



CONCEDIDA

10 ES	11	12	13
	463284		A2
		22	
		FECHA DE PRESENTACION	
		17 OCT. 1977	

17 OCT 1977

1er CERTIFICADO DE ADICION

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
	733.502	18.10.76	EE.UU. de A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	31 CLASIFICACION INTERNACIONAL	31 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C07D//A61K	447.010

54 TITULO DE LA INVENCIÓN

Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 447.010, presentada el 14 de abril de 1.976, por PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-(3,3,3-TRIARILPROPILO)-4-FENIL-4-PIPERIDINA-METANOL.

71 SOLICITANTE (ES)

G.D. SEARLE & CO

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

P.O.Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.

72 INVENTOR (ES)

Gilbert William Adelstein., Esam Zafer Dajani., Chung Hwai Yen

73 TITULAR (ES)

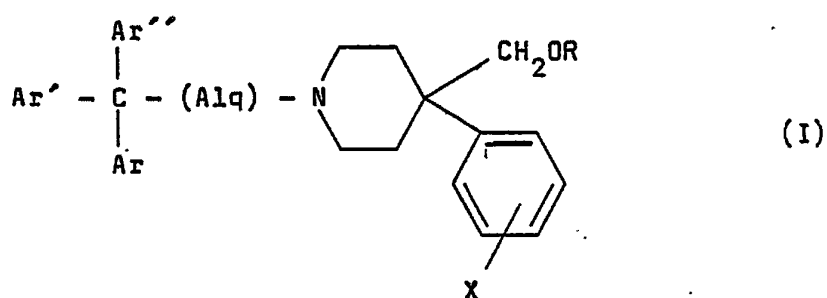
74 REPRESENTANTE

D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

Concedida en virtud de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILÍCESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUN 1978

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



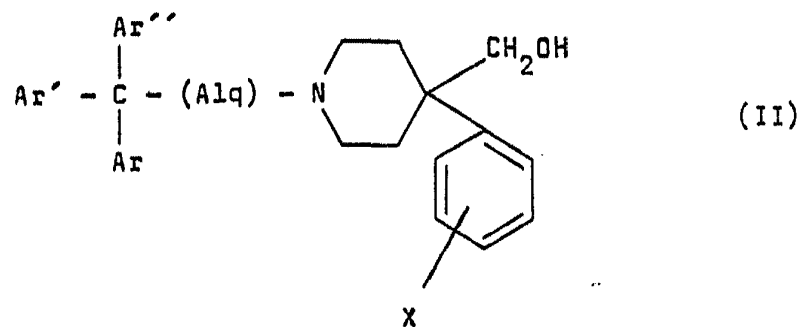
5 y sus sales de adición de ácido, en la que Alq es alquileno de cadena recta o ramificada con 2 a 4 átomos de carbono; Ar y Ar' son fenilo; Ar'' es fenilo o piridilo; X es hidrógeno, halógeno o metilo; R es un radical alquilo con 5 a 10 átomos de carbono.

10 Los radicales alquileno abarcados por el término Alq están ejemplificados por etileno, propileno o trimetileno. El término "radical alquilo" está ejemplificado por pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo. El término "halógeno" está ejemplificado por fluor, cloro, bromo o yodo.

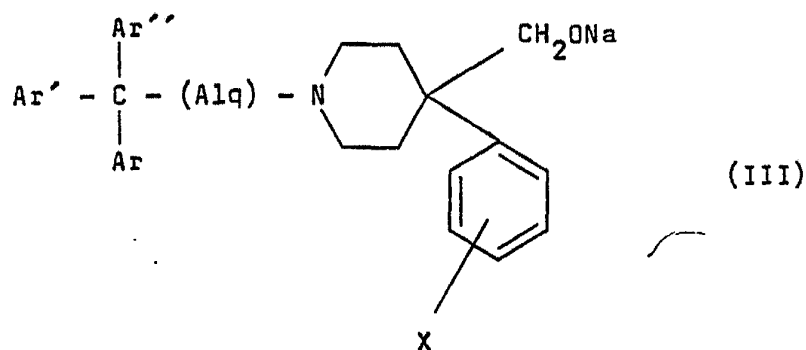
15 Las bases orgánicas de esta invención forman sales de adición de ácido no tóxicas con distintos ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales se forman con ácidos tales como sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfámico, cítrico, láctico, maléico, málico, succínico, tartárico, cinámico, acético, benzóico, glucónico, ascórbico y ácidos relacionados.

20 El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula general (I), comprende hacer reac-

cionar un compuesto de fórmula general:



5 en la que Alq, Ar, Ar', Ar'' y X se definen como anteriormente, con hidruro sódico en un disolvente adecuado, para dar los compuestos de fórmula general:

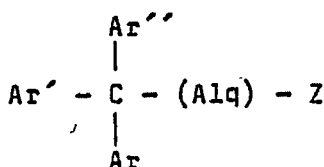


10 en la que Alq, Ar, Ar', Ar'' y X se definen como anteriormente, los cuales se tratan con un haluro de alquilo en donde la mitad alquilo contiene de 5 a 10 átomos de carbono, para dar los compuestos de fórmula I.

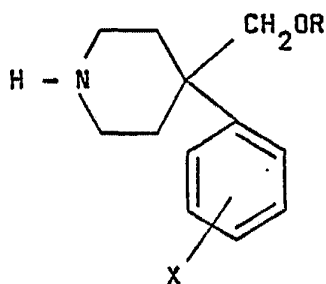
Disolventes orgánicos que son útiles para la práctica de esta invención son tetrahidrofurano, éter etílico,

1,2-dimetoxietano y diglima (el éster dimetílico de dietilenglicol). El tetrahidrofurano es un disolvente preferido.

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



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



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

Los compuestos obtenidos por la presente invención poseen valiosas propiedades farmacológicas. Los mismos son unos potentes agentes anti-diarreícos.

La utilidad anti-diarreíca de los presentes com

puestos se evidencia por su capacidad para inhibir la motilidad gastrointestinal, como se indica en los siguientes ensayos.

Ensayo de harina de carbón

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

La dosis eficaz media (ED_{50}) fue calculada para el compuesto utilizando el método logístico de Berkson (1953).

En el ensayo anterior, la 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-fenil-4-hexiloximetilpiperidina tiene un valor ED_{50} de $4,04 \pm 1,66$ mg/Kg IG.

Diarrea en la rata inducida con aceite de ricino

30 Ratas macho adultas, Charles River, permanecieron sin recibir alimento alguno, en jaulas comunitarias, durante 24 horas antes del ensayo, con libre acceso a agua. El compuesto fue administrado intragastricamente (suspendido en

0,5 % de metilcelulosa) una hora antes de la administración de aceite de ricino, en una dosis de 1 ml/rata IG. Las ratas fueron observadas entonces con respecto a la presencia o ausencia de diarrea, a intervalos de una hora durante un período de hasta 8 horas después de la administración del aceite de ricino. Los valores de la dosis eficaz media, a cada intervalo de una hora, fueron calculados para el compuesto, utilizando el método de Berkson (1.953). Cuando se ensaya según el método anterior, se encuentra que la 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-fenil-4-hexiloximetilpiperidina tiene un valor ED_{50} de $0,76 \pm 0,12$ mg/Kg IG a la segunda hora.

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

EJEMPLO 1

Una mezcla de 2 partes de trifenilcarbinol y 8 partes de ácido malónico, se calienta a 170° durante 31 horas. Esta mezcla se enfría y se disuelve luego en etanol caliente. El ácido 3,3,3-trifenilpropiónico, que funde a 182° , cristaliza en etanol tras enfriamiento. Se refluyen entonces 1 parte de ácido 3,3,3-trifenilpropiónico con 5 partes de cloruro de tionilo, durante 4 horas, y el exceso de cloruro de tionilo se elimina en vacío para proporcionar el cloruro de 3,3,3-trifenilpropionilo en bruto. Se hacen reaccionar entonces 9 partes de este cloruro de 3,3,3-trifenilpropionilo con 27 partes de ácido etil-4-fenil-4-piperidinacarboxílico, en presen-

5 cia de 4 partes de trietilamina en benceno. La imida resultante se reduce con 5 partes de hidruro de litio-aluminio en éter a reflujo, durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfría y se trata con una solución acuosa al 15 % de hidróxido sódico, para descomponer cualquier hidruro de litio-aluminio sin reaccionar. La mezcla de reacción se filtra luego y se lava con éter. La solución etérea se evapora para dar un aceite. Este aceite se enlecha en HCl al 10 % y se distribuye entre ácido y éter. La fase acuosa que contiene un aceite insoluble, se extracta con cloruro de metileno y se saca sobre sulfato 10 sódico anhidro. La evaporación de esta solución de cloruro de metileno proporciona un sólido que se recibe en acetona y se precipita con éter para dar hidrocloreuro de 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-(4-fenil)-4-piperidinametanol, que funde a 256 - 15 259^o.

EJEMPLO 2

20 Se calienta a 40^o C., durante 2 horas, bajo nitrógeno, con agitación, una suspensión de 2,84 partes en peso de 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-fenil-4-piperidina metanol (obtenido a partir del correspondiente hidrocloreuro), 0,34 partes en peso de una suspensión de hidruro sódico al 50 % en aceite mineral y 70 partes en volumen de 1,2-dimetoxietano. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se añaden 0,87 partes en volumen de bromuro de n-hexilo y se agita luego la 25 mezcla a temperatura ambiente durante 5 días. El disolvente se evapora bajo presión reducida para dar una goma que se trata con éter. El sólido sin disolver se filtra. El filtrado se separa luego un vacuo para dejar un residuo. El residuo se distribuye entre hidróxido sódico diluído y cloruro de metile

no. La capa de cloruro de metileno se lava entonces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se separa in vacuo para dar una goma. Esta goma se cromatografía sobre gel de sílice neutra empleando una mezcla disolvente de etanol - benceno (2 : 98) como eluente. Las fracciones deseadas se combinan y evaporan. El residuo resultante se cromatografía de nuevo usando gel de sílice neutra como absorbente de la columna y una mezcla disolvente de benceno-etanol-hidróxido amónico concentrado (85 : 14 : 1) como eluente a baja presión. Las fracciones deseadas de la cromatografía se combinan y se separan in vacuo para dejar un aceite. El aceite se disuelve luego en éter y se filtra. El filtrado se trata con un exceso de solución de ácido clorhídrico 7N/isopropanol y se separa in vacuo para dar una goma. El tratamiento de la goma con éter se traduce en la solidificación de la goma. Esta mezcla se separa in vacuo para dar un sólido residual blanco. Este sólido se recristaliza en acetona - éter y se seca in vacuo para dar hidrocloruro de 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-fenil-4-hexiloximetilpiperidina, que funde a 152 - 155° C.

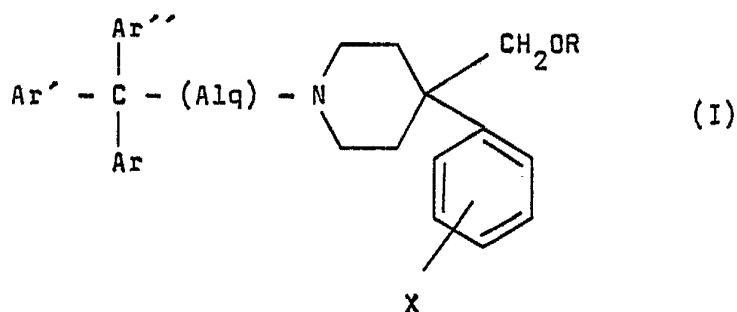
La sustitución del bromuro de hexilo del Ejemplo 2 por bromuro de octilo y la repetición sustancial del procedimiento descrito en el Ejemplo 2, proporciona hidrocloruro de 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-fenil-4-octiloximetilpiperidina.

La sustitución del 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-fenil-4-piperidina metanol del Ejemplo 2 por 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-(4-clorofenil)-4-piperidina metanol y la repetición sustancial del procedimiento descrito en el Ejemplo 2, proporciona hidrocloruro de 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-(4-clorofenil)-4-hexiloximetilpiperidina.

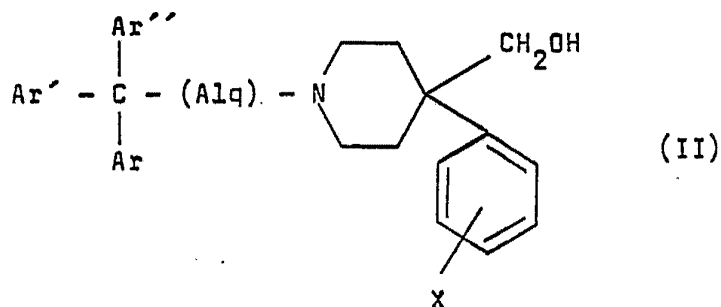
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 447.010, presentada el 14 de Abril de 1976, PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-(3,3,3-TRIARILPROPI)-4-FENIL-4-PIPERIDINA-METANOL, de fórmula general:



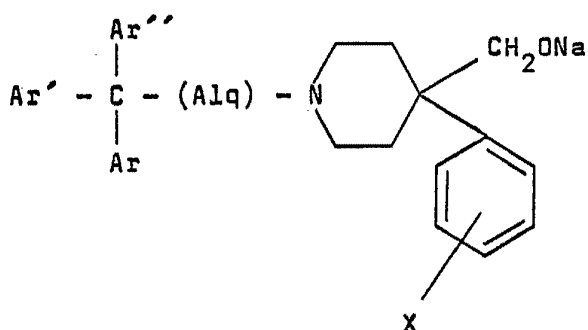
10 y sus sales de adición de ácido, en la que Alq es alquileo de cadena recta o ramificada con 2 a 4 átomos de carbono; Ar y Ar' son fenilo; Ar'' es fenilo o piridilo; X es hidrógeno, halógeno o metilo; R es un radical alquilo con 5 a 10 átomos de carbono; caracterizadas porque comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:



en la que Alq, Ar, Ar', Ar'' y X se definen como anteriormen-

109

te, con hidruro sódico en un disolvente adecuado, para dar un compuesto de fórmula:



5 en la que Alq, Ar, Ar', Ar'' y X se definen como anteriormente, y tratar estos compuestos con un haluro de alquilo en don
de la mitad alquilo contiene de 5 a 10 átomos de carbono, para dar los compuestos de fórmula I.

10 2ª.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se hacen reaccionar 1-(3,3,3-trifenilpropil)-4-fenil-4-piperidinametóxido con bromuro de hexilo.

15 3ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 447.010, presentada el 14 de Abril de 1976, PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-(3,3,3-TRIARILPROPI)-4-FENIL-4-PIPERIDINA-METANOL, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 17 OCT. 1977

G.D. SEARLE & CO
J. M. GOMEZ ARCO Y POMBO
P. E. FERNANDEZ J. SANCHEZ DIAZ

pe