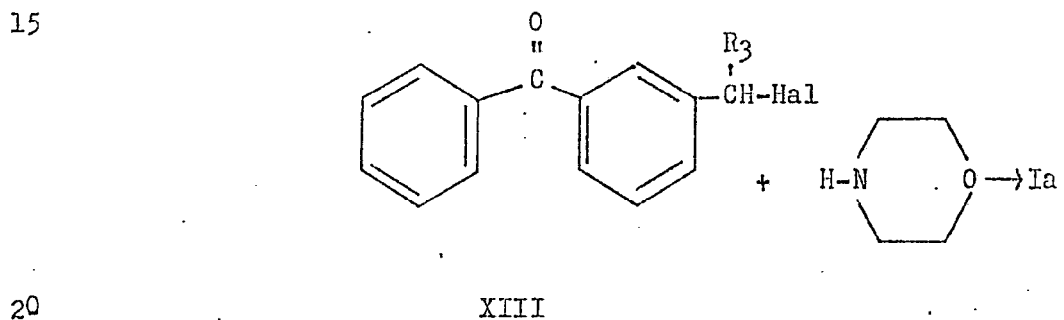
sodio en un alcanol inferior. Los compuestos de la fórmula I en los que >C=X es >C=NOH , de su uti-

25 lidad como compuestos farmacéuticamente activos como se

describe posteriormente, de esta manera también son
 útiles como intermediarios para la preparación de
 los compuestos en los que >C=X es $\text{>CHN}(\text{H})_2$.

Los compuestos de la fórmula I en los que
 5 >C=X representa $\text{>CHN}(\text{CH}_3)_2$ se preparan a
 partir de las correspondientes aminas primarias por
 medio del tratamiento de estas últimas con formaldehí
 do en la presencia de ácido fórmico.

10 Los compuestos de la fórmula Ia >C=X
 representa >C=O se preparan por la reacción de
 un haluro de 3-(fenil-CO)-fenil- CHR_3 de la fórmula
 XIII con morfolina de acuerdo con la reacción:



en la que R_3 y Hal tienen los significados que se les
 dan anteriormente. La reacción se lleva a cabo reac-
 cionando una solución del haluro con un exceso molar
 25 de morfolina a la temperatura ambiente en un solvente

orgánico, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol o DMF. Un solvente preferido es la dimetilformamida.

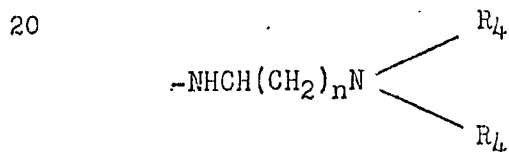
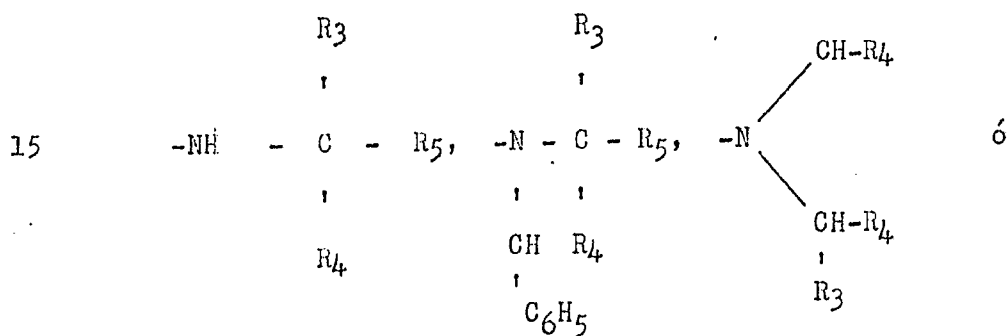
Los compuestos de la fórmula Ia en los que el grupo >C=X representa >CHNH_2 se preparan

5 a partir de los compuestos correspondientes en los que

>C=X representa >C=O por medio de la con-

versión de estos últimos a oxima y la reducción de esta última a la amina, como se describe anteriormen-
 10 te.

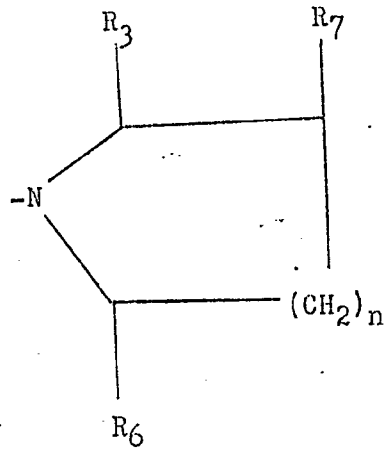
Las aminas de la fórmula IV en las que -N=B es el grupo:



son compuestos conocidos.

25 Las aminas en las que -N=B es el grupo

5



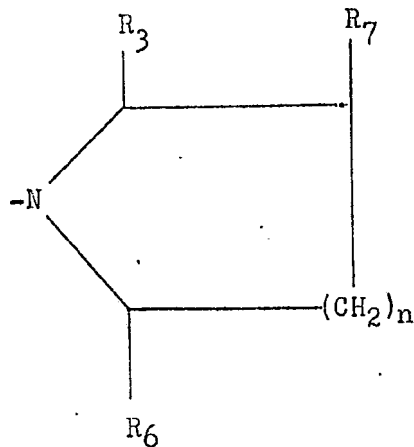
10

en la que n es 2, también son conocidos, y generalmente han sido descritas en la Patente de los Estados Unidos número 3.238.215. Como se describe en dicha patente, se preparan por medio de la reducción catalítica sobre óxido de platino de las piridinas apropiadas R₃, R₆ ó R₇ substituidas, que son comercialmente obtenibles.

15

Las aminas en las que N=B es el grupo:

20

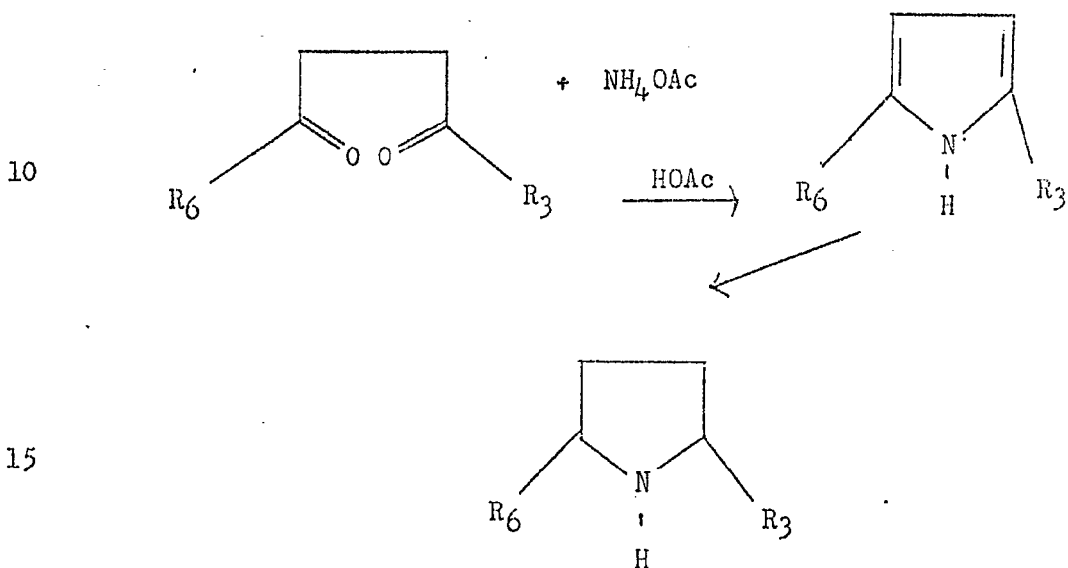


25

en la que n es el entero 1 y R₇ es hidrógeno se prepara-

ran refluendo una mezcla de un alcandión apropiado,
acetato de amonio y ácido acético glacial, y la re-
ducción catalítica sobre óxido de platino del 2-R₃-5-R₆
pirrol resultante de acuerdo con la secuencia de reac-
ción siguiente

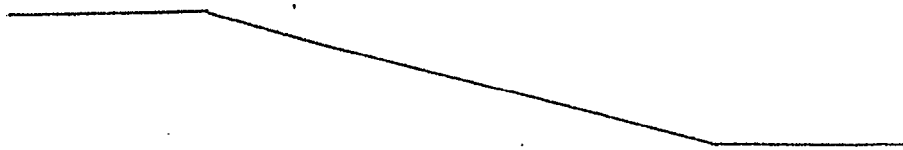
5



en las que R₃ y R₆ tienen los significados que se les
dan anteriormente.

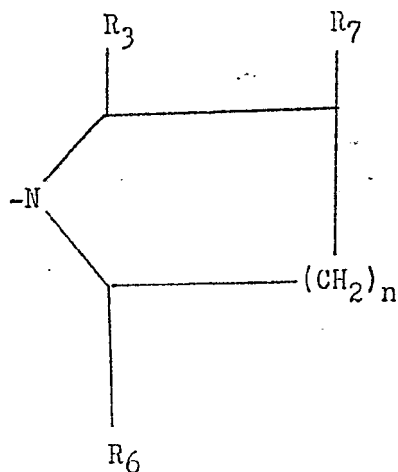
20

Alternativamente, las aminas en las que -N=B
es el grupo:



26-1-76

5

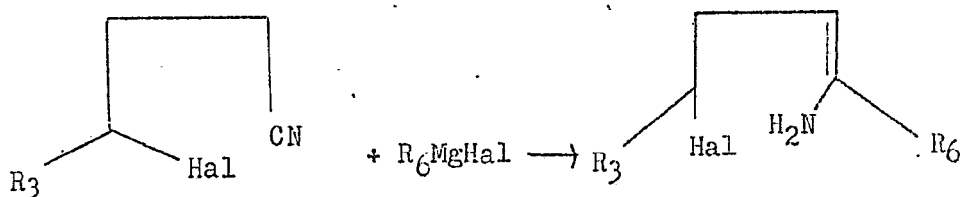


10

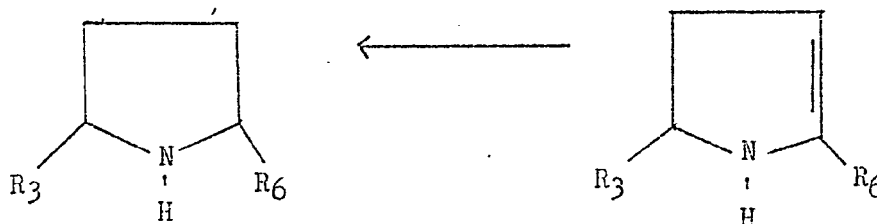
en la que n es 1 y R_7 es hidrógeno, se preparan por la
 reacción de un reactivo de Grignard, R_6MgHal , con un
 4- R_3 -4-halobutironitrilo, $R_3-CH-(Hal)-(CH_2)_2-CN$; la
 ciclización directa del 1-amino-1- R_6 -4- R_3 -4-halobuteno;
 y la reducción catalítica del 2- R_6 -5- R_3 -4,5-dihidropirrol
 resultante, como se indica por medio de la siguiente se-
 cuencia de reacción:

15

20



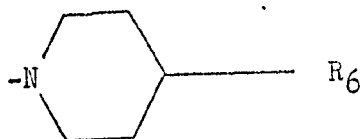
25



en la que R_3 , R_6 y Hal tienen los significados que se les dan anteriormente.

Las aminas en las que $-N=B$ es el grupo:

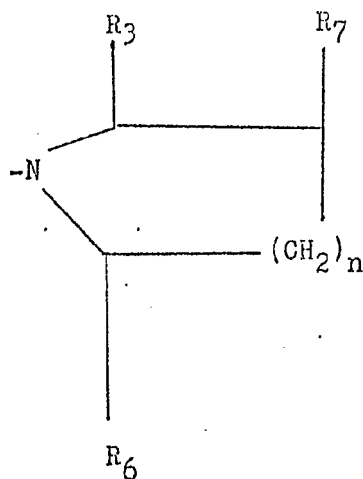
5



10

ventajosamente se preparan, al igual que las aminas en las que $-N=B$ es el grupo

15

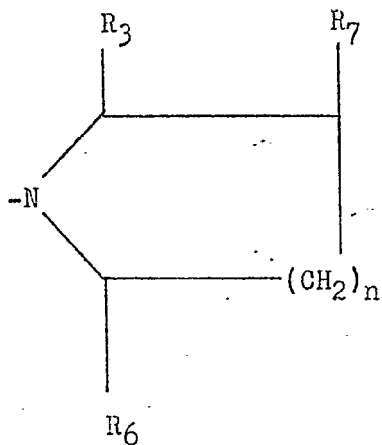


20

en la que n es 2, por la reducción catalítica sobre óxido de platino de la 4- R_6 -pirridina correspondiente.

Las aminas en las que $-N=B$ es el grupo:

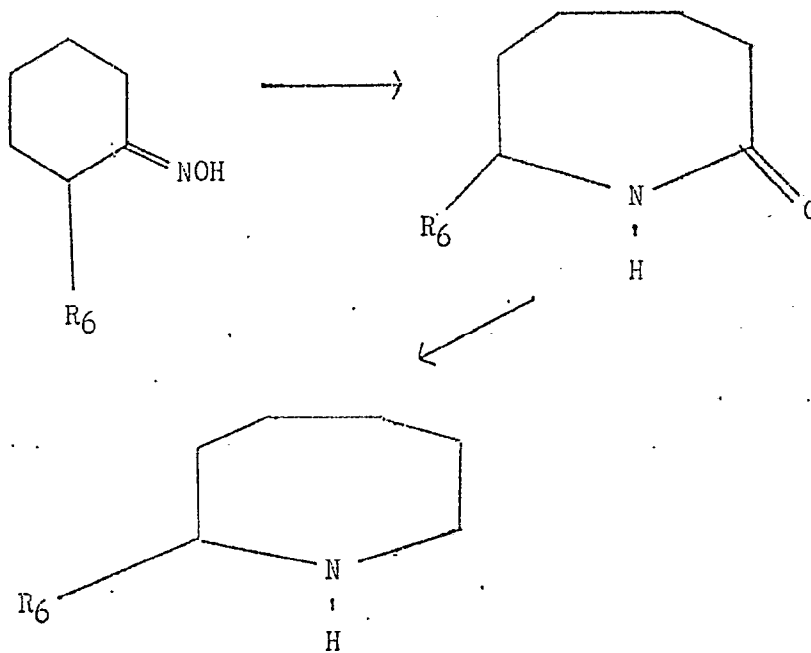
5



10

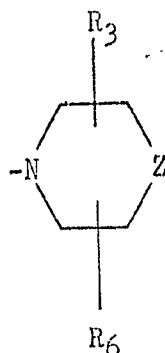
en la que R_3 y R_7 son hidrógeno, n es el entero 3, y R_6 tiene el significado que se le da anteriormente, se preparan por medio de la redistribución de Beckmann de una oxima de ciclohexanona R_6 substituida apropiada y la reducción, con hidruro de aluminio y litio, de la lactama resultante de acuerdo con la reacción:

15

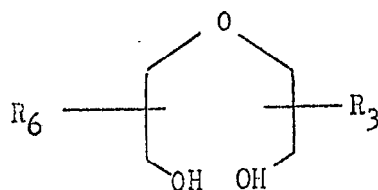


25

Las aminas de la fórmula VI en las que -N=B es el grupo:



en la que z es 0, se preparan de acuerdo con el método descrito en la Patente Británica número 835.717, que comprende hacer pasar una mezcla vaporizada de un éter glicólico que tiene la fórmula:

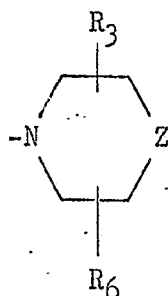


20

junto con amoníaco e hidrógeno sobre un catalizador de hidrogenación/deshidrogenación basado en o bien níquel o cobalto, a una temperatura comprendida entre 150 y 250°C. Un catalizador preferido es el níquel o tierra de kieselguhr.

25

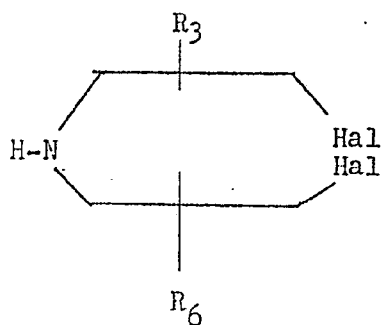
Las aminas de la fórmula IV en las que -N=B es el grupo:



5

en la que Z es S, de preferencia se preparan por medio de los métodos que describe Idson y colaboradores, en J. Am. Chem. Soc. 76, 2902 (1954) que implica o bien la reacción de sulfuro de sodio con una bis-2-haloetilamina apropiada:

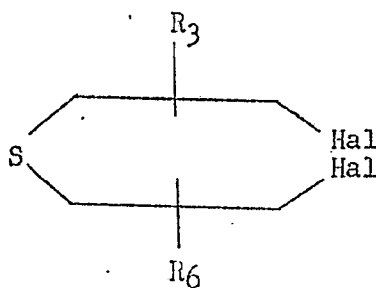
10



15

o bien la reacción de amoniaco con un bis-2-haloetilsulfuro apropiado:

20



25

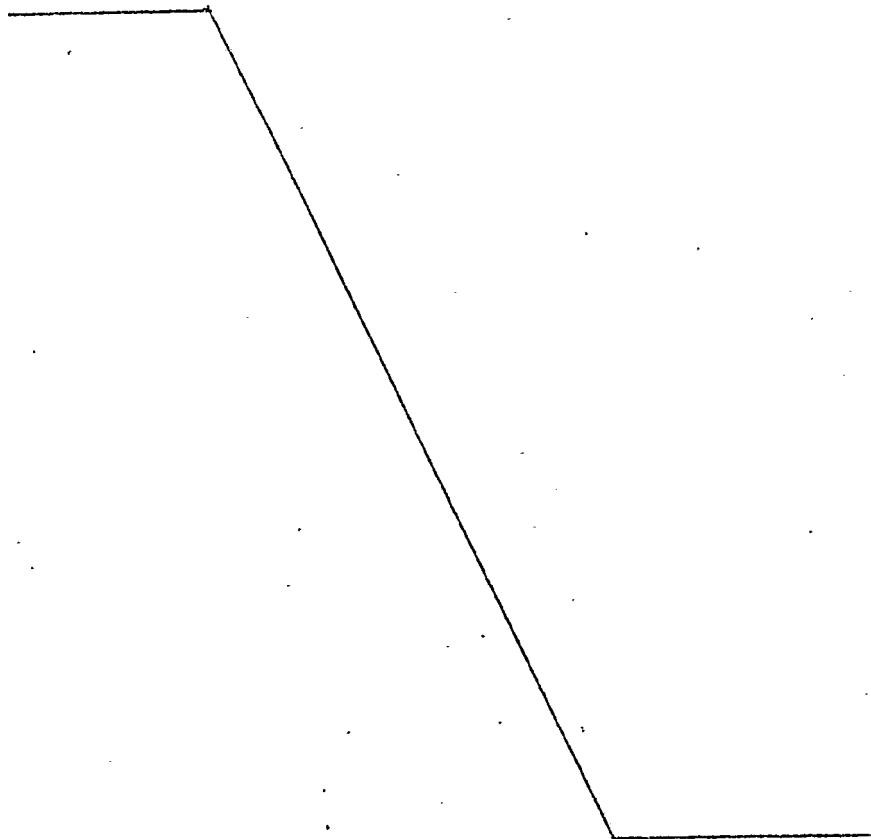
26-1-76

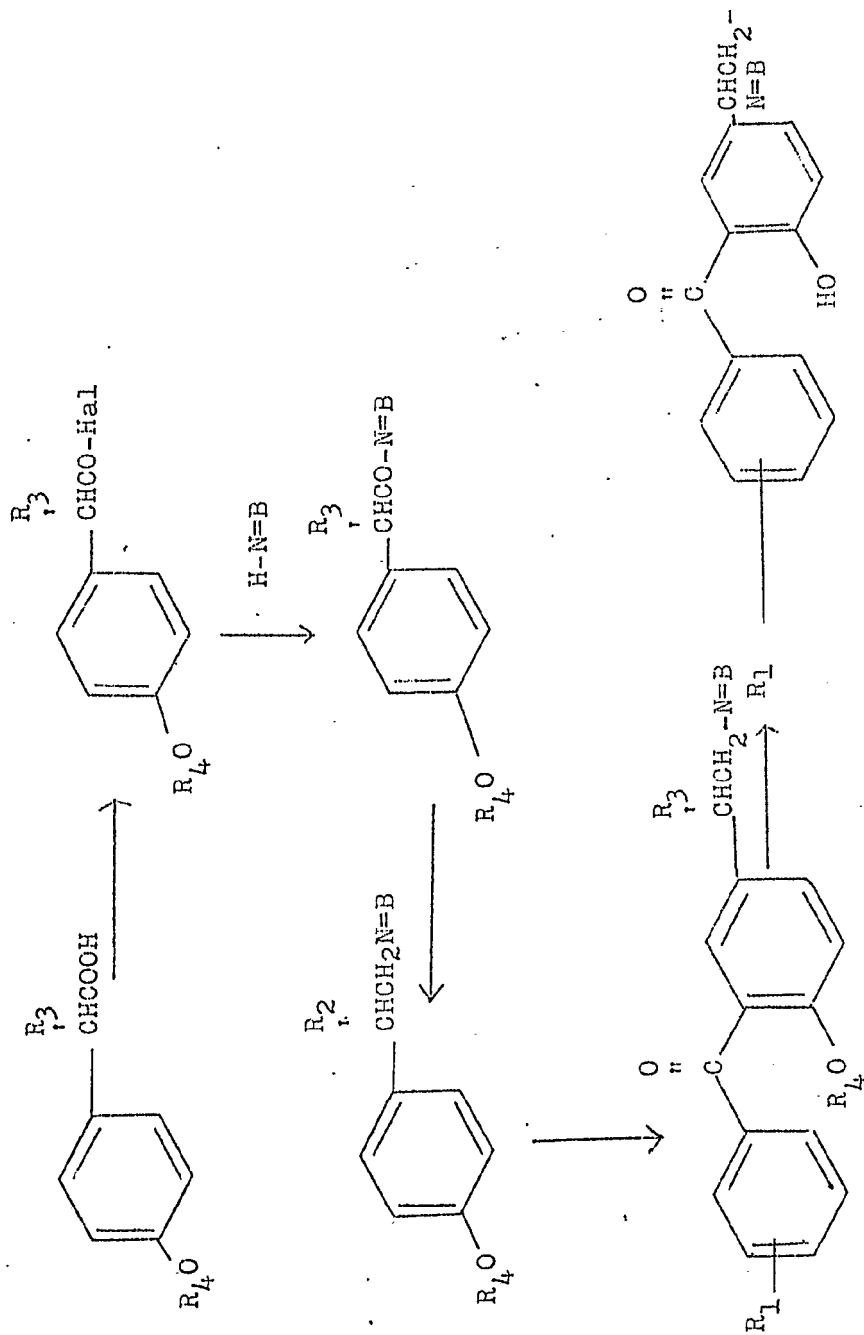
en la que R_3 y R_6 tienen los significados que se les dan anteriormente, y Hal representa halógeno.

5 Los ácidos 3- $\left[R_1 \text{-(fenil)-CO} \right]$ -fenilalcanoicos inferiores de la fórmula II en los que R_2 es hidrógeno o alquilo inferior, generalmente son compuestos conocidos que se preparan por medio de los métodos descritos en la Patente Británica número 1.164.585. Aun cuando los com-
10 puestos de la fórmula II en los que R_2 es hidroxil también pueden ser preparados por medio de los métodos utilizados para preparar los compuestos en los que R_2 es hidrógeno o alquilo inferior y los compuestos de la fórmula II prepara-
15 dos de esta manera se convierten, como se describe anteriormente, a los productos finales de la fórmula I, se prefiere preparar los compuestos de la fórmula I en los que R_2 es hidroxil a partir del ácido 4-alcoxifenil infe-
20 rior-alcanoico inferior por medio de la conversión de este último al correspondiente haluro de ácido; la conversión de este último a la correspondiente 4-alcoxifenil infe-
25 rior-alcanoilamina inferior correspondiente por la reacción del haluro de ácido con una amina de la fórmula $H-N=B$, y la reducción de la amida resultante con un reactivo efectivo para reducir las amidas a aminas, por ejemplo un hidruro de aluminio de metal alcalino; la reacción de la amina resultante con un haluro de ácido, R_1 -(fenil)-CO-Hal, utilizando condiciones de Friedel-

-Crafts; y finalmente la disasociación del grupo alcoxi inferior al grupo hidroxilo, utilizando métodos bien conocidos tales como el calentamiento con ácido bromhídrico. El método es representado por medio de la siguiente secuencia de reacción:

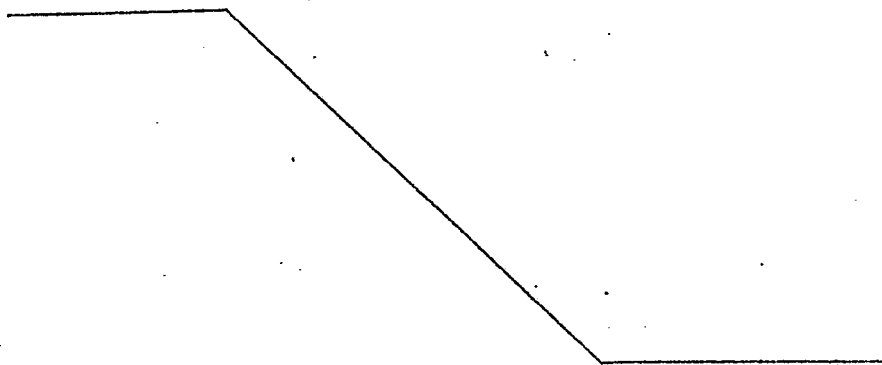
5





5 en las que R_1 , R_3 , R_4 , $N=B$ y Hal tienen los significados que se les dan anteriormente. Las condiciones de reacción para las 4 primeras reacciones en esta secuencia de reacción han sido descritas anteriormente, y la disociación del éter con ácido bromhídrico es una reacción convencional bien conocida a las personas dedicadas a la química orgánica.

10 Los 3-halofenil-alcanales inferiores de la fórmula X se preparan a través de la condensación del éster glicídico de Darzens por medio de la reacción de una 3-halo-alcanofenona inferior con un haloacetato de alquilo inferior en la presencia de un alcóxido de metal alcalino y la saponificación y descarboxilación del éster glicídico resultante. El método queda representado por medio de la siguiente secuencia de
15 reacción:



Los compuestos novedosos de la presente invención son los compuestos de las fórmulas I y Ia y las sales de adición de ácido de los mismos. Los compuestos de las fórmulas I y Ia en su forma de base libre se convierten a la forma de la sal de adición de ácido por medio de la interacción de la base con un ácido. De manera similar, la base libre puede ser regenerada a partir de la forma de la sal de adición de ácido de manera convencional, es decir, tratando la sal con bases frías, débiles acuosas, por ejemplo carbonatos de metal alcalino y bicarbonatos de metal alcalino. Las bases regeneradas de esta manera también pueden ser interaccionada con el mismo ácido o con un ácido diferente para dar nuevamente la misma sal de adición de ácido o una sal de adición de ácido diferente. De esta manera, las bases novedosas y la totalidad de sus sales de adición de ácido son interconvertibles fácilmente.

Se apreciará de esta manera que las fórmulas I y Ia no sólo representan la configuración estructural de las bases de las fórmulas I y Ia, sino que también son representativas de las entidades estructurales que son comunes a todos los compuestos de las fórmulas I y Ia, ya sea en la forma de la base libre o en la forma de las sales de adición de ácido de la base. Se ha encontrado que en virtud de éstas entidades estructurales comunes, las bases y sus sales de adición de ácido tienen

actividad farmacológica inherente de un tipo como el que se describirá de manera más completa posteriormente en la presente. Esta actividad farmacológica inherente también puede ser aprovechada en forma útil para fines farmacéuticos empleando las propias bases libre o las sales de adición de ácido formadas a partir de los ácidos farmacéuticamente aceptables, es decir ácido cuyos aniones son inocuos al organismo animal en dosis efectivas de las sales de tal manera que las propiedades benéficas inherentes en la entidad estructural común representada por las bases libres no sea desvirtuada por los efectos laterales adscribibles a los aniones.

Al utilizar esta actividad farmacológicas de las sales de la invención, se prefiere, como es natural, utilizar sales farmacéuticamente aceptables. Aun cuando la insolubilidad en el agua, la alta toxicidad, o la falta de carácter cristalino puede hacer que ciertas especies particulares de sales sean inapropiadas o menos deseables para utilizarse como tales en una aplicación farmacéutica determinada, las sales insolubles en agua o tóxicas pueden ser convertidas a las bases correspondientes farmacéuticamente aceptables por la descomposición de la sal con una base acuosa como se explica anteriormente, o alternativamente, pueden ser convertidas a cualquier sal de adición de ácido

farmacéuticamente aceptable deseada por medio de reacciones de doble descomposición que implican el anión, por ejemplo por medio de procedimientos de intercambio iónico

5

Adicionalmente, aparte de su utilidad en las aplicaciones farmacéuticas, las sales son útiles para caracterizar o identificar derivados de las bases libres o para procedimientos de aislamiento o purificación. Al igual que la totalidad de las sales de adición de ácido, dichos derivados de sal de caracterización o purificación, si se desea, puede ser utilizado para regenerar las bases libres farmacéuticamente aceptables por medio de la reacción de las sales con la base acuosa, o alternativamente pueden ser convertidas a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, por medio de procedimientos de intercambio iónico.

10

15

20

Se apreciará de lo anterior que todas las sales de adición de ácido de las nuevas bases son compuestos útiles y valiosos, independientemente de las consideraciones de solubilidad, toxicidad, forma física y similares, y de conformidad dentro de lo previsto en la presente invención.

25

La característica novedosa de los compuestos de la invención, por lo tanto, reside en el concepto de las formas de bases catiónicas de las nuevas $N-\{3-\int R_1-$

-(fenil)-C(=X) / fenilalquil inferior } aminas y no en cualquier radical ácido en particular o anión ácido asociado con las formas de las sales de los compuestos; en vez de ellos, los radicales ácidos o aniones que pueden ser asociados con las formas de sal no son en sí mismos novedosos y críticos y por lo tanto pueden ser cualquier anión ácido o sustancia similar al ácido capaz de formar sales con las bases. De hecho, en soluciones acuosas, la forma de la base o la forma de la sal de adición de ácido soluble en agua de los compuestos de la invención tienen ambas un catión protonado o un ión de amonio comunes.

De esta manera, las sales de adición de ácido apropiadas son aquellas derivadas de ácidos diversos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido isobutírico, ácido alfa-mercaptopropiónico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido succinámico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido benzoico, ácido 4-metoxibenzoico, ácido ftálico, ácido antranílico, ácido 1-naftalencarboxílico, ácido cinámico, ácido ciclohexancarboxílico, ácido mandélico, ácido trópico, ácido crotónico, ácido acetilendicarboxílico, ácido sórbico, ácido 2-furancarboxílico, ácido cólico, ácido pirencarboxílico, ácido 2-piridencarboxílico, ácido 3-indolacético, ácido quínico, ácido sulfámico, ácido metansulfónico, ácido isetiónico, ácido bencensulfónico.

co, ácido p-toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido butilarsónico, ácido dietilfosfónico, ácido p-aminofenilarsínico, ácido fenilestíbnico, ácido de fenilfosfino, ácido metilfosfínico, ácido fenilfosfínico, ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cianhídrico, ácido fosfotúngstico, ácido molíbdico, ácido fosfomolíbdico, ácido pirosofórico, ácido arsénico, ácido pícrico, ácido picrolónico, ácido barbitúrico, trifluoruro de boro, y similares.

Las sales de adición de ácido se preparan por la reacción de la base libre y un ácido en un solvente orgánico y aislando la sal directamente o por concentración de la solución.

Debido a la presencia de cuando menos uno y hasta 4 centros asimétricos en los compuestos de la invención, es decir, el átomo de carbono adyacente al anillo de fenilo al que está ligado el grupo R_3 y los diferentes centros asimétricos en el grupo $-N=B$ a los que están ligados los grupos R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 , los compuestos de la invención pueden existir en formas esteroquímicas isoméricas las que se consideran en su totalidad dentro de lo previsto y del alcance de la invención. Si se desea, el aislamiento o la producción de una forma estereoquímica particular puede lograrse por medio de la aplicación de princi-

pios generales conocidos en el arte.

5 En los procedimientos de prueba farmacológicos
estándars, se ha encontrado que los compuestos de las
fórmulas I y Ia tienen actividad antiinflamatoria y son
útiles como agentes antiinflamatorios. También se ha
10 encontrado que ciertos compuestos de la fórmula I tienen
actividad antiviral y por lo tanto son útiles como agen-
tes antivirales. La actividad antiinflamatoria se deter-
minó utilizando (1) la prueba de la inhibición del edema
de la pata inducida por carrageenina esencialmente como
lo describe Van Arman y colaboradores, en J. Pharmacol.
Exptl. Therap. 150, 328 (1965) de acuerdo como la modifi-
caron Winter y colaboradores, Proc. Soc. Exp. Biol. y
15 Med. 111, 544 (1962), y (2) una modificación de la inhi-
bición de la prueba de artritis inducida por adyuvante
descrita por Pierson, J. Chronic Diseases 16, 863 (1963)
y Glenn y colaboradores, Am. J. Vet. Res. 26, 1180 (1965).

20 La actividad antiviral in vitro de los com-
puestos contra los virus herpes simplex de los tipos 1 y
2, se demostró por la adición de los compuestos a culti-
vos de tejido infectados con virus de herpes. Se infec-
taron monocapas de cultivos en los tejidos (BSC, recu-
brimiento de la celda, tejido del mono) con cién TCID₅₀
(Dosificación₅₀ de Infecciones de Cultivo de Tejido) de
25 los virus infecciosos. Después de una hora de absorción

de virus, se añadieron a las monocapas un medio para mantenerlos frescos, que contenía diferentes concentraciones de los compuestos de prueba. Los cultivos se incubaron después a una temperatura comprendida entre 36° y 37°C., y después de 48 y 72 horas, se examinaron microscópicamente los cultivos. En los tubos de control infectados así como en los que contenían los compuestos inactivos, el crecimiento viral quedó indicado por la producción de los efectos citopáticos característicos con la destrucción de las celdas. En la presencia de un compuesto activo, las celdas crecieron normalmente en forma similar a las de control en el cultivo del tejido. Simultáneamente con la evaluación antiviral, se evaluó la toxicidad de cada uno de los compuestos en cultivos separados. Se añadieron concentraciones idénticas del compuesto de prueba a las monocapas de cultivo de tejido en la ausencia de virus. Aquéllas concentraciones de los compuestos que mostraron efectos tóxicos en las células no se consideraron en la evaluación antiviral. La actividad de los compuestos se expresó en términos de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM), en la que CIM se describe como la concentración más baja del compuesto de prueba que inhibe por completo el crecimiento del virus.

Los compuestos de la invención pueden ser

5 preparados para utilizarse incorporándolos en formas de
dosificación unitaria como tabletas o cápsulas para la
administración oral ya sea solos o en combinación con
adyuvantes apropiados tales como bicarbonato de calcio,
almidón, lactosa, talco, estereato de magnesio, goma de
10 acacia, y similares. Aún más, los compuestos pueden ser
formulados para administración oral en soluciones de al-
cohol acuosas, de glicol o de aceite o emulsiones de
aceite y agua de lá misma manera como se preparan con-
vencionalmente las sustancias medicinales.

Las estructuras moleculares de los compuestos
de la invención fueron asignadas a base del estudio de
sus espectros infrarrojo, ultravioleta y de resonancia
magnética nuclear, y se confirmaron por la corresponden-
15 cia entre los valores calculados y encontrados para los
análisis elementales de los elementos.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmen-
te la invención, sin embargo, sin limitarla a los mismos.
Todos los puntos de fusión están sin corregir.

20 Preparación de los Intermediarios de Amina

Preparación I

En tres pruebas por separado, se redujeron so-
bre porciones de 4,0 gramos de catalizador de óxido de
platino bajo una presión aproximada de 3,796 kilogramos
25 por centímetro cuadrado de hidrógeno y a una temperatura

comprendida entre aproximadamente 55° y 61°C, porciones de 33,8 gramos (0,20 mol) de 2-bencilpiridina, cada una en una solución de aproximadamente 225 mililitros de etanol y 20 mililitros de ácido clorhídrico concentrado.

5 Cuando la reducción quedó completa en cada uno de los casos, el catalizador se removió por filtración, se lavó con pequeñas porciones de etanol, y los filtrados combinados se evaporaron hasta un volumen aproximado de 80 mililitros y se diluyeron aproximadamente hasta 500 mililitros con acetona en ebullición. El sólido que se precipitó se
10 recogió, se lavó con acetona y se secó dando un rendimiento combinado de 124,8 gramos de clorhidrato de 2-ciclohexilmetilpiperidina, con punto de fusión de entre 211 y 213°C. La base libre se regeneró a partir del clorhidrato por
15 neutralización de una solución acuosa de este último con carbonato de potasio, con la extracción de la base aceitosa en benceno, la evaporación de la solución de benceno hasta secarse, y la destilación del aceite residual al vacío a una temperatura comprendida entre 55 y 59°C/0,27 milímetros. Se obtuvieron de esta manera 89,4 gramos de 2-ciclohexilmetilpiperidina.
20

Preparación 2

25 En una botella a presión se calentó y se agitó en un hidrogenador de Parr bajo una presión de hidrógeno

de 3,867 kilogramos por centímetro cuadrado y a una temperatura aproximada de 60°C, una mezcla de 15,52 gramos (0,10 mol) de 2-fenilpiridina, 15 mililitros de ácido clorhídrico concentrado y 2,0 gramos de óxido de platino en 150 mililitros de etanol. Cuando la reducción quedó completa en un periodo aproximado de 8 horas. El catalizador se removió por filtración y el filtrado se concentró hasta aproximadamente 50 mililitros y se diluyó con 200 mililitros de acetona. Este sólido que se separó se recogió y se secó para dar 14,54 gramos de clorhidrato de 2-ciclohexilpiperidina, punto de fusión entre 251 y 253°C.

Preparación 3

En una botella a presión se calentó y se agitó en un hidrogenador Parr bajo una presión de hidrógeno de aproximadamente 3,867 kilogramos por centímetro cuadrado y a una temperatura aproximada de 60°C, una mezcla de 9,1 gramos (0,05 mol) de 2-estilbazol (Shaw y colaboradores, J. Chem. Soc. 1933, 77-79) y 1,0 gramos de óxido de platino en una solución de 240 mililitros de etanol y 10 mililitros de ácido clorhídrico concentrado. Cuando la reducción quedó completa aproximadamente en un periodo de 8 horas, el catalizador se removió por filtración, el filtrado se concentró hasta un volumen aproximado de 50 mililitros y se diluyó en aproximadamente 200 mililitros de acetona.

El sólido que se separó se recogió y se secó para dar 9,6 gramos de clorhidrato de 2-(2-ciclohexiletíl)piperidina, punto de fusión entre 155 y 156°C.

Preparación 4

5 Se calentó con agitación bajo reflujo durante 24 horas, una solución de 78,1 gramos (0,84 mol) de 4-me
tilpiridina y 89,0 gramos (0,84 mol) de bencilaldehído
en 103 gramos de anhídrido acético. La mezcla después se
concentró hasta producir un aceite espeso al vacío y el
10 residuo se disolvió en etanol caliente. El sólido que se
separó se recogió y se recristalizó de etanol para dar
57,9 gramos de 4-estirilpiridina, punto de fusión entre
131,5 y 133°C.

15 Este último producto (36,2 gramos, 0,2 mol), se
disolvió en 220 mililitros de etanol absoluto y 30 milili
tros de ácido clorhídrico concentrado, se redujo sobre
3,0 gramos de óxido de platino bajo una presión de hidró
geno de aproximadamente 3,867 kilogramos por centímetro
cuadrado. El producto se trató de la manera que se des-
20 cribe anteriormente en la preparación I y se aisló en la
forma de la sal de clorhidrato para dar 43,5 gramos de
clorhidrato de 4-(2-ciclohexiletíl)piperidina, punto de
fusión entre 246 y 248°C.

Preparación 5

25 Se redujo con hidrógeno sobre 2 gramos de óxido

de platino y bajo una presión de hidrógeno aproximadamente de 3,867 kilogramos por centímetro cuadrado, 4-fenilpiridina (15,5 gramos, 0,1 mol) disuelto en 185 mililitros de etanol absoluto y 15 mililitros de ácido clorhídrico concentrado. El producto se trató de la manera que se describe anteriormente en la Preparación I y se aisló en la forma de la sal de clorhidrato para dar 15,3 gramos de clorhidrato de 4-ciclohexilpiperidina. (La base libre da un punto de fusión de entre 106 y 109°C.).

10

Preparación 6

A una mezcla de 8,6 gramos (0,36 mol) de limaduras de magnesio y 150 mililitros de éter seco se añadió, en pequeñas porciones, con enfriamiento y agitación una solución de 45,0 gramos (0,36 mol) de cloruro de bencilo en 75 mililitros de éter anhidro. Cuando la adición quedó completa, la mezcla se agitó durante aproximadamente una hora y se trató después, gota a gota, con una solución de 26,6 gramos de 4-clorobutilnitrilo en 95 mililitros de éter. Cuando la adición quedó completa, el éter se destiló gradualmente eliminándose mientras se reemplazó con un volumen igual de tolueno. La mezcla se calentó bajo reflujo (aproximadamente a 109°C) durante un período de aproximadamente 30 minutos, se enfrió hasta aproximadamente 15°C, se trató, gota a gota, con 300 mililitros de cloruro de amonio acuoso al 10 por ciento, se filtró y la capa orgánica se

25

separó. Esta última se lavó con 3 porciones de 100 mililitros de ácido clorhídrico diluido, y luego los extractos de ácido combinados se basificaron con carbonato de potasio sólido. La extracción de la mezcla con éter y la remoción del solvente de los extractos orgánicos combinados produjeron un aceite el que se destiló al vacío para dar 13,05 gramos de 2-bencil-4,5-dihidropirrol, punto de ebullición entre 123 y 125°C/13 milímetros, n_D^{25} 1,5405.

Este último producto, disuelto en 210 mililitros de etanol y 15 mililitros de ácido clorhídrico concentrado, se redujo con hidrógeno sobre 2 gramos de óxido de platino bajo una presión de hidrógeno aproximada de 3,515 kilogramos por centímetro cuadrado. La mezcla se trató de la manera que se describe anteriormente en la preparación I y el producto se aisló en la forma de la sal de clorhidrato para dar 16,8 gramos de clorhidrato de 2-ciclohexilmetilpirrolidina; punto de fusión entre 130,5-131,5°C (de acetona).

Preparación 7

A una suspensión de 11,2 gramos (1,6 mol) de alambre de litio en 600 mililitros de éter anhidro se añadieron, gota a gota, 125,6 gramos (0,8 mol) de bromobenceno. Cuando la adición quedó completa, la mezcla se agitó durante un período aproximado de media hora y luego se trató, gota a gota, primeramente con una solución de

74,4 gramos (0,8 mol) de picolino y 100 mililitros de éter anhidro y luego, después de agitar durante un periodo de 15 minutos, con una solución de 74,0 gramos (0,4 mol) de bromuro de 2-feniletilo en 100 mililitros de éter.

5 La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas y luego se vació con agitación sobre 300 gramos de hielo. Cuando hubo reaccionado la totalidad del exceso de litio, las capas se separaron, la capa acuosa se lavó con éter adicional, y las porciones orgánicas

10 combinadas se lavaron con agua salina, se secaron hasta quedar totalmente secas para dar un aceite residual que se destiló al vacío, para dar 41,3 gramos de 2-(3-fenilpropil)piridina, con punto de ebullición de entre 76 y 78°C/0,05 milímetros, n_D^{25} 1,5592.

15 Este último producto (19,7 gramos, 0,1 mol) disuelto en 235 mililitros de etanol y 15 mililitros de ácido clorhídrico concentrado se redujo con hidrógeno sobre 2 gramos de óxido de platino bajo una presión de hidrógeno aproximada de 3,867 kilogramos por centímetro cuadrado y

20 a una temperatura aproximada de 65°C. El producto se trató de la manera descrita anteriormente en la Preparación I y se aisló en la forma de la sal de clorhidrato para dar 22,2 gramos de clorhidrato de 2-(3-ciclohexilpropil)piridina, punto de fusión entre 175 y 176,5°C (de acetato de

25 etilo).

Preparación 8

La reducción catalítica de 3-bencilpiridina en ácido acético glacial sobre un catalizador de óxido de platino y el aislamiento del producto utilizando el procedimiento descrito anteriormente en la preparación I, produjo la 3-bencilpiperidina.

Preparación de los Productos Finales

Ejemplo 1

Se añadió una solución de 25,4 gramos (0,1 mol) de ácido alfa-(3-benzoilfenil)propiónico en 40 mililitros de benceno, a 19,8 gramos (0,166 mol) de cloruro de tionilo y la solución se reflujo durante dos horas y media. El solvente se removió después al vacío, y el aceite resultante (28 gramos) que consistía de cloruro de alfa-(3-benzoilfenil)propionilo, se disolvió en 40 mililitros de éter dietílico y se añadió con agitación durante un período de 30 minutos, a una solución de 2-ciclohexilmetilpiperidina en 80 mililitros de éter dietílico. La mezcla se agitó durante un período de aproximadamente 28 horas a la temperatura ambiente, luego se filtró, el filtro se lavó con éter, y el filtrado combinado se lavó una vez con ácido diluido, una vez con agua salina, una vez con bicarbonato de potasio acuoso y se evaporó hasta secarse para dar 48,2 gramos de 2-ciclohexilmetil-1- α -(3-

benzoilfenil)propionil]piperidina.

5 Este último producto (35,5 gramos, 0,085 mol) se disolvió en 200 mililitros de éter dietílico y la solución se añadió, gota a gota, con agitación a una mezcla de 8,08 gramos (0,21 mol) de hidruro de aluminio y litio en 200 mililitros de éter, mientras se mantenía la temperatura a entre 10 y 15°C. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas y media, se descompuso por la adición, gota a gota, de 8,1 mililitros de agua, seguido por 8,1 mililitros de hidróxido de sodio al 15 por ciento y 22,2 mililitros adicionales de agua. La mezcla se agitó después durante un periodo de 1 hora, se filtró, y el filtrado se evaporó hasta secarse para dar 34,0 gramos de un aceite, 10,5 gramos del cual se cromatografió sobre 200 gramos de alúmina y se eluyó con una solución de 60 por ciento de hexano/40 por ciento de éter. Las primeras fracciones se removieron y se evaporaron hasta secarse para dar la 2-ciclohexilmetil-1-(2-[3-(alfa-hidroxibencil)fenil]propil)piperidina, como un aceite viscoso.

10

15

20

Análisis calculado para $C_{28}H_{39}NO$: C, 82,91;
H, 9,69; N, 3,45.

Encontrado: C, 83,12; H, 9,80; N, 3,49.

Ejemplos de 1A a 1D

25 Siguiendo un procedimiento similar al que se

describe en el Ejemplo 1, se prepararon de manera similar los compuesto siguiente de la fórmula I.

5 Ejemplo 1A. 2-Ciclohexilmetil-1-{2-[2-(alfa-hidroxibencil)fenil]etil}piperidina, punto de fusión entre 122 y 124°C (5,8 gramos de benceno/hexano) preparado por la
10 reacción de 42 gramos de cloruro de 3-benzoilfenilacetilo (solicitud de Patente Alemana número 2.243.444, publicada en Marzo 8 de 1944) con 31,7 gramos (0,175 mol) de 2-ciclohexilmetilpiperidina en 150 mililitros de éter en la presencia de 19,4 gramos (0,192 mol) de trietilamina y la reducción de la 2-ciclohexilmetil-1-[3-benzoilfenil]acetil]piperidina resultante (46 gramos) con 13 gramos (0,35 mol) de hidruro de aluminio y litio en 325 mililitros de éter.

15 Análisis calculado para $C_{27}H_{37}NO$: C, 82,81; H, 9,52
N, 3,58
Encontrado: C, 83,01; H, 9,54;
N, 3,52.

20 Ejemplo 1B. 2,6-Dimetil-1-{2-[3-(alfa-hidroxibencil)fenil]etil}piperidina, punto de fusión entre 115 y 117°C (9,53 gramos de benceno/hexano) preparada por la reacción de 42 gramos (0,16 mol) de cloruro de 3-benzoilfenilacetilo con 19,8 gramos (0,175 mol) de 2,6-dimetilpiperidina en 150 mililitros de éter en la presencia de 19,4 gramos (0,092 mol) de trietilamina y la reducción de la
25

2,6-dimetil-1-[3-benzoilfenil]acetil]piperidina resul-
tante (49 gramos) con 13,9 gramos (0,365 mol) de hidruro
de aluminio y litio en 300 mililitros de éter.

Análisis calculado para $C_{22}H_{29}NO$: C, 81,69; H, 9,04

5

N, 4,33

Encontrado: C, 81,83; H, 9,04

N, 4,32

Ejemplo 10. Monohidrato de clorhidrato de 4-[2-(3-Benzoil-
fenil)etil]morfolina, punto de fusión entre 177,5 y 180°C

10

(29,0 gramos de acetona) preparado por la reacción de 46,5

gramos (0,18 mol) de cloruro de 3-benzoilfenilacetilo con

17,2 gramos (0,198 mol) de morfolina en 225 mililitros

de dicloruro de metileno en la presencia de 21,5 gramos

(0,211 mol) de trietilamina; la conversión de los 49 gra-

15

mos resultantes de la 4-[3-benzoilfenil]acetil]morfolina

al correspondiente etilenglicocetal por la reacción de

este último con 125 mililitros de etilenglicol en 1250

mililitros de benceno en la presencia de 2,5 gramos de

ácido p-toluensulfónico; y la reducción del cetal resul-

20

tante (58,6 gramos) con 11,8 gramos (0,31 mol) de hidruro

de aluminio y litio en 280 mililitros de éter, seguido por

la hidrólisis de cetal por la agitación del producto a una

temperatura comprendida entre 55 y 60°C con 300 mililitros

de ácido clorhídrico 1,5 N durante un periodo de 45 minu-

25

tos.

Análisis calculado para $C_{19}H_{21}NO_2 \cdot HCl \cdot H_2O$:

C, 65,23; H, 6,91; Cl, 10,13

Encontrado: C, 65,38; H, 6,88; Cl, 10,19.

5 Ejemplo 1D. Hemihidrato del diclorhidrato de N-(2-(3-benzoilfenil)etil)-N-(3-dimetilaminopropil)amina, punto de fusión entre 194 y 197°C (11,1 gramos de la base libre obtenida como un aceite oscuro, una pequeña cantidad convertida al diclorhidrato) preparado por la reacción de 10 46,3 gramos (0,167 mol) de cloruro de 3-benzoilfenilacetilo con 30,2 gramos (0,3 mol) de 3-dimetilaminopropilamina en 200 mililitros de dicloruro de metileno en la presencia de 20,1 gramos (0,2 mol) de trietilamina; la conversión de los 9 gramos resultantes de la N-(3-benzoilfenil)acetil-N-(3-dimetilaminopropil)amina al etilenglicolcetal correspondiente por la reacción de 15 15 gramos del primer producto con 37,5 mililitros de etilenglicol en la presencia de 9,75 gramos de ácido p-toluensulfónico en 395 mililitros de benceno; y la reducción del cetal resultante (15,6 gramos) con 3,2 gramos (0,084 mol) de hidruro de aluminio y litio en una solución de 50 mililitros 20 de dioxano y 50 mililitros de éter di-n-butílico, seguido por la hidrólisis del cetal calentándolo durante un periodo de una hora en 200 mililitros de ácido clorhídrico diluido a 55°C.

25 Análisis calculado para $C_{20}H_{26}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/2 H_2O$:

C, 61,22; H, 7,43; Cl, 18,01

Encontrado: C, 61,97; H, 7,48; Cl, 17,70

Ejemplo 2

5 Siguiendo un procedimiento similar al que se describe para el Ejemplo 1, se preparó la 2,6-dimetil-1- α -(3-benzoilfenil)propionil piperidina (14,3 gramos como un aceite) a partir de 12,7 gramos de ácido alfa-(3-benzoilfenil)propiónico, 10 gramos (0,084 mol) de cloruro de tionilo, 6,22 gramos (0,055 mol) de 2,6-dimetilpiperidina y 6,05 gramos (0,06 mol) de trietilamina, y la amida resultante (14,3 gramos) reducida con 3,9 gramos (0,103 mol) de hidruro de aluminio y litio en éter dietílico para dar 13,2 gramos de 2,6-dimetil-1-(2- α -(3-(alfa-hidroxi-bencil)fenil)propil)piperidina, como un aceite amarillo.

Análisis calculado para $C_{23}H_{31}NO$: C, 82,34; H, 8,71

N, 4,18

Encontrado: C, 82,22, H, 8,82;

N, 4,15

15

Ejemplos de 2A a 2D

Siguiendo un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 1, se prepararon de manera similar los compuestos siguientes de la fórmula I:

20 Ejemplo 2A. N-t-Butil-N-(2- α -(3-(alfa-hidroxil-4-metil-2-clorobencil)fenil)propil)amina, preparada por la reacción de cloruro de alfa- α -(3-(4-metil-2-clorobenzoil)fenil)propionilo con t-butilamina y reducción, con hidruro de aluminio y litio, de la N-t-butyl-N-(alfa- α -(3-(4-metil-2-clorobenzoil)fenil)propionil)amina;

25

Ejemplo 2B. N-Bencil-N-t-butil-N-(2- $\sqrt{3}$ -(alfa-hidroxi-3-trifluorometilbencil)fenil $\sqrt{7}$ propil)amina, preparada por la reacción de cloruro de alfa- $\sqrt{3}$ -(3-trifluorometilbenzoil)fenil $\sqrt{7}$ propionilo con N-bencil-N-t-butilamina y la
5 reducción, con hidruro de aluminio y litio, de la N-bencil-N-t-butil-N-(alfa- $\sqrt{3}$ -(3-trifluorometilbenzoil)fenil $\sqrt{7}$ propionil)amina resultante.

Ejemplo 2C. N,N-Di-isobutil-N-(2- $\sqrt{3}$ -(alfa-hidroxi-2,4-diclorobencil)fenil $\sqrt{7}$ propil)amina, preparado por la reac-
10 ción de cloruro de alfa- $\sqrt{3}$ -(2,4-diclorobenzoil)fenil $\sqrt{7}$ propionilo con N,N-di-isobutilamina y la reducción, con hidru-
ro de aluminio y litio de la N,N-di-isobutil-N-(alfa- $\sqrt{3}$ -(2,4-diclorobenzoil)fenil $\sqrt{7}$ propionil)amina resultante; y

Ejemplo 2D. 4-(2-ciclohexiletíl)-1-(2- $\sqrt{3}$ -(alfa-hidroxi-2-bromobencil)-4-metilfenil $\sqrt{7}$ propil)piperidina, preparada
15 por la reacción de cloruro de alfa- $\sqrt{3}$ -(2-bromobenzoil)-4-metilfenil $\sqrt{7}$ propionilo con 4-(2-ciclohexiletíl)piperi-
dina y la reducción, con hidruro de aluminio y litio, de la 4-(2-ciclohexiletíl)-1-(alfa- $\sqrt{3}$ -(2-bromobenzoil)-4-me-
20 tilfenil $\sqrt{7}$ propionil)piperidina resultante.

Ejemplo 3

A 220 gramos (1,65 moles) de cloruro de aluminio se añadieron, con vigorosa agitación durante un periodo de
25 20 minutos, 81 gramos (0,67 mol) de acetofenona. La mezcla

resultante se trató, gota a gota con agitación, durante un periodo de 45 minutos, con 120 gramos (0,8 mol) de bromo. Cuando la adición quedó completa, la mezcla se agitó durante 15 minutos adicionales y luego se extrajo con 4 porciones de 150 mililitros de éter. Los extractos de éter, combinados se lavaron una vez con agua, una vez con bicarbonato de potasio acuoso al 10 por ciento, una vez con agua salada saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporaron hasta secarse para dar 141 gramos de un aceite el que se destiló al vacío para dar 108,7 gramos de 3-bromo-acetofenona, punto de ebullición entre 71,5 y 76°C/0,5 mm.

A 2,200 mililitros de isopropanol en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos inundado con nitrógeno, se añadieron en pedazos, 60 gramos (2,6 moles) de sodio. Cuando se hubo disuelto la totalidad del sodio, la mezcla se enfrió hasta una temperatura comprendida entre 7 y 8°C aproximadamente, y se trató, durante un periodo de 30 minutos, con una solución de 318 gramos (1,6 moles) de 3-bromoacetofenona y 352 gramos (2,88 moles) de cloroacetato de etilo. La mezcla se agitó a una temperatura comprendida entre 7 y 8°C durante un periodo de 5 horas y luego a la temperatura ambiente durante 48 horas, se reflujo durante una hora, se destiló para remover aproximadamente un litro de isopropanol, y el residuo se diluyó con 1900 mililitros de agua y 1200 mi-

lilitros de tolueno y se agitó. Las capas se separan, la
capa acuosa se extrae con tolueno adicional, y los ex-
tractos de tolueno combinados se lavaron con agua salina
saturada, se secaron, y se evaporaron hasta secarse para
5 dar 558,8 gramos de un líquido color café que se combinó
con una solución de 70 gramos de hidróxido de sodio en 225
mililitros de agua y 1200 mililitros de etanol absoluto y
se reflujo durante un periodo aproximado de 12 horas. La
mezcla después se llevó hasta secarse al vacío para dar
10 575,6 gramos de un sólido el que se disolvió en agua, se
acidificó con ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se
extrajo con benceno. Los extractos de benceno se llevaron
hasta secarse para dar 485,4 gramos del material el que se
destiló a vapor produciendo 272,5 gramos de alfa-(3-bromo-
15 fenil)propionaldehído.

Una solución de este último producto con 365
gramos (2,6 moles) de 2-ciclohexilmetilpiperidina en 6
litros de benceno, se reflujo bajo una trampa Dean-Stark
durante un periodo aproximado de 12 horas. El solvente se
20 removió al vacío para dar 712,1 gramos de un aceite el que
se destiló al vacío para remover las impurezas de bajo
punto de ebullición. De esta manera se obtuvo, como un
residuo de un alto punto de ebullición mayor, 357,2 gra-
mos de 2-ciclohexilmetil-1-[2-(3-bromofenil)-1-propenil]
25 piperidina.

5 Esta último producto (0,95 mol) se disolvió en
3 litros de hexano, y la solución se enfrió en un baño
de hielo y se trató con 220 mililitros (1,20 moles) de
cloruro de hidrógeno con éter 4,9 N. El sólido gomoso
blanco que se separó, que consistía de cloruro de iminio,
se recogió, se filtró, y se lavó con hexano nuevo, se di-
solvió en 3,5 litros de dimetilformamida, y la solución
se trató con 72 gramos (1,9 moles) de borohidruro de so-
dio añadido en pequeñas cantidades durante un periodo de
10 tiempo de 10 minutos. La mezcla se agitó después a la
temperatura ambiente durante un periodo aproximado de 1
hora y media, se trató con un litro de hidróxido de sodio
al 10 por ciento y 6 litros de agua, y luego se extrajo
con hexano. Los extractos de hexano combinados produjeron
15 305,4 gramos de un aceite color amarillo y que se des-
tiló al vacío para dar 189,6 gramos del material, con
punto de ebullición de entre 143 y 161°C/0,06 milímetros,
el que se redistiló al 0,5 milímetros (punto de ebulli-
ción entre 167 y 187°C) para dar 158,5 gramos de 2-ciclo-
20 hexilmetil-1- γ 2-(3-bromofenil)propil γ piperidina.

Análisis calculado para $C_{21}H_{32}BrN$: C, 66,66; H, 8,52;

Br, 21,12.

Encontrado: C, 66,71; H, 8,36;

Br, 21,20

25 Una solución de éste último producto (37,8 gra-

mos, 0,1 mol) disuelto en 80 mililitros de éter dietílico se trató, gota a gota, con 165 mililitros (0,18 mol) de una solución 1,08 M de n-butillitio en éter dietílico, mientras la temperatura se mantenía aproximadamente a 10°C. Cuando la adición quedó completa, la mezcla se agitó durante 30 minutos a una temperatura aproximada de 10°C, después a la temperatura ambiente durante un periodo de 1 hora, se reflujo durante aproximadamente 30 minutos, se enfrió nuevamente hasta 10°C, y se trató con una solución de 25,8 gramos (0,19 mol) de 4-metoxibenzaldehído en 5 mililitros de éter, mientras la temperatura se mantenía aproximadamente entre 15°C y 20°C. La mezcla se reflujo después durante un periodo de 20 minutos, se enfrió, se basificó con la adición de 110 mililitros de hidróxido de sodio al 10 por ciento y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se filtró después, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico adicional. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua salina saturada, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron hasta secarse para dar 55 gramos de un aceite el que se disolvió en 150 mililitros de metanol absoluto. La solución se trató cuidadosamente con 7 gramos de borohidruro de sodio, se agitó a una temperatura de 15°C durante un periodo de 20 minutos, se acidificó cuidadosamente por la adición de 150 mililitros de ácido sulfúrico y se extrajo

tres veces con hexano. La solución acuosa se basificó con 150 mililitros de hidróxido de sodio al 10 por ciento, diluido con agua, y se extrajo cuatro veces con hexano. Los extractos de hexano combinados produjeron 32
5 gramos de un aceite el que se cromatografió sobre 500 gramos de alúmina utilizando isopropilamina en hexano al 1,5 por ciento como el eluyente. Los primeros tres litros del eluido se recogieron y se guardaron aparte, y los siguientes 3,7 litros se recogieron y se evaporaron hasta secarse
10 para dar 20,4 gramos de 2-ciclohexilmetil-1-(2- γ 3-(alfa-hidroxi-4-metoxibencil)fenil- γ propil)}piperidina, como un aceite color amarillo.

Análisis calculado para $C_{29}H_{41}NO_2$: C, 79,95; H, 9,49;
N, 3,22

15 Encontrado: C, 78,88; H, 9,43;
N, 3,07.

Ejemplos de 3A a 3H

20 Siguiendo un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 3, se prepararon los siguientes compuestos de la fórmula I:

25 Ejemplo 3A. 2-ciclohexilmetil-1-(2- γ 3-(alfa-hidroxi-3-clorobencil)fenil- γ propil)}piperidina (26,8 gramos como un aceite color amarillo) preparado por medio de la reacción de 37,8 gramos (0,1 mol) de 2-ciclohexilmetil-1- γ 2-(3-

Ejemplo 3D. 2-Ciclohexilmetil-1-(2- \angle 3-(alfa-hidroxi-2-clorobencil)fenil \angle propil)piperidina (30,7 gramos como un aceite) preparado por la reacción de 37,8 gramos (0,1 mol) de 2-ciclohexilmetil-1- \angle 2-(3-bromofenil)propil \angle piperidina con 0,19 mol de n-butil litio y la reacción del derivado de litio resultante con 28,0 gramos (0,2 mol) de 2-clorobenzaldehído en éter dietílico.

5

Ejemplo 3E. 2-(3-Ciclohexilpropil)-1-(2- \angle 3-(alfa-hidroxi-bencil)fenil \angle propil)piperidina (5,4 gramos como un aceite viscoso) preparado por la reacción de 12,2 gramos (0,03 mol) de 2-(3-ciclohexilpropil)-1- \angle 2-(3-bromofenil)propil \angle piperidina con 0,68 mol de n-butil litio y la reacción del derivado de litio resultante con 7,0 gramos (0,06 mol) de benzaldehído en éter dietílico.

10

15

Análisis calculado para $C_{30}H_{43}NO$: C, 83,09; H, 9,99;
N, 3,23

Encontrado: C, 82,92; H, 10,26;

N, 3,19

Ejemplo 3F. 2-Ciclohexilmetil-1-(2- \angle 3-(alfa-hidroxi-4-metil mercaptobencil)fenil \angle propil)piperidina preparada por la reacción de 2-ciclohexilmetil-1- \angle 2-(3-bromofenil)propil \angle piperidina con n-butil litio y la reacción del derivado de litio resultante con 4-metilmercaptobenzaldehído.

20

25

Ejemplo 3G. 2-Ciclohexilmetil-1-(2- \angle 3-(alfa-hidroxi-4-metilsulfinilbenzil)fenil \angle propil)piperidina preparado por

la reacción de 2-ciclohexilmetil-1-(2-3-(alfa-hidroxi-4-metilmercaptobencil)fenil)propil}piperidina, descrita en el Ejemplo 3F, con una cantidad equivalente molar de peróxido de hidrógeno en ácido fórmico.

5 Ejemplo 3H. 2-Ciclohexilmetil-1-(2-3-(alfa-hidroxi-4-metilsulfonilbencil)fenil)propil}piperidina preparada por la reacción de 2-ciclohexilmetil-1-(2-3-(alfa-hidroxi-4-metilmercaptobencil)fenil)propil}piperidina descrita en el Ejemplo 3F, con dos equivalentes molares de peróxido de
10 hidrógeno en ácido fórmico.

Ejemplo 4

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3, se reaccionan 18,9 gramos (0,05 mol) de 2-ciclohexilmetil-1-2-(3-bromofenil)propil}piperidina con 0,1 mol de n-butil litio en éter dietílico y el derivado de litio resultante se reaccionó directamente con 12,3 gramos (0,103 mol) de 4-metilbenzaldehído para dar 16,9 gramos de
20 2-ciclohexilmetil-1-(2-3-(alfa-hidroxi-4-metilbenzil)fenil)propil}piperidina como un aceite color amarillo.

Análisis calculado para $C_{29}H_{41}NO$: C, 83,00; H, 9,85;

N, 3,34

Encontrado: C, 83,04; H, 10,01;

N, 3,31

25

Ejemplo 5

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3 anterior, se reaccionan 18,9 gramos (0,05 mol) de 2-ciclohexilmetil-1- $\left[2-(3\text{-bromofenil})\text{propil}\right]$ piperidina con 0,1 mol de n-butil litio en éter dietílico y el derivado de litio resultante se reaccionó directamente con 15,5 gramos (0,11 mol) de 4-clorobenzaldehído. El producto crudo se redujo con 4,5 gramos (0,12 mol) de borohidruro de sodio en metanol para dar 16,6 gramos de 2-ciclohexilmetil-1- $\left\{2-\left[3-(\alpha\text{-hidroxi-4-clorobencil})\text{-fenil}\right]\text{propil}\right\}$ piperidina, como un aceite.

10 Análisis calculado para $C_{28}H_{38}ClNO$: C, 76,42; H, 8,70;

Cl, 8,06

Encontrado: C, 76,82; H, 8,76;

Cl, 8,14

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 5, se prepararon similarmente los siguientes compuestos de la fórmula I:

20 Ejemplo 5A. 2-Ciclohexilmetil-1- $\left\{2-\left[3-(\alpha\text{-hidroxi-2,6-diclorobencil})\text{-fenil}\right]\text{propil}\right\}$ piperidina (aceite color amarillo) preparado por la reacción de 18,9 gramos (0,05 mol) de 2-ciclohexilmetil-1- $\left[2-(3\text{-bromofenil})\text{propil}\right]$ piperidina con 0,1 mol de butil litio en éter dietílico seguido por 19,2 gramos (0,11 mol) de 2,6-diclorobenzaldehído para dar 19,3 gramos del producto.

Análisis calculado para $C_{28}H_{37}Cl_2NO$: C, 70,87; H, 7,86;

Cl, 14,94

Encontrado: C, 71,06; H, 8,08

Cl, 14,81

Ejemplo 6

5

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3, se reaccionaron 37,8 gramos (0,1 mol) de 2-ciclohexilmetil-1-[2-(3-bromofenil)propil]piperidina con 0,18 mol de n-butil litio en éter dietílico y el derivado de litio resultante reaccionado directamente con 27 gramos (0,23 mol) de acetofenona para dar 11,8 gramos de 2-ciclohexilmetil-1-[2-[3-(alfa-hidroxi-alfa-metilbencil)fenil]propil]piperidina como un aceite color amarillo.

10

Análisis calculado para $C_{29}H_{41}NO$: C, 83,00; H, 9,85;

N, 3,34.

15

Encontrado: C, 83,34; H, 9,97;

N, 3,23

Ejemplo 7

20

Se preparó una solución de 0,15 mol de n-butil-litio en 90 mililitros de éter dietílico por la adición de 20,5 gramos de n-butil litio en 30 mililitros de éter a 2,58 gramos (0,375 mol) de litio. Se añadió un volumen suficiente de la solución para proporcionar 0,093 mol a una solución de 19,4 gramos (0,051 mol) de 2-ciclohexilmetil-1-[2-(3-bromofenil)propil]piperidina (descrita anteriormente en el

25

Ejemplo 3) en 100 mililitros de éter. La mezcla se agitó durante un periodo de 30 minutos mientras se mantenía a una temperatura inferior a 10°C, se reflujo durante 30 minutos, se enfrió nuevamente por debajo de 10°C, se trató durante un periodo de 10 minutos con una solución de 13,3 gramos (0,10 mol) de 4-metoxibenzonitrilo en 80 mililitros de éter, se agitó durante un periodo de una hora y media adicional a una temperatura inferior a 10°C, luego se agitó durante toda la noche a la temperatura ambiente y se trató con 110 mililitros de una solución preparada disolviendo 9 mililitros de ácido sulfúrico concentrado en 45 mililitros de agua y 108 mililitros de dioxano. La solución se reflujo durante un periodo de dos horas, se enfrió, se basificó con 100 mililitros de hidróxido de sodio al 10 por ciento, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con éter. Los extractos de éter se lavaron con agua salina, se secaron y se dejaron hasta que estuvieron totalmente secos para dar 32,6 gramos del material el que se disolvió en hexano y se extrajo con una solución de 8 mililitros de ácido sulfúrico concentrado, 136 mililitros de agua y 144 mililitros de metanol. Los extractos se hicieron básicos con una solución de hidróxido de sodio al 10 por ciento, la mezcla se extrajo una vez más con hexano, y los extractos de hexano se lavaron con agua salina, se secaron y se llevaron hasta sequedad com-

propionaldehído con 31,4 gramos (0,2 mol) de 2-ciclohexilmetilpiperidina en benceno; la conversión de los 33,7 gramos resultantes de 1-[2-(3-bromofenil)-1-propenil]pirrolidina al cloruro de iminio con cloruro de hidrógeno en éter; la
5 reducción del cloruro de iminio (34,0 gramos) con 6,4 gramos (0,17 mol) de borohidruro de sodio en dimetilformamida; la reacción de 9,8 gramos (0,027 mol) del 2-ciclohexilmetil-
1-[2-(3-bromofenil)propil]pirrolidina resultante (18,8
10 gramos) (punto de ebullición entre 135 y 136°C/0,02 milímetros) con 0,05 mol de butil litio seguido por 6,2 gramos (0,06 mol) de benzonitrilo en éter dietílico y la descomposición del producto con una solución de 4 mililitros de ácido sulfúrico concentrado en 20 mililitros de agua y 50 mililitros de dioxano para dar 5,1 gramos del produc-
15 to.

Análisis calculado para $C_{27}H_{35}NO$: C, 83,24; H, 9,06;
N, 3,60
Encontrado: C, 82,77; H, 9,05;
N, 3,64

20 Ejemplo 7B. 2-Ciclohexilmetil-1-(2-[3-(4-fluorobenzol)]
fenil]propil]piperidina (aceite color amarillo) prepara-
do por la reacción de 18,9 gramos (0,05 mol) de 2-ciclohexilmetil-1-[2-(3-bromofenil)propil]piperidina con 0,1 mol
de butil litio en éter dietílico seguido por 12,8 gramos
(0,11 mol) de 4-fluorobenzonitrilo y la descomposición del
25 producto con una solución de 3,8 mililitros de ácido sulfúrico concentrado en 18 mililitros de agua y 45 mililitros

de dioxano para dar 6,5 gramos del producto.

Análisis calculado para $C_{28}H_{36}FNO$: C, 79,77; H, 8,61;
N, 3,32

Encontrado: C, 79,60; H, 8,76;
N, 3,51.

5

Ejemplo 7C. 2-Ciclohexilmetil-1-[2-(3-(4-metilbenzoil)fenil)propil]piperidina (,7 gramos como un aceite color amarillo) preparado por la reacción de 18,9 gramos (0,05 mol) de 2-ciclohexilmetil-1-[2-(3-bromofenil)propil]piperidina en 0,1 mol de butil litio en éter dietílico seguido por 12,4 gramos (0,11 mol) de 4-metilbenzotrilo y la descomposición del producto o con una solución de 3,8 mililitros de ácido sulfúrico concentrado en 18 mililitros de agua y 45 mililitros de dioxano para dar 9,7 gramos del producto.

10

15

Análisis calculado para $C_{29}H_{39}NO$: C, 83,40; H, 9,41;
N, 3,35

Encontrado: C, 83,34; H, 9,61;
N, 3,30

20

Ejemplo 7D. 2-(3-ciclohexilpropil)-1-[2-(3-benzoilfenil)propil]piperidina. (un aceite color amarillo) preparado por la reacción de 12,2 gramos (0,03 mol) de 2-(3-ciclohexilpropil)-1-[2-(3-bromofenil)propil]piperidina con 0,06 mol de butil litio en éter dietílico seguido por 7,2 gramos (0,07 mol) de benzonitrilo y la descomposición del pro-

25

ducto con una solución de 8,3 mililitros de ácido sulfúrico concentrado en 42 mililitros de agua y 100 mililitros de dioxano para dar 6,2 gramos del producto.

Análisis calculado para $C_{30}H_{41}NO$: C, 83,47; H, 9,57;

5

N, 3,24

Encontrado: C, 83,28; H, 9,77;

N, 3,05

Ejemplo 7E. 2-Ciclohexil-1- γ -2-(3-benzoilfenil)propil γ piperidina (un aceite color canela claro) preparado por la reacción de 12,7 gramos (0,035 mol) de 2-ciclohexil-1- γ -2-(3-bromofenil)propil γ piperidina con 0,07 mol de butil litio en éter dietílico seguido por 8,9 gramos (0,077 mol) de benzonitrilo y la descomposición del producto con una solución de 9 mililitros de ácido sulfúrico concentrado en 45 mililitros de agua y 100 mililitros de dioxano para dar 6,1 gramos del producto.

10

15

Análisis calculado para $C_{27}H_{35}NO$: C, 83,24; H, 9,06;

N, 3,60

Encontrado: C, 83,16; H, 9,16;

20

N, 3,44

Ejemplo 7F. 2-(2-Ciclohexiletíl)-1- γ -2-(3-benzoilfenil)-propil γ piperidina (un líquido color canela pálido) preparado por la reacción de 13,7 gramos (0,035 mol) de 2-(2-ciclohexiletíl)-1- γ -2-(3-bromofenil)propil γ piperidina con butil litio en éter dietílico seguido por 8,9

25

Análisis calculado para $C_{23}H_{27}NO_3$: C, 75,58; H, 7,45;

N, 3,83

Encontrado: C, 75,60; H, 7,69;

N, 3,87

5 Ejemplo 7H. 4-[2-(3-Benzoilfenil)propil]morfolina (un
aceite color amarillo pálido) preparado por la reacción
de 21,3 gramos (0,1 mol) de alfa-(3-bromofenil)propional
dehído con 17,4 gramos (0,2 mol) de morfolino en benceno;
10 la conversión de los 27,3 gramos resultantes de 4-[2-(3-bro
mofenil)-1-propenil]morfolino al cloruro de iminio con clo
ruro de hidrógeno en éter; la readucción del cloruro de
iminio con 7,6 gramos (0,2 mol) de borohidruro de sodio en
dimetilformamida; la reacción de los 19 gramos resultantes
15 del 4-[2-(3-bromofenil)propil]morfolino (punto de ebulli
ción entre 99 y 120°C/0,09 milímetros, $n_D^{24} = 1,5477$) con
0,1 mol de butil litio seguido por 15,5 gramos (0,15 mol)
de benzonitrilo en éter dietílico y la descomposición del
20 producto con 150 mililitros de una solución hecha disol
viendo 6 mililitros de ácido sulfúrico concentrado en 30
mililitros de agua y 72 mililitros de dioxano para dar
7,5 gramos del producto.

Análisis calculado para $C_{20}H_{23}NO_2$: C, 77,64; H, 7,49;

N, 4,53

Encontrado: C, 77,62; H, 7,37

N, 4,71

25

26-1-76

entre 156 y 158°C.

Análisis calculado para $C_{22}H_{27}NO_2 \cdot C_6H_{13}NO_3$: C, 65,08;

H, 7,80; S, 6,20

Encontrado: C, 64,86; H, 7,72;

S, 6,22

5

Ejemplo 7K. 2-Ciclohexilmetil-1- γ -2-(3-benzoil-2-metilfenil)etil γ piperidina preparada por la reacción de 2-bromo-6-bromometiltolueno (descrito por Lindsay y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 83, 943-949 (1961)) con cianuro de potasio en etanol refluente; la reducción del (3-bromo-2-metilfenil)acetonitrilo resultante con hidruro de diisobutilaluminio; la reacción del (3-bromo-2-metilfenil)acetaldehído resultante con 2-ciclohexilmetilpiperidina en benceno refluente bajo una trampa de Dean-Stark; la reducción con borohidruro de sodio del clorhidrato de iminio de la 2-ciclohexilmetil-1- γ -2-(3-bromo-2-metilfenil)-1-etenil γ piperidina resultante; y la reacción de la 2-ciclohexilmetil-1- γ -2-(3-bromo-2-metilfenil)etil γ piperidina resultante con n-butil litio en éter dietílico seguido por la reacción del derivado de litio resultante con benzonitrilo.

10

15

20

Ejemplo 7L. 4- γ -2-(3-Benzoil-2-metilfenil)etil γ morfolina preparado por la reacción de (3-bromo-2-metilfenil)acetaldehído con morfolina en benceno refluente bajo una trampa de Dean-Stark; la reducción con borohidruro de sodio del clorhidrato de iminio del 4- γ -2-(3-bromo-2-metilfenil)-1-

25

26-1-76

etenil γ morfolino resultante; y la reacción del 4- γ 2-(3-bromo-2-metilfenil)etil γ morfolino resultante con n-butyl litio en éter dietílico seguido por la reacción del derivado de litio resultante con benzonitrilo.

5

Ejemplo 8

Siguiendo un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 7, se reaccionaron 18,9 gramos (0,05 mol) de 2-ciclohexilmetil-1- γ 2-(3-bromofenil)propil γ piperidina con 0,095 mol de n-butyl litio en éter dietílico y el derivado de litio se reaccionó directamente con 12,4 gramos (0,106 mol) de 2-metilbenzonitrilo para dar 4,85 gramos de 2-ciclohexilmetil-1-(2- γ 3-(2-metilbenzoil)fenil γ propil) piperidina como un aceite color amarillo.

10

Análisis calculado para $C_{29}H_{39}NO$: C, 83,40; H, 9,41;
N, 3,35.

15

Encontrado: C, 83,14; H, 9,54; N, 3,67

Ejemplo 9

Siguiendo un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 7, se reaccionaron 18,9 gramos (0,05 mol) de 2-ciclohexilmetil-1- γ 2-(3-bromofenil)propil γ piperidina con 0,095 mol de n-butyl litio en éter dietílico y el derivado de litio resultante se reaccionó directamente con 12,4 gramos (0,106 mol) de 3-metilbenzonitrilo para dar 10,7 gramos de 2-ciclohexilmetil-1-(2- γ 3-(3-me-

20

25

tilbenzoil)fenil_7propil}piperidina, como un aceite
color amarillo.

Análisis calculado para $C_{29}H_{39}NO$: C, 83,40; H, 9,41;

N, 3,35

5

Encontrado: C, 83,06; H, 9,38;

N, 3,48

Ejemplo 10

Se colocó en un hidrogenador de Parr una solución
10 de 13,0 gramos (0,032 mol) de 2-ciclohexilmetil-1-(2- $\sqrt{3}$ -
(alfa-hidroxibencil)fenil_7propil)piperidina (descrita au-
teriormente en el Ejemplo 1) en 167 mililitros de ácido
acético glacial y 33 mililitros de ácido perclórico, y
se redujo sobre 3,5 gramos de paladio sobre carbón al 10
15 por ciento a la temperatura ambiente y bajo una presión de
hidrógeno de 3,796 kilogramos por centímetro cuadrado.
Cuando la reducción quedo completa, el catalizador se
removió por filtración, el filtrado se llevó hasta su se-
cado completo, y el residuo se hizo básico con hidróxido
20 de sodio al 10 por ciento y se extrajo 4 veces con hexano.
Los extractos de hexano, se secaron por completo, y el re-
siduo se cromatografió sobre 220 gramos de alúmina, y se
eluyó con 10 por ciento de éter/89 por ciento de hexano/1
por ciento de isopropilamina. Los primeros 350 mililitros
25 del eluado se secaron por completo produciendo 10,6 gramos

de 2-ciclohexilmetil-1-(2-(3-bencilfenil)propil)7piperi-
dina como un aceite color amarillo.

Análisis calculado para $C_{28}H_{39}N$: C, 86,32; H, 10,09;

N, 3,59

Encontrado: C, 86,18; H, 10,34;

N, 3,51

Ejemplo 11

10 Siguiendo un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 10, se disolvieron 11,1 gramos (0,027 mol) de 2-ciclohexilmetil-1-(2-(3-(alfa-hidroxi-alfa-metil-bencil)fenil)7propil) piperidina (descrita en el Ejemplo 6) en 180 mililitros de ácido acético glacial y 20 mililitros de ácido perclórico al 72 por ciento y se redujo con
15 hidrógeno sobre 0,8 gramos de paladio sobre carbón para dar 10,3 gramos de 2-ciclohexilmetil-1-(2-(3-(alfa-metilbencil)fenil)7propil) piperidina, como un aceite color amarillo.

Análisis calculado para $C_{29}H_{41}N$: C, 86,29; H, 10,24

N, 3,47

20 Encontrado: C, 86,04; H, 10,21;

N, 3,70

Ejemplo 12

25 Se agitó vigorosamente y se enfrió hasta una temperatura de 16°C una solución de 26,8 gramos (0,066

mol) de 2-ciclohexilmetil-1-{2-[3-(alfa-hidroxibencil)fenil]propil}piperidina (descrita anteriormente en el Ejemplo 1) en 140 mililitros de benceno, y luego se trató, gota a gota, durante un periodo de 10 minutos, con 58 mililitros de una solución preparada disolviendo 26,7 gramos de trióxido de cromo y 23 mililitros de ácido sulfúrico concentrado y se diluyó con agua hasta 100 mililitros. La mezcla se agitó con enfriamiento durante un periodo aproximado de una hora y 45 minutos, la capa de benceno se removió, y la capa acuosa se hizo básica por la adición de 120 mililitros de hidróxido de sodio al 10 por ciento y se extrajo con benceno. Los extractos orgánicos, al ser lavados una vez con álcali diluido, una vez con agua salina, y a la evaporación hasta secarse, produjeron 21,8 gramos de un aceite el que se cromatografió sobre 300 gramos de alúmina utilizando 3 por ciento de isopropilamina y hexano como eluyente. Los primeros 600 mililitros del eluyente se recogieron y se secaron para dar 16,2 gramos de 2-ciclohexilmetil-1-[2-(3-benzoilfenil)propil]piperidina como un aceite viscoso color amarillo pálido.

Análisis calculado para $C_{28}H_{37}NO$: C, 83,33; H, 9,23;

N, 3,47

Encontrado: C, 83,30; H, 9,33;

N, 3,45

25

Ejemplo 13

26-1-76

5 Siguiendo un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 12, se oxidaron 15,2 gramos (0,39 mol) de 2,6-dimetil-1-(2-[3-(alfa-hidroxibencil)fenil]propil)piperidina (descrita anteriormente en el Ejemplo 2) con 34 mililitros de una solución preparada disolviendo 13,4 gramos de trióxido de cromo y 11,5 mililitros de ácido sulfúrico concentrado y dilución con agua hasta 50 mililitros. El producto, en la forma de la base libre, se purificó por cromatografía sobre alúmina utilizando 10 por ciento de éter/3 por ciento de isopropilamina/87 por ciento de hexano como el eluyente. Se obtuvieron de esta manera 4,8 gramos de 2,6-dimetil-1-[2-(3-benzoilfenil)propil]piperidina como un aceite viscoso incoloro.

10
15
Análisis calculado para $C_{23}H_{29}NO$: C, 82,34; H, 8,71; N, 4,18
Encontrado: C, 82,23; H, 8,82; N, 4,15

Ejemplos de 13A a 13G

20 Procediendo de manera similar a la que se describe en los Ejemplos 1 y 12, se obtuvieron los siguientes compuestos de la fórmula I:

25 Ejemplo 13A. 2-Metil-1-[2-(3-benzoilfenil)propil]hexametileneimina, preparada por la reacción de cloruro de alfa-(3-benzoilfenil)propionilo con 2-metilhexametileneimi

na (Mueller y colaboradores, Monatsh 61, 212-218 (1932)), reducción con hidruro de aluminio y litio de la 2-metil-1-
- \int alfa-(3-benzoilfenil)propionil \int hexametileneimina resultante; y la oxidación con ácido crómico de la 2-metil-1-
5 -{2- \int 3-(alfa-hidroxibencil)fenil \int propil} hexametileneimina resultante

Ejemplo 13B. 4-Ciclohexil-1- \int 2-(3-benzoilfenil)propil \int piperidina preparada por la reacción de cloruro de alfa-(3-benzoilfenil)propionilo con 4-ciclohexilpiperidina; la reducción con hidruro de aluminio y litio de la 4-ciclohexil-
10 -1- \int alfa-(3-benzoilfenil)propionil \int piperidina resultante y la oxidación con ácido crómico de la 4-ciclohexil-1-{2- \int 3-(alfa-hidroxibencil)fenil \int propil} piperidina resultante.

Ejemplo 13C. 3-Butil-4- \int 2-(3-benzoilfenil)propil \int morfolina preparada por la reacción de cloruro de alfa-(3-benzoilfenil)propionilo con 3-butilmorfolina; la reducción con hidruro de aluminio y litio de la 3-butil-4- \int alfa-(3-benzoilfenil)propionil \int morfolina resultante; y la oxidación con ácido crómico de la 3-butil-4-{2- \int 3-(alfa-hidroxibencil)fenil \int propil} morfolina resultante.
20

Ejemplo 13D. 3-Etil-4- \int 2-(3-benzoilfenil)propil \int tiorfolina, preparada por la reacción de cloruro de alfa-(3-benzoilfenil)propionilo con 3-etiltiorfolina; la conversión de la 3-etil-4- \int alfa-(3-benzoilfenil)-propionil \int tío
25

morfolina resultante al correspondiente etilenglicolcetal; la reducción con hidruro de aluminio y litio del cetal resultante; y la hidrólisis con ácido mineral diluido del etilenglicolcetal de 3-etil-4-[2-(3-benzoilfenil)propil]tíomorfolina resultante.

5 Ejemplo 13E. 4-Metil-1-[2-(3-benzoilfenil)propil]piperazina preparada por la reacción de cloruro de alfa-(3-benzoilfenil)propionilo con 1-metilpiperazina; la reducción con hidruro de aluminio y litio de la 4-metil-1-[alfa-(3-benzoilfenil)propionil]piperazina resultante; y la oxidación con 10 ácido crómico de la 4-metil-1-{2-[3-(alfa-hidroxibencil)fenil]propil}piperazina resultante.

Ejemplo 13F. 3-Benzil-1-[2-(3-benzoilfenil)propil]piperidina, preparada por la reacción de cloruro de alfa-(3-benzoilfenil)propionilo con 3-bencilpiperidina; la reducción con 15 hidruro de aluminio y litio de la 3-bencil-1-[alfa-(3-benzoilfenil)propionil]piperidina resultante; y la oxidación con ácido crómico de la 3-bencil-1-{2-[3-(alfa-hidroxibencil)fenil]propil}piperidina resultante.

20 Ejemplo 13G. N-[5-(N',N'-Dimetilamino)-2-pentil]-N-[2-(3-benzoilfenil)propil]amina, preparada por la reacción de cloruro de alfa-(3-benzoilfenil)propionilo con 5-(N',N'-dimetilamino)-2-pentilamina; la reducción con hidruro de aluminio y litio de la N-[5-(N',N'-dimetilamino)-2-pentil]-N-[2-
25 -N-[alfa-(3-benzoilfenil)propionil]amina resultante; y

la oxidación con ácido crómico de la N-[5-N',N'-dimetil-amino)-2-pentil]-N-(2-[3-(alfa-hidroxibencil)fenil]-propil)amina resultante.

Ejemplo 14

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 7, se reaccionaron 5,0 gramos (13,2 mol) de 2-ciclohexilmetil-1-[2-(3-bromofenil)propil]-piperidina con 0,026 mol de n-butil litio en éter dietílico y reaccio-
10 nando directamente el derivado de litio resultante con benzonitrilo para dar 4,0 gramos de 2-ciclohexilmetil-1-[2-(3-benzoilfenil)propil]-piperidina idéntico al material que se describe en el Ejemplo 12.

Ejemplo 15

15 Se trató con agitación y con 19,4 gramos de hidróxido de sodio en polvo una mezcla de 37,5 gramos (0,093 mol) de 2-ciclohexilmetil-1-[2-(3-benzoilfenil)propil]-piperidina (descrita en los Ejemplos 12 y 14 anterio-
20 res) y 10,0 gramos (0,14 mol) de hidroxilamina en 125 mililitros de etanol al 95 por ciento y 25 mililitros de agua, y la mezcla se reflujo durante un periodo de media hora. La mezcla se enfrió después, se diluyó con hexano, la capa acuosa se separó, y la capa orgánica, después de
25 secarse, se evaporó hasta quedar totalmente seca para dar

Ejemplo 15B. Oxima de 4-(3-Benzoilfenil)metilmorfolina

(punto de fusión entre 145 y 167°C) preparada por la reacción de 28,62 gramos (0,09 mol) de clorhidrato de 4-(3-benzoilfenil)metilmorfolina con 9,63 gramos (0,14 mol) de clorhidrato de hidroxilamina en la presencia de 21,68 gramos (0,54 mol) de hidróxido de sodio en 35 mililitros de etanol y 27 mililitros de agua para dar 13,9 gramos de producto.

5

Ejemplo 15C. Oxima de 4-[2-(3-benzoilfenil)propil]morfolino (punto de fusión entre 117 y 130°C, de isopropanol)

preparada por la reacción de 27 gramos (0,078 mol) de clorhidrato de 4-[2-(3-benzoilfenil)propil]morfolina con 8,2 gramos (0,117 mol) de clorhidrato de hidroxilamina en la presencia de 18,8 gramos (0,47 mol) de hidróxido de sodio en 115 mililitros de etanol y 27 mililitros de agua para dar 3,2 gramos del producto.

10

15

Ejemplo 16

Se hizo llegar a reflujo una solución de 17 gramos (0,041 mol) de oxima de 2-ciclohexilmetil-1-[2-(3-benzoilfenil)propil]piperidina descrita en el ejemplo anterior 15 en 110 mililitros de etanol y se trató con 10 gramos (0,043 mol) de metal de sodio, añadido en pequeños pedazos, el reflujo se continuó hasta que la totalidad del sodio se hubo disuelto, y la solución se enfrió después, se diluyó con 140 mililitros de agua, se evaporó

20

25

Análisis calculado para $C_{19}H_{24}N_2O \cdot 2HCl$: C, 61,79;
H, 7,10; Cl, 19,20

Encontrado: C, 61,88; H, 6,90;
Cl, 19,16

5 Ejemplo 16B. Monohidrato del diclorhidrato de 4-(3-(alfa-aminobencil)fenil)metil}morfolina, punto de fusión entre 270 y 274°C (8,3 gramos de metanol/éter) preparado por la reducción de 8,12 gramos (0,027 mol) de oxima de 4-(3-benzoilfenil)metil}morfolina con 6,45 gramos (0,28

10

Análisis calculado para $C_{18}H_{22}N_2O \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 60,84;
H, 6,81; Cl, 19,96;

Encontrado: C, 60,68; H, 6,83;
Cl, 20,27

15 Ejemplo 16C. Diclorhidrato de 4-(2-(3-(alfa-aminobencil)fenil)propil}morfolino punto de fusión entre 255 y 265°C (9,5 gramos, de metanol/éter dietílico) preparado por la reducción de 10,0 gramos (0,03 mol) de oxima de 4-(2-(3-benzoilfenil)propil}morfolino con 7,1 gramos (0,31 mol) de sodio en 65 mililitros de etanol absoluto.

20

Análisis calculado para $C_{20}H_{26}N_2O \cdot 2HCl$: C, 62,66; H, 7,36
Cl, 18,50

Encontrado: C, 61,78; H, 7,17;

Cl, 18,01.

25

26-1-76

Ejemplo 17

Se agitó y se reflujo durante un periodo de 45 minutos, una solución de 13,0 gramos (0,031 mol) de 2-ciclohexilmetil-1-{2- \sphericalangle 3-(alfa-hidroxi-alfa-metilbencil)fenil \sphericalangle propil}piperidina (descrita en el Ejemplo 6) en 130 mililitros de metanol y 3 mililitros de ácido sulfúrico, y luego se enfrió, se diluyó con 100 mililitros de agua, se hizo básica con 5 mililitros de hidróxido de sodio al 35 por ciento y se extrajo con hexano. Los extractos de hexano combinados al ser lavados con agua salina, secados y a la evaporación hasta quedar completamente secos, dieron 14,2 gramos de un aceite el que se cromatografió sobre 260 gramos de alúmina en 8:92 éter dietílico/hexano. Se obtuvieron de esta manera 9,8 gramos de 2-ciclohexilmetil-1-{2- \sphericalangle 3-(1-fenil-1-vinil)fenil \sphericalangle propil}piperidina, como un aceite.

Análisis calculado para $C_{29}H_{39}N$: C, 86,72; H, 9,79;

N, 3,49

20

Encontrado: C, 86,79; H, 9,76;

N, 3,28

Ejemplo 18

Se convirtió el ácido 4-Metoxifenilacético (41,5 gramos, 0,25 mol) al cloruro de ácido correspondiente con

47,7 gramos (0,4 mol) de cloruro de tionilo en benceno utilizando el procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 1. El cloruro de ácido producido de esta forma (36,8 gramos, 0,2 mol) se reaccionó con 24,1 gramos (0,21 mol) de 2,6-dimetilpiperidina en éter en la presencia de 24,2 gramos (0,24 mol) de trietilamina utilizando el procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 1. La 2,6-dimetil-1- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (4-metoxifenil)acetil $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ piperidina resultante (38,8 gramos, 0,15 mol) se redujo con hidruro de aluminio y litio y el producto se aisló en la forma de la sal de clorhidrato para dar 15,32 gramos de clorhidrato de 2,6-dimetil-1- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-(4-metoxifenil)etil $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ piperidina, punto de fusión entre 195 y 200°C.

Este último producto (1,0 gramos, 0,004 mol), en la forma de la base libre, se añadió, en pequeñas porciones, a una mezcla agitada de 1,21 gramos (0,009 mol) de cloruro de aluminio y 1,28 gramos (0,009 mol) de cloruro de benzoilo. La mezcla viscosa resultante se agitó durante entre aproximadamente un periodo de 12 horas a la temperatura ambiente y luego se mezcló con hielo, 2 mililitros de ácido clorhídrico concentrado y 2 mililitros de agua. La mezcla resultante se extrajo con cloroformo, y los extractos de cloroformo se lavaron con agua salina, se secaron y se evaporaron hasta su completa sequedad para dar la 2,6-dimetil-1- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-(3-benzoil-4-metoxifenil)etil $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ piperidina, como un

aceite color amarillo.

Ejemplo 19

5 Se calentó y se agitó a una temperatura de 50°C durante un periodo aproximado de 12 horas una mezcla de 45 gramos (0,13 mol) de 2,6-dimetil-1- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-(3-benzoil-4-metoxifenil)etil $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ piperidina (como se describe anteriormente en el Ejemplo 18) y 34,9 gramos (0,26 mol) de cloruro de aluminio en tetracloroetano, y luego se vació dentro de 10 una solución de 30 mililitros de ácido clorhídrico concentrado en 30 mililitros de agua helada. La mezcla se hizo básica con carbonato de sodio, se extrajo 4 veces con cloroformo, y los extractos de cloroformo se lavaron con agua salina saturada, se secaron y se evaporaron hasta secarse 15 para dar el producto crudo el que se calentó nuevamente durante un periodo de 12 horas a 50°C con 30 gramos de cloruro de aluminio y 30 mililitros de tetracloroetano. Al tratarse como anteriormente, se obtuvieron 8 gramos del material crudo el que se disolvió en cloroformo. La solución orgánica 20 se lavó 5 veces con carbonato de sodio al 10 por ciento, una vez con agua salina, y luego se secó hasta quedar completamente seca. El residuo se disolvió en acetona, y la solución se trató con cloruro de hidrógeno en éter para dar el material sólido el que se recristalizó de isopropanol. Se obtu- 25 vieron de esta manera 5,8 gramos de clorhidrato de 2,6-dime-

Análisis calculado para $C_{28}H_{36}ClNO$: C, 76,77; H, 8,28;

Cl, 8,09

Encontrado: C, 76,85; H, 8,35;

Cl, 8,27

5

Ejemplos de 20A a 20D

Siguiendo un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 20, se prepararon similarmente los siguientes compuestos de la fórmula I:

10

Ejemplo 20A. 2-Ciclohexilmetil-1-[2-(3-benzoilfenil)etil]

piperidina (un aceite amarillo) preparada por la oxidación de 14,0 gramos (0,03 mol) de 2-ciclohexilmetil-1-{2-[3-(alfa-hidroxi-bencil)fenil]etil}piperidina (descrita anteriormente en el Ejemplo 1) en 227 mililitros de una solución preparada disolviendo 44,5 mililitros de ácido perclórico al 72 por ciento, 20 mililitros de agua y 32 mililitros de ácido nítrico concentrado en 320 mililitros de 1,2-dimetoxi-etano. Se obtuvieron de esta manera 8,74 gramos del producto.

15

Análisis calculado para $C_{27}H_{35}NO$: C, 83,24; H, 9,06;

20

N, 3,60

Encontrado: C, 83,46; H, 9,26;

N, 3,75

Ejemplo 20B. 2-Ciclohexilmetil-1-[2-[3-(3-clorobenzoil)

fenil]propil]piperidina (aceite color amarillo) preparado por la oxidación de 17,0 gramos (0,039 mol) de 2-ciclohexil-

25

metil-1-(2-(3-(alfa-hidroxi-3-clorobencil)fenil)propil)pi-
ridina (descrito anteriormente en el Ejemplo 3A), en 244 mi-
lilitros de una solución preparada disolviendo 48 mililitros
de ácido perclórico al 50 por ciento y 24 mililitros de ácido
5 nítrico concentrado en 240 mililitros de 1,2-dimetoxi-
etano. Se obtuvieron de esta manera 9,65 gramos del produc-
to.

Análisis calculado para $C_{28}H_{36}ClNO$: C, 76,77; H, 8,28;
N, 3,20

10 Encontrado: C, 76,86; H, 8,36;
N, 3,13

Ejemplo 20C. 2-Ciclohexilmetil-1-(2-(3-(3,4-dicloroben-
zoil)fenil)propil)piperidina (un aceite color amarillo
preparada por la oxidación de 11,9 gramos (0,25 mol) de
15 2-ciclohexilmetil-1-(2-(3-(alfa-hidroxi-3,4-dicloroben-
cil)fenil)propil)piperidina descrita anteriormente en el
Ejemplo 3C) en 156 mililitros de una solución preparada
disolviendo 24 mililitros de ácido perclórico al 50 por
ciento y 12 mililitros de ácido nítrico concentrado en 120
20 mililitros de 1,2-dimetoxietano. Se obtuvieron de esta ma-
nera 5,2 gramos del producto.

Análisis calculado para $C_{28}H_{35}Cl_2NO$: C, 71,18;

H, 7,47; N, 2,96

Encontrado: C, 71,47; H, 7,82;

25

N, 2,96

Ejemplo 20D. 2-Ciclohexilmetil-1-(2-(3-(2-clorobenzoil)fenil)propil)piperidina (un aceite color amarillo)

5 preparada por la oxidación de 15,7 gramos (0,036 mol) de 2-ciclohexilmetil-1-(2-(3-(alfa-hidroxi-2-clorobencil)fenil)propil)piperidina (descrita anteriormente en el Ejemplo 3D) en 225 mililitros de una solución preparada disolviendo 48 mililitros de ácido perclórico al 50 por ciento y 24 mililitros de ácido nítrico concentrado en 240 mililitros de 1,2-dimetoxietano. Se obtuvieron de esta manera 6,4 gramos del producto.

Análisis calculado para $C_{28}N_3ClNO$: C, 76,77; H, 8,28;

N, 3,20

Encontrado: C, 76,47; H, 8,58;

N, 3,09

15 Ejemplo 21

Se agitó una solución de 11,0 gramos (0,126 mol) de morfolino en 24 mililitros de dimetilformamida con enfriamiento externo en un baño de agua y se trataron durante un período de 10 minutos con una solución de 17,35 gramos (0,06 mol) de 1-(3-benzoilfenil)-1-bromoetano en 24 mililitros de dimetilformamida. Cuando la mezcla quedó completa se agitó durante una hora adicional a la temperatura ambiente. La mezcla después se filtró, el filtrado se lavó con éter, el filtrado se vació sobre 125 mililitros de agua y la mezcla se extrajo dos veces con éter.

El aislamiento del producto en la forma de la base libre de los extractos de éter de la manera convencional, produjeron 14,8 gramos del producto aceitoso el que se cromatografió sobre alúmina utilizando una solución de 1:1 éter:
5 hexano como eluyente para dar 12 gramos de 4-[1-(3-benzoil fenil)etil]morfolino como un aceite color amarillo pálido.

Análisis calculado para $C_{19}H_{21}NO_2$: C, 77,26; H, 7,17;
N, 4,74

Encontrado: C, 76,95; H, 7,11;
N, 4,61

10

Ejemplo 22

Se mezcló 4-{2-[3-[alfa-aminobencil]fenil]etil} morfolino (15,6 gramos, 0,05 mol, descrito en el Ejemplo 16A) con 13,8 gramos (0,30 mol) de ácido fórmico al 97 por
15 ciento y 9,4 gramos (0,11 mol) de una solución de formaldehído al 35 por ciento. La mezcla se calentó a 95°C para efectuar la solución completa de la base gomosa, el calentamiento se continuó durante un periodo de 10 horas, y la solución se enfrió y se vació en una mezcla diluida de hidróxido de sodio/hielo. El aislamiento del material orgánico
20 de la manera usual por extracción con éter produjo 15,6 gramos de un aceite que se cromatografió sobre 400 gramos de alúmina utilizando como eluyente una mezcla de
25 1,5:98,5 de isopropilamina:hexano. Las primeras diez

fracciones, de 75 mililitros cada una de ellas, se recogieron y se guardaron, y las siguientes diez fracciones, entre 75 y 100 mililitros de cada una de ellas, se combinaron y se secaron por completo para dar 10,6 gramos de
5 4-(2-[3-(alfa-dimetilaminobencil)fenil]etil)morfolino como un aceite que se cristalizó al reposar, punto de fusión entre 60 y 63°C.

Análisis calculado para $C_{21}H_{28}N_2O$: C, 77,74; H, 8,70;

N, 8,63

10

Encontrado: C, 77,20; H, 8,60;

N, 8,48

Ejemplo 23

15

La reacción de 2-ciclohexilmetil-1-{2-[3-(4-metoxibenzoil)fenil]propil}piperidina descrita anteriormente en el Ejemplo 7 con ácido bromhídrico en ácido acético glacial, y el aislamiento del producto a partir de un medio neutral, produce la 2-ciclohexilmetil-1-{2-[3-(4-hidroxibenzoil)fenil]propil}piperidina.

20

Ejemplo 24

25

La reducción de alfa-(3-bromofenil)propionaldehído con borohidruro de sodio utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 y la reacción del 2-(3-bromofenil)propanol resultante con un exceso de dihidropirano a la temperatura ambiente en la presencia de unas cuantas gotas de áci

do clorhídrico concentrado, produce el éter tetrahidropropa
nílico de 2-(3-bromofenil)propano. La reacción de este últi
mo en éter dietílico con n-butil litio seguido por la
reacción del derivado de litio resultante con benzonitrilo
5 utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, pro
duce el 2-(3-benzoilfenil)propanol el que, al reaccionar
con ácido p-toluensulfónico en la presencia de piridina,
produce el p-toluensulfonato de 2-(3-benzoilfenil)propanol.
La reacción de este último con 1-ciclohexilpiperazina en
10 DMF en la presencia de carbonato de potasio anhidro pro
duce la 1-[2-(3-benzoilfenil)propil]-4-ciclohexilpiperaza
zina.

RESULTADO DE LAS PRUEBAS BIOLOGICAS

15 Las N-(3-[R₁-(fenil)-C(=X)]-fenilalquilo infe
rior)aminas de las fórmulas I y Ia de la invención han sido
probadas en el edema de carrageenina (CE) y en las pruebas
de artritis adyuvante (AA) y se ha encontrado que tienen
actividad antiinflamatoria. Los datos obtenidos en esta
20 forma, mencionados en términos de porcentaje de inhibición
a una dosis expresada en términos de milimoles (μM)/kg.,
se dan en la TABLA A siguiente. Para fines comparativos,
los datos obtenidos en la prueba del edema de carrageenina
sobre el compuesto de referencia (designado "Ref.") el 4-
25 [3-benzoilfenil]metil]morfolino, descrito en la Patente

Francesa No. 1.549.342, también aparece en la Tabla. Todos los datos se obtuvieron por administración oral.

TABLA A

	<u>Ejemplo</u>	<u>Dosis</u>	<u>C.E.</u>	<u>A.A.</u>
5	1	0,005	13	56**
		0,02	23	73**
		0,08	60**	91**
		0,324	73**	-
10	1A	0,004	0	-
		0,02	0	-
		0,08	51**	-
		0,324	62**	-
15	1B	0,004	0	-
		0,02	0	-
		0,08	13	-
		0,324	Toxic	-
20	1C	0,08	40*	-
		0,324	77**	-
	1D	0,08	36*	-
		0,324	65**	-

25

26-1-76

TABLA A (cont.)

	<u>Ejemplo</u>	<u>Dosis</u>	<u>C.E.</u>	<u>A.A.</u>
	3	0,005	0	0
		0,02	3	2
5		0,08	35*	30
	3A	0,004	0	-
		0,02	0	-
		0,08	34**	-
		0,324	75**	-
10	3B	0,08	19	-
		0,16	-	91**
		0,324	63**	-
	3E	0,004	14	-
15		0,02	34**	-
	4	0,004	0	-
		0,02	1	-
		0,08	18	-
20		0,324	72**	-
	5	0,004	14	-
		0,005	-	64**
		0,02	41*	70**
25		0,08	-	88**

TABLA A (contin.)

	<u>Ejemplo</u>	<u>Dosis</u>	<u>C.E.</u>	<u>A.A.</u>
5	5A	0,004	0	-
		0,02	0	-
		0,08**	58**	-
		0,324	68**	-
10	6	0,004	14	-
		0,02	5	-
		0,08	28*	-
		0,324	55**	-
15	7	0,004	0	-
		0,02	22	-
		0,08	-	63**
20	7A	0,08	45**	-
		0,16	-	90**
		0,324	60**	-
20	7B	0,004	3	-
		0,005	-	61**
		0,02	38*	55*
		0,08	-	85**

TABLA A (Cont.)

	<u>Ejemplo</u>	<u>Dosis</u>	<u>C.E.</u>	<u>A.A.</u>
5	7C	0,004	0	-
		0,02	10	-
		0,08	58**	-
		0,324	75**	-
10	7D	0,08	37**	-
		0,16	-	100**
		0,324	49**	-
	7E	0,08	33*	92**
		0,324	58**	
15	7F	0,08	33**	91**
		0,16	-	Toxic
		0,324	51**	-
20	7G	0,004	33**	-
		0,02	42**	-
		0,08	-	76**
25	7H(base)	0,004	29*	-
		0,02	44**	-
		0,08	-	81**

TABLA A (Cont.)

	<u>Ejemplo</u>	<u>Dosis</u>	<u>C.E.</u>	<u>A.A.</u>
5	7H(HCl)	0,08	68**	-
		0,324	73**	-
	7J	0,08	62**	-
		0,324	66**	-
10	8	0,004	2	-
		0,02	21	-
		0,08	33**	-
		0,324	68**	-
15	9	0,004	0	-
		0,02	0	-
		0,08	21	-
		0,324	47**	-
20	10	0,005	7	25
		0,02	26*	63*
		0,08	60**	91**
20	11	0,004	0	-
		0,02	15	-
		0,08	29*	-
		0,324	64**	-

TABLA A (cont.)

	<u>Ejemplo</u>	<u>Dosis</u>	<u>C.E.</u>	<u>A.A.</u>
5	12,14	0,005	21	69**
		0,02	41**	81**
		0,08	51**	87**
		0,324	69**	-
10	13	0,004	0	37**
		0,015	15	52**
		0,06	37*	78**
		0,08	54**	-
		0,324	56**	-
15	15	0,004	16	-
		0,02	43**	92**
		0,08		91**
	15A	0,08	27	-
		0,324	29	-
20	16	0,004	16	-
		0,005	-	80**
		0,02	31*	89**
		0,08	-	108**
25	16A	0,08	27	-
		0,324	39*	-

TABLA A (cont.)

	<u>Ejemplo</u>	<u>Dosis</u>	<u>C.E.</u>	<u>A.A.</u>
	16B	0,08	0	-
5		0,324	36*	-
	16C	0,08 ¹	49**	-
		0,324	84**	-
	17	0,004	9	-
10		0,02	16	-
		0,08	47**	-
		0,324	67**	-
	19	0,02	5	-
15		0,08	0	-
		0,16	-	1
		0,324	23*	-
	20	0,004	16	-
20		0,005	-	63**
		0,02	52**	90**
		0,08	-	Toxic

TABLA A (cont.)

	<u>Ejemplo</u>	<u>Dosis</u>	<u>C.E.</u>	<u>A.A.</u>
5	20A	0,004	9	-
		0,02	25	-
		0,08	46**	-
		0,324	70**	-
10	20B	0,004	14	-
		0,02	0	-
		0,08	22*	-
		0,324	65**	-
15	20C	0,004	17*	-
		0,02	15	-
		0,08	19*	-
		0,324	51**	-
20	20D	0,004	0	-
		0,005	-	35*
		0,02	36**	54*
		0,08	-	79**
20	21	0,08	32	-
		0,324	46**	-
20	22	0,08	29	-
		0,324	63**	-

TABLA A (cont.)

<u>Ejemplo</u>	<u>Dosis</u>	<u>C.E.</u>	<u>A.A.</u>
Ref.	0,08	0	-
5	0,324	23*	-

* Estadísticamente diferente de los controles $p. \leq ,05$
 ** Estadísticamente diferente de los controles $p. \leq ,01$

Algunas de las N-(3-[R₁-(fenil)-C(=X)]-fenilal
 10 quilo inferior)aminas de la fórmula I de la invención han
 sido probadas en cuanto a su actividad antiviral contra
 virus de herpes simplex de los tipos 1 y 2 y se ha encon-
 15 trado que tienen actividad antiviral. Los datos obtenidos
 de esta manera, se dan en la TABLA B siguiente, expresados
 en términos de Concentración Inhibitoria Mínima (mcg./ml.).

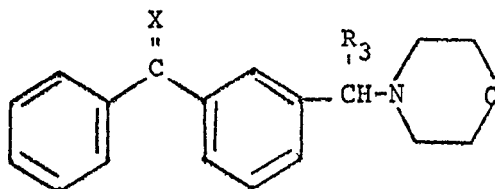
TABLA B

<u>Ejemplo</u>	<u>CIM</u>
1B	50 mcg./ml.
20 5	6 mcg./ml.
10	6 mcg./ml.
12,14	6 mcg./ml.

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento para preparar fenilalquilaminas que tienen la fórmula Ia

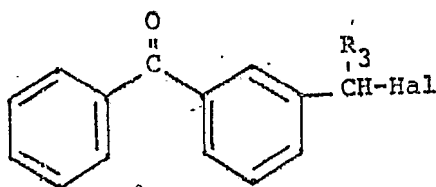


15

Ia

en donde el grupo >C=X representa >C=O y R_3 representa alquilo inferior o donde el grupo >C=X representa >CHNH_2 y R_3 representa hidrógeno, o una sal de adición de ácido de las mismas, caracterizado por: a) preparar un compuesto en el que >C=X representa >C=O y R_3 representa alquilo inferior por reacción de un compuesto de la fórmula XIII

25



XIII

5 en la que R_3 tiene los significados anteriores y Hal representa halógeno, con morfolina; o b) preparar un compuesto en el que >C=X representa >CHNH_2 y R_3 es hidrógeno por reducción con sodio en un alcohol inferior de un compuesto que tiene la fórmula Ia en la

10 que X es >C=NOH y R_3 es hidrógeno; y si se desea, convertir una sal de adición de ácido obtenida en otra sal de adición de ácido de la misma.

2ª.- Un procedimiento para preparar fenilalquilaminas.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 14. MAY 1977

P.A. Fernando de Eizaburu
Por Poder.