

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 AI
21	466239	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	21.1.78	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
763.294	27.1.77	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE AZACICLOALCANOS, AZACICLOALQUENOS Y SUS DERIVADOS"

71 SOLICITANTE (S)	(HOE 77/F 064)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)
Lawrence Leo Martin, Helen Hu Ong, Vernon Brian Anderson y Charles Anthony Crichlow

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE	(P.- 67.756)
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	

1

Esta invención se refiere a nuevos azacicloalcanos, azacicloalquenos y sus derivados, que son útiles como antidepresivos, anticonvulsivos, tranquilizantes, analgésicos, y como compuestos intermedios para ellos, a métodos de prepararlos, a métodos de tratamiento con cantidades farmacéuticamente eficaces de los mismos, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos como ingredientes activos esenciales.

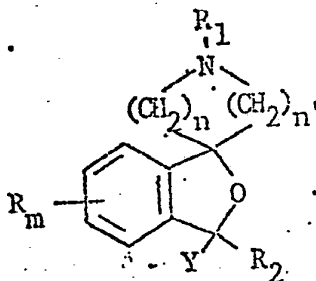
5

10

Que sepan los autores de la presente invención, los compuestos de la misma no se han fabricado, usado, descrito ni sugerido hasta ahora.

Bauer y otros, en la patente de los EE.UU. n.º 3.959.475, describen 1,3-dihidrospiro(isobenzofuranos) sustituidos de fórmula

15

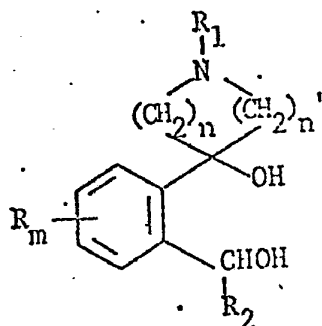


20

en la que R es hidrógeno, alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, halógeno, hidroxilo o metilendioxi; R₁ es hidrógeno, alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoholalcoholo de 4 a 8 átomos de carbono, alqueniolo de 3 a 6 átomos de carbono,

25

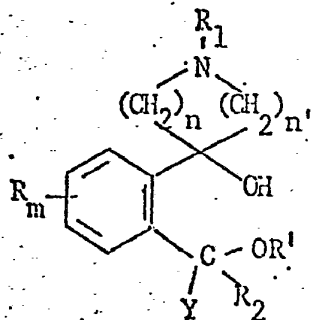
1 fenilalcoholo de fórmula $-(CH_2)_x-PhR$, difenilalcoholo de
 fórmula $-(CH_2)_m-CH(PhR)_2$, difenilmetoxialcoholo de fórmula
 $-(CH_2)_m-OCHPh_2$, alcanofilo de 2 a 6 átomos de carbono, fe-
 5 nilalcanofilo de fórmula $-CO(CH_2)_x-PhR$, benzoílo de fórmula
 $-COPhR$, benzoilalcoholo de fórmula $-(CH_2)_m-COPhR$, fenilhi-
 droxialcoholo de fórmula $-(CH_2)_m-CHOHPhR$, alcoxicarbonilo
 de 2 a 6 átomos de carbono, feniloxicarbonilo o cicloalco-
 hilcarbonilo de 4 a 8 átomos de carbono; R_2 es alcoholo de
 1 a 6 átomos de carbono o fenilo de fórmula $-PhR_m$; Y es hi-
 10 drógeno, alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1
 a 6 átomos de carbono, hidróxi o fenilo de fórmula PhR ; Ph
 es fenilo; m, n y n' son números enteros de 1 a 3, y x es
 un número entero de 1 a 4, así como los antipodas ópticos
 y sus sales por adición de ácido farmacéuticamente acepta-
 15 bles. Además, la misma patente describe, como compuestos
 intermedios, o-hidroxialcoholifenilcicloazalcanoles de fór-
 mula



20 y o-hidroxialcoholifenilcicloazalcanoles o sus éteres de
 25 fórmula

1

1



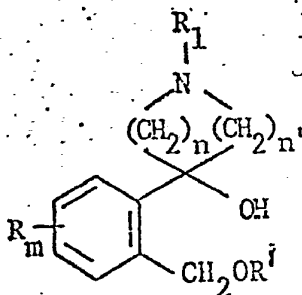
5

donde R' es hidrógeno, alcoholo o tetrahidropiraniolo. No se encontró que estos compuestos intermedios demostraran ninguna actividad biológica.

10

Bauer y otros, en la patente de los EE.UU. nº 3.962.259, describe, también como compuestos intermedios, o-hidroximetilfenilcicloazalcanoles y sus éteres, de fórmula

15



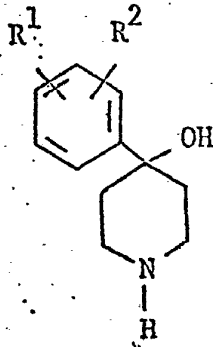
20

donde R' es hidrógeno o alcoholo, R y R₁, m, n y n' son como se han definido antes. Estos compuestos intermedios no sugieren estructuralmente los compuestos descritos en la presente invención, y no se encontró que demostrasen actividad biológica.

25

28127

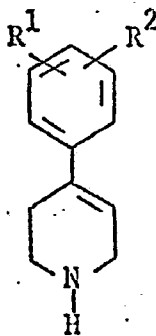
Biel y otros, en las patentes de los EE.UU. Nos. 3.301.862 y 3.350.403, se refieren de modo genérico a compuestos intermedios de fórmula



1
5
10
15
20
25

donde uno o ambos R¹ ó R² pueden ser bencilo. Esto, como se verá más adelante, es pertinente porque los compuestos descritos en la presente solicitud están técnicamente dentro del alcance de esta descripción genérica amplia. No obstante, las patentes de Biel y otros ni sugieren ni describen ni un sólo compuesto en que un grupo bencilo esté unido a la posición 2 u orto del anillo de fenilo, siendo el único compuesto intermedio que contiene bencilo, identificado específicamente, la 4-(3-bencilfenil)-4-hidroxipiperidina. Se ha encontrado en esta invención que la sustitución de un bencilo en esta posición 2 u orto está relacionada críticamente con una actividad biológica, especialmente antidepresiva. Además, no hay ninguna explicación de cómo preparar los compuestos intermedios antedichos, y no hay ninguna descripción real de un compuesto comprendido por la fórmula genérica anterior en el que el grupo bencilo esté en esta posición 2 u orto.

De modo similar, Biel y otros, en las patentes de los EE.UU. Nos. 3.221.017 y 3.221.018, se refieren de modo genérico a 1,2,5,6-tetrahidropiridinas de fórmula



1
5
10
15
20
25

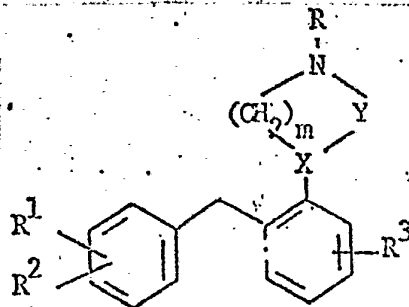
donde se incluye bencilo en la definición de R¹ y R², como compuestos intermedios en la preparación de 4-arilpiridinas. Estas patentes, igual que las patentes de los EE.UU. Nos. 3.301.862 y 3.350.403 antes citadas, tampoco sugieren ni describen ni un solo compuesto comprendido en el objeto de la presente solicitud, siendo el único compuesto intermedio identificado en estas patentes el compuesto sustituido por bencilo en posición 3, la 4-(3-bencilfenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina. Tampoco la patente de Beil y otros describe ni sugiere ninguna actividad biológica de estos compuestos intermedios.

Se observa en la descripción de las patentes de Biel y otros, por ejemplo en las líneas 14 a 18, columna 5, de la 3.221.018, que los materiales de partida usados en los procedimientos de Biel y otros son compuestos que están disponibles en el comercio, bien conocidos en la técnica, o se preparan fácilmente, no son aplicables a ninguno de los compuestos, incluyendo los isómeros de posición, descritos y reivindicados en esta solicitud.

Esta invención se refiere a azacicloalcanos,

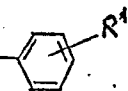
1 azaciccloalquenos y sus derivados de fórmula

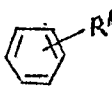
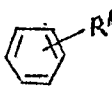
5



10

donde X es C-R⁴ ó C; Y es -(CH₂)_n- cuando X es CR⁴ y
 =(CH)-(CH₂)_{n-1}- cuando X es C; R es hidrógeno, alcoholo
 inferior, fenil-alcoholo inferior de fórmula

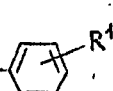
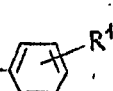
-(CH₂)_p-, hidroxi, benzoil-alcoholo inferior

de fórmula -C(=O)-, cicloalcoholo inferior

15

ferior en el que el anillo de cicloalcoholo contiene de 3
 a 6 átomos de carbono, alcoxi-carbonilo de desde 2 a 6 áto-
 mos de carbono, feniloxycarbonilo, benzóilo, benzoiloxi ó

20

-(CH₂)_p--C(=O)-O-C(=O)-O-; R¹, R² y R³ son iguales o diferen-
 tes, y cada uno puede ser hidrógeno, halógeno, alcoxi de 1
 o 2 átomos de carbono, alcoholo inferior, hidroxi o trifluo-
 rometilo; R⁴ es hidrógeno u OR⁵; R⁵ es hidrógeno, acilo in-
 ferior, benzóilo o cicloalcanóilo en el que el anillo de

1 cicloalcohilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono; m es el
número entero 1 ó 2; n es uno de los números enteros 1, 2
ó 3; la suma de m y n es 3 ó 4; p es uno de los números en
5 teros 1, 2, 3 ó 4; y a las sales por adición de ácidos far
macéuticamente aceptables de los mismos. En lo dicho ante
riormente, la expresión "inferior" significa que el radical
descrito contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

Los compuestos que se prefieren por su actividad
biológica son aquéllos en que R es hidrógeno, alcohol o
10 hidroxilo. Los compuestos más preferidos dentro de este gru
po son aquéllos en los que X es C-H.

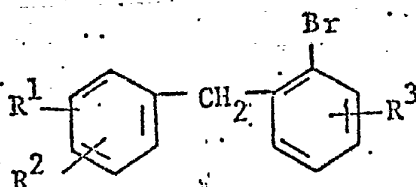
Acidos útiles para preparar las sales por adi
ción de ácido farmacéuticamente aceptables de la invención
incluyen ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhí
15 drico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y percló
rico, así como ácidos orgánicos tales como los ácidos tar
tárico, cítrico, acético, succínico, maleico, fumárico y
oxálico.

Algunos compuestos comprendidos en el alcance de
20 esta invención tienen mayor actividad farmacéutica que
otros. Estos últimos son, sin embargo, deseables como com
puestos intermedios para la preparación de los compuestos
más activos, como se pondrá de manifiesto en la siguiente
descripción de varios métodos de preparación.

25 Método A

1

Un 2-bromodifenilmetano de fórmula

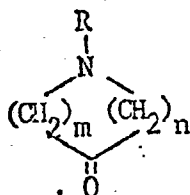


5

en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido antes, con exclusión de hidroxilo, se convierte en su derivado de litio por tratamiento con alcohol-litio a temperatura reducida, de alrededor de -80 a -30°C , en un disolvente tal como éter, hexano o tetrahidrofurano. El derivado de litio resultante se deja reaccionar con un compuesto de fórmula

10

15

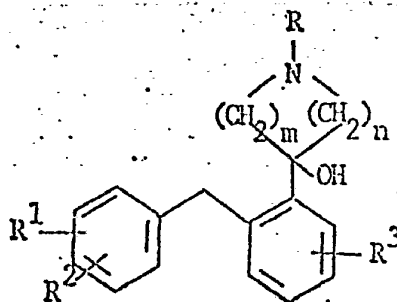


donde m y n y la suma de m y n son como se han definido antes, y R es alcoholo inferior, fenil-alcoholo inferior o cicloalcohol-alcoholo inferior, a una temperatura de -80 a -20°C , preferiblemente de -60 a -30°C , en un disolvente tal como éter, tetrahidrofurano o hexano, para dar el correspondiente azacicloalcohol sustituido en N , un compuesto de la invención de fórmula

25

1

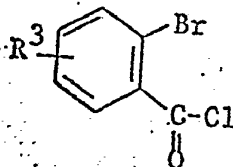
5



10

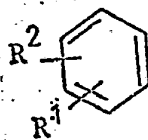
15

El 2-bromodifenilmetano de partida se prepara reduciendo una 2-bromobenzofenona correspondiente. Un método adecuado de efectuar esta reducción es por medio de una reducción de Clemmensen. Otro método muy adecuado implica el uso de ácido yodhídrico y fósforo en condiciones de reflujo. Un método adecuado de preparar una 2-bromobenzofenona es hacer reaccionar un cloruro de 2-bromobenzóilo de fórmula



20

con un benceno de fórmula



25

1 en condiciones de reacción de Friedel-Crafts.

Método B

5 Un azacicloalcanol sustituido en N como el anterior, descrito en el Método A, en que R es bencilo, puede hidrogenarse, por ejemplo con un catalizador de paladio sobre carbón, para dar un azacicloalcanol no sustituido en N.

Método C

10 Un azacicloalcanol sustituido en N descrito en el método A, puede esterificarse por tratamiento con un anhídrido de ácido, ácido o cloruro de ácido apropiado, para dar un éster de la invención en el que X es C-OR⁵ y R⁵ es acilo inferior, benzoílo o cicloalcanoílo en el que el anillo de cicloalcohilo contiene de 3 a 6 átomos de
15 carbono. En algunos casos pueden mejorarse los rendimientos convirtiendo el azacicloalcanol en su derivado de litio, que a su vez es esterificado.

Método D

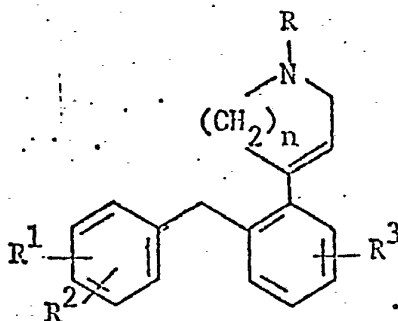
20 Un azacicloalcanol no sustituido en N, descrito en el Método B, puede hacerse reaccionar de modo conocido con cloruro de benzoílo, para dar el correspondiente N-benzoil-azacicloalcanol.

Método E

25 Un azacicloalcanol, descrito en los métodos A o B, se deshidrata para formar su correspondiente azacicloal

1 queno de fórmula

5



10

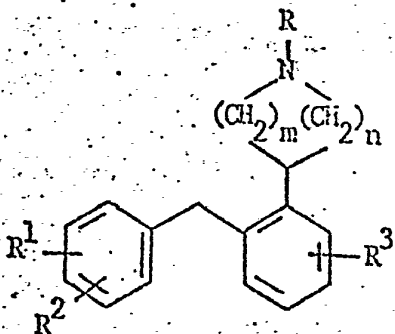
La deshidratación puede efectuarse con uno o varios agentes deshidratantes, incluyendo ácido trifluoroacético, ácido fórmico, y una mezcla de ácido acético glacial y ácido clorhídrico concentrado, a una temperatura desde la ambiente hasta la de reflujo de la mezcla de reacción.

15

Método F

Un azacicloalqueno preparado según el Método E puede hidrogenarse como se describe en el Método B, para preparar el correspondiente azacicloalcano sustituido o no sustituido en N, un compuesto de la invención de fórmula

20



25

1 donde R no es bencilo.

Método G

5 Un cicloazalcano sustituido en N, preparado según el Método F, en el que R es alcohol, puede tratarse con un cloroformiato, por ejemplo un cloroformiato de alcohol o fenilo, a una temperatura de desde 25 a 125°C, en un disolvente tal como tolueno, benceno, o cloruro de metileno, para dar el correspondiente N-alcoxicarbonil- ó N-feniloxicarbonil-cicloazalcano, un compuesto de la invención.

10

Método H

15 Un N-alcoxicarbonil- ó N-feniloxicarbonil-cicloazalcano, preparado en el Método G, se trata con una base tal como hidróxido de sodio o de potasio en un disolvente tal como agua o etanol, o con un ácido tal como bromuro de hidrógeno en ácido acético, a una temperatura desde la ambiente a 125°C, para dar el correspondiente azacicloalcano no sustituido en N, un compuesto de la invención.

Método I

20 Un compuesto no sustituido en N, preparado por los métodos B, C, E, F ó H, puede convertirse en el correspondiente compuesto N-benzoiloxilado, un compuesto de la invención, por adición de una disolución enfriada de peróxido de benzoílo en un disolvente orgánico adecuado, tal como benceno.

25

1 Método J

Un compuesto N-benzoiloxilado, preparado en el Método I, se convierte en su correspondiente compuesto N-hidroxiado, un compuesto de la invención, por un método conocido en la técnica. Uno de estos métodos es la separación del grupo benzoiloxi por tratamiento con hidróxido de potasio o de sodio acuoso en etanol, y permitiendo que la mezcla reaccione a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

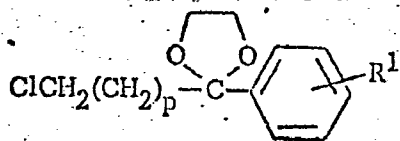
10 Método K

Un éster, preparado por el Método C, puede hidrogenarse completamente hasta formar su correspondiente azacicloalcano por un método conocido en la técnica. Uno de tales métodos implica usar un catalizador de paladio sobre carbón.

15 Método L

Un compuesto no sustituido en N, preparado por los Métodos B, C, E, F ó H, puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula

20



25

28127

1 donde p y R¹ son como se han definido antes, para producir
un compuesto correspondiente. Esta reacción puede efectuar-
se en presencia de un disolvente orgánico tal como n-buta-
5 nol y un eliminador de ácido, a temperatura desde la ambien-
te a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

Método M

Un compuesto preparado en el Método L puede some-
terse a hidrólisis por un método conocido en la técnica,
para dar un compuesto N-benzoilalcoholado, un compuesto de
10 la invención. Uno de tales métodos se efectúa con una mez-
cla en reflujo de metanol y ácido clorhídrico concentrado.

Método N

Un compuesto que contiene alcoxi, en el que un
grupo alcoxi está situado sobre un anillo de fenilo, puede
15 desalcoholarse por un método conocido en la técnica, para
dar un compuesto fenólico correspondiente. Un método pre-
ferido es desalcoholar con ácido bromhídrico a reflujo, ba-
jo una atmósfera inerte tal como nitrógeno.

Los compuestos de la invención son útiles en el
20 tratamiento de depresiones en mamíferos, como se demuestra
por su capacidad para inhibir en ratones la ptosis inducida
por tetrabenazina [International Journal of Neuropharmaco-
logy, 8, 73, 1969], un ensayo normalizado para evaluar
las propiedades antidepressivas. Así, por ejemplo, las dosis
25 intraperitoneales con las que los siguientes compuestos cau-

1 sen una inhibición del 50% de la ptosis inducida por tetra-
benazina en ratones (DE₅₀) son:

TABLA I

	<u>DE₅₀, mg/kg</u>
5 Clorhidrato de 4-[2-(α -feniltolil)]-piperidina	1,7
4-[2-(α -feniltolil)]-1,2,3,6-tetrahidropiridina	2,1
Clorhidrato de 1-metil-4-[2-(α -feniltolil)]-piperidina	2,5
10 Clorhidrato de 4-[2-(α -feniltolil)]-4-piperidinol	5,4
Bromhidrato de 4-{2-[α -(4-fluorofenil)tolil]-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina}	8,0
4-{2-[α -(4-fluorofenil)tolil]-1-metil-4-piperidinol}	8,2
1-metil-4-[2-(α -feniltolil)]-1,2,3,6-tetrahidropiridina	8,8
15 1-metil-4-[2-(α -feniltolil)]-4-piperidinol	8,0
1-hidroxi-4-[2-(α -feniltolil)]-piperidina	3,0

20 De modo similar, una dosis intraperitoneal de 25 mg/kg de clorhidrato de 4-acetoxi-1-metil-4-[2-(α -feniltolil)]-piperidina efectúa una inhibición de 40% de la ptosis inducida por tetrabenazina. Estos datos ilustran que los compuestos de esta invención son útiles para el tratamiento de una depresión cuando se administran en cantidades comprendidas entre 0,1 y 50 mg/kg.

25 Los compuestos de la invención son útiles como
28127

1 agentes analgésicos debido a su capacidad para aliviar el
 dolor en mamíferos. La utilidad analgésica de los compues-
 5 tos de esta invención se demuestra en el ensayo de contorsión inducida por 2-fenil-1,4-quinona en ratones, un ensayo normalizado para efectos analgésicos (Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 95, 729, 1957). Así, por ejemplo, se alcanza una inhibición del 50% de la contorsión por la administración oral de 28,4 mg/kg de peso corporal de clorhidrato de 4-acetoxi-1-metil-4- γ -2-(α -feniltolil) γ piperidina. A continuación, en la Tabla II, se muestran otros compuestos representativos de la invención y sus respectivas capacidades para inhibir dicha contorsión.

TABLA II

	<u>Dosis, en mg/kg</u>	<u>% de inhibi- ción de la contorsión</u>
15	1-metil-4- γ -2-(α -feniltolil) γ -4-piperidinoI	50,0 ao [Ⓝ] 41
	Clorhidrato de 1-metil-4- γ -2-(α -feniltolil) γ piperidina	61,7 ao 50
	4- γ -2-(α -feniltolil) γ -1,2,3,6-tetrahidropiridina	7,8 sc ^{ⓃⓃ} 50
20	Clorhidrato de 1-metil-4- γ -2-(α -feniltolil) γ -4-propioniloxipiperidina	8,9 sc 50
	Clorhidrato de 4-benzoiloxi-1-metil-4- γ -2-(α -feniltolil) γ piperidina	12,8 sc 50

Ⓝ ao significa administración oral

ⓃⓃ sc significa administración subcutánea

25

1 Estos datos muestran que los compuestos de la in-
vención son útiles como agentes analgésicos en una dosis
de 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal. Como comparación, aspi-
rina y clorhidrato de propoxifeno, agentes analgésicos,
5 conocidos, causan un 34% y un 50% de inhibición de la con-
torsión, respectivamente, en una dosis de 60 mg/kg de ao.

 Los compuestos de la presente invención son tam-
bién útiles como agentes anticonvulsivos para mamíferos,
como se determina por el método de L.A. Woodbury y V.D.
10 Davenport, en Arch. Int. Pharmacodynam. Vol 92, 1952, en
las páginas 97-107. Por ejemplo, la dosis intraperitoneal
de 17,6 mg/kg de peso corporal de bromhidrato de 1-metil-
-4- $\left\{ 2-\left[\alpha \text{-(4-fluorofenil)tolil} \right] \right\}$ -1,2,3,6-tetrahidro-
piridina produce una protección de 83% del efecto de un
15 electrochoque supramaximo (SES). En la Tabla III a conti-
nuación se muestran dosis intraperitoneales de otros com-
puestos representativos de la invención, y su capacidad
para proteger respecto del efecto del SES.

20 TABLA III

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis, mg/kg</u>	<u>% de protec- ción contra el SES</u>
Clorhidrato de 1-bencil-3- $\left[2-\left(\alpha \text{-fe-niltolil} \right) \right]$ -3-pirrolidinol	50	83
Clorhidrato de 1-metil-4- $\left[2-\left(\alpha \text{-feniltolil} \right) \right]$ -piperidina	50	83
1-metil-4- $\left\{ 2-\left[\alpha \text{-(4-fluorofenil)to-lil} \right] \right\}$ -4-piperidinol	23,3	50

25

28127

1

TABLA III (continuación)

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis, mg/kg</u>	<u>% de protec- ción contra el SES</u>
Bromhidrato de 1-metil-4- $\left\{ \begin{array}{l} 2-\left[\begin{array}{l} 4- \\ -\text{metoxifenil} \end{array} \right] \text{tolil} \end{array} \right\} -1,2,3,6\text{-te-}$ trahidropiridina	25,6	50
5 1-metil-4- $\left[\begin{array}{l} 2-(\alpha\text{-feniltolil}) \end{array} \right] -4\text{-}$ piperidinol	36	50
Bromhidrato de 1-fenetil-4- $\left[\begin{array}{l} 2- \\ -(\alpha\text{-feniltolil}) \end{array} \right] -$ piperidina	37,5	50
10 Clorhidrato de 1-metil-4- $\left[\begin{array}{l} 2-(\alpha\text{-} \\ -\text{feniltolil}) \end{array} \right] -4\text{-propioniloxipiperi}$ dina	50	50

Estos datos ilustran la utilidad de los compues-
tos de la invención para el tratamiento de la convulsión
en mamíferos cuando se administran en cantidades compren-
didas entre alrededor de 1 y 50 mg/kg de peso corporal por
día.

15

Los compuestos de la invención son además útiles
como tranquilizantes por su capacidad para invertir la to-
xicidad de la anfetamina, medida en el ensayo de inversión
de la toxicidad de hacinamiento con anfetamina (M.R.A.

20

Chance J. Pharmacol Exper. Therap., 87, páginas 214-219
(1946) y C.D. Proctor, J.T. Putts, R.O. Lundy y E.J. Green
field. Arch. Int. Pharmacodynam. 163 (1), páginas 79-86,
1966). En nuestro ensayo, "ratones hacinados" significa 5
ratones/grupo situados de tal modo que disponen de 20 cm²
de espacio de suelo por ratón. Los animales se hacinan

25

1 inmediatamente después de inyectarlos con sulfato de anfe-
tamina y después se comprueban en cuanto a supervivencia
hasta durante 3 horas. Por ejemplo, en estas condiciones
una dosis oral de 20 mg/kg de peso corporal de 1-[3-(4-
5 -fluorobenzoil)propil]-4-[2-(α -feniltolil)]piperidina efec-
túa una protección de 60% contra la dosis intraperitoneal
de 15 mg/kg de sulfato de anfetamina. Estos datos ilustran
que los compuestos de la invención son útiles como tranqui-
lizantes cuando se administran en cantidades comprendidas
10 entre 0,1 y 50 mg/kg.

Pueden administrarse cantidades eficaces de los
compuestos de la invención a un paciente por uno cualquiera
de varios métodos, por ejemplo por vía oral en forma de
cápsulas o tabletas, por vía parenteral en forma de solucio-
15 nes o suspensiones estériles, y en algunos casos por vía
intravenosa en forma de soluciones estériles. Los productos
finales de base libre, aunque eficaces por sí mismos, pue-
den formularse y administrarse en forma de sus sales por
adición de ácido farmacéuticamente aceptables, con fines
20 de obtener estabilidad, conveniencia de cristalización, ma-
yor solubilidad y similares.

Los compuestos activos de la presente invención
pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un dilu-
yente inerte o con un excipiente o vehículo comestible, o
25 pueden introducirse en cápsulas de gelatina, o pueden com-

1 primirse a la forma de tabletas. Con el fin de efectuar una
administración terapéutica oral, en los compuestos activos
de la invención pueden incorporarse excipientes y usarse
5 en forma de tabletas, comprimidos, cápsulas, elixires, sus-
pensiones, jarabes, obleas, goma de mascar y similares. Es-
tos preparados han de contener al menos 0,5% de compuesto
activo, pero pueden variarse dependiendo de la forma parti-
cular, y puede estar convenientemente entre 4% y alrededor
de 70% del peso de la unidad. La cantidad de compuesto ac-
10 tivo en dichas composiciones es tal que se obtendrá una
dosificación adecuada. Las composiciones y los preparados
preferidos según la presente invención se preparan de modo
que una forma unitaria de dosificación oral contenga entre
1,0 y 300 miligramos de compuesto activo.

15 Las tabletas, píldoras, cápsulas, comprimidos y
similares pueden contener además los ingredientes siguien-
tes: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, go-
ma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón
o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido alginico,
20 Primogel, fécula de maíz y similares; un lubricante tal
como estearato de magnesio o Sterotex; un agente deslizan-
te tal como dióxido de silicio coloidal; y se puede añadir
un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina, o un
agente saporífero tal como menta, salicilato de metilo, o
25 aroma de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación

1 es una cápsula, ésta puede contener, además de materiales
del tipo anterior, un excipiente líquido tal como un acei-
te graso. Otras formas unitarias de dosificación pueden
5 contener otros diversos materiales que modifican la forma
física de la unidad de dosificación, por ejemplo en forma
de recubrimientos. Así, las tabletas o píldoras pueden es-
tar recubiertas con azúcar, goma laca u otros agentes de
recubrimiento entéricos. Un jarabe puede contener, además
de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcoran-
10 te, y ciertos agentes protectores, colorantes y tintas, y
sabores. Los materiales usados para preparar estas diver-
sas composiciones han de ser farmacéuticamente puros y no
tóxicos en las cantidades usadas.

15 Para los fines de administración terapéutica pa-
renteral, los compuestos activos de la invención pueden in-
corporarse en una solución o suspensión. Estos preparados
deberán contener al menos 0,1% de compuesto activo, pero
pueden variar entre 0,5 y alrededor del 50% del peso del
mismo. La cantidad de compuestos activos en estas compo-
20 siciones es tal que se obtiene una dosis adecuada. Las com-
posiciones y los preparados preferidos según la presente
invención se preparan de modo que una unidad de dosifica-
ción parenteral contiene entre 0,5 y 100 miligramos de com-
puesto activo.

25 Las soluciones o suspensiones pueden incluir tam-

1 bién los componentes siguientes: un diluyente estéril tal
 como agua para inyección, solución salina, aceites fijos,
 polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros di-
 solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como
 5 alcohol bencílico o metil-parabens; antioxidantes tales
 como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes forma-
 dores de quelatos, tales como ácido etilendiaminotetraacé-
 tico; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos,
 y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como clo-
 10 ruro de sodio o dextrosa. El preparado parenteral puede
 introducirse en ampollas, jeringas desechables, o viales
 de dosis múltiples, de vidrio o de plástico.

Esta invención se ilustra por medio de los ejem-
 plos siguientes:

- 15 1-metil-4- $\left[2-(\alpha\text{-fenil-3-trifluorometiltolil})\right]$ -4-piperi-
 dinol;
 1-n-butil-4- $\left[2-(\alpha\text{-fenil-4-clorotolil})\right]$ -3-pirrolidinol;
 4- $\left[2-(\alpha\text{-fenil-4-hidroxitolil})\right]$ -1,2,3,6-tetrahidropiridina;
 3-acetoxi-1-(3-fenilpropil)-3- $\left[2-(\alpha\text{-fenil-4-etoxitolil})\right]$
 20 pirrolidina;
 1-(3-fenetil)-4- $\left[2-(\alpha\text{-fenil})\text{tolil}\right]$ -1,2,3,6-tetrahidropi-
 ridina, y
 4- $\left[2-(\alpha\text{-fenil-4-ter-butiltolil})\right]$ -1-fenoxicarbonilpiperi-
 dina.

Esta invención se ilustra además por medio de
 los siguientes ejemplos y su preparación.

1

Ejemplo 1

5

10

15

20

25

A una solución agitada a -40°C de 18,5 g de 2-bromodifenilmetano, 70 ml de tetrahidrofurano y 18 ml de hexanos anhidros, se le añaden durante un periodo de 20 minutos, 38 ml de una solución 2,2 M de n-butil-litio en hexano. Después de la adición total, se continúa la agitación durante 50 minutos, y al cabo de este tiempo se añaden 8,84 g de 1-metil-4-piperidona en 25 ml. de tetrahidrofurano, con agitación y durante un período de 25 minutos, manteniendo mientras tanto esta baja temperatura. Después de la total adición, se deja la solución en agitación a esta misma temperatura durante 1,5 horas, y después se calienta a 0°C . La solución de reacción se hidroliza con 25 ml. de agua, enfriando con agua/hielo. La suspensión resultante se diluye por adición de 200 ml. de agua y 500 ml. de hexanos. La suspensión se sacude vigorosamente, se separa la fase acuosa y la fase orgánica se lava con 200 ml de agua. La fase orgánica se filtra con succión y la torta de filtro se lava bien con hexano y se seca. La recristalización de la torta de filtro seca en tolueno deja cristales incoloros, de p. de f. $163-165^{\circ}\text{C}$, de 1-metil-4- $-\left[2-(\alpha\text{-feniltolil})\right]-4\text{-piperidinol}$.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$: C 81,08%; H 8,25%; N 4,98%

Encontrado: 80,91 8,10 4,90

1 Ejemplos 2-6

5 Siguiendo el procedimiento de manipulación bosquejado anteriormente en el Ejemplo 1, la reacción de 2-bromo-4'-metoxidifenilmetano y 1-metil-4-piperidona; de 2-bromo-4'-fluorodifenilmetano y 1-metil-4-piperidina; 5 de 2-bromo-2'-fluoro-4'-metildifenilmetano y 1-metil-4-piperidona; de 2-bromodifenilmetano y 1-(2-fenetil)-4-piperidona; y de 2'-bromo-2,5-difluorodifenilmetano y 1-metil-4-piperidona; de 1-metil-4- $\left\{ 2-\left[\alpha \text{-(4-metoxifenil)-tolil} \right] \right\}$ -4-piperidinol; 1-metil-4- $\left\{ 2-\left[\alpha \text{-(4-fluorofenil)-tolil} \right] \right\}$ -4-piperidinol, 1-metil-4- $\left\{ 2-\left[\alpha \text{-(2-fluoro-4-metilfenil)tolil} \right] \right\}$ -4-piperidinol, 1-(2-fenetil)-4- $\left[2-\left(\alpha \text{-fenil)tolil} \right] \right\}$ -4-piperidinol, y 1-metil-4- $\left\{ 2-\left[\alpha \text{-(2,5-difluorofenil)tolil} \right] \right\}$ -4-piperidinol, respectivamente, como se enumeran en la Tabla 1, sucesivamente como Ejemplos 2-6.

15

TABLA 1

Ej.	Disolvente de recristaliza- ción	P. de f. °C	Fórmula empírica	Análisis					
				%C	%H	%N	%C	%H	%N
2	isopropanol	142-144	C ₂₀ H ₂₅ NO ₂	77,14	8,09	4,28	76,86	8,15	4,48
3	hexano	142-144	C ₁₉ H ₂₂ FNO	76,22	7,41	4,68	76,14	7,44	4,71
4	benceno-hexano	157-159	C ₂₀ H ₂₄ FNO	76,64	7,68	4,47	76,62	7,84	4,45
5	tolueno	135-138	C ₂₆ H ₂₉ NO	84,04	7,88	3,77	84,14	8,05	3,71
6	acetona-hexano	150-152	C ₁₉ H ₂₁ F ₂ NO	71,89	6,67	4,41	71,72	6,80	4,47

1 Ejemplo 7

5 A una solución de 5,0 g de 2-bromo-2'-fluoro-4'-metildifenilmetano en 50 ml de tetrahidrofurano a -60°C se le añaden gota a gota 9 ml (2,4 m) de n-butil-litio.

10 Tras la total adición, la solución se agita durante 30 minutos y después se añade gota a gota una solución de 3,41 g de 1-bencil-4-piperidona en 10 ml de tetrahidrofurano, manteniendo al mismo tiempo la temperatura de reacción a -60°C. La mezcla de reacción se mantiene a esta temperatura durante 30 minutos y después se vierte en 400 ml de agua enfriada con hielo. La mezcla resultante se somete a extracción con éter y el extracto en éter se seca, se concentra y se prepara la sal de clorhidrato. La sal se recoge por filtración y se disuelve en cloroformo. La solución

15 en cloroformo se lava con agua, se seca, se filtra y el cloroformo se separa por evaporación dejando un sólido blanco. El sólido se recristaliza en una mezcla de metanol-acetona-éter, dejando la sal, de p. de f. 216-218°C, de clorhidrato de 1-bencil-4- $\left\{2-\left[2-(2\text{-fluoro-4-metilfenil})\text{tolil}\right]-\right\}$ 4-piperidinol.

20

Análisis:

Calculado para $C_{26}H_{28}FNO.HCl$: C 73,31; H 6,86; N 3,29%

Encontrado: 73,12 6,93 3,06%

Ejemplo 8

25

A una solución de 5,6 g de 2'-bromo-2,5-difluoro

1 difenilmetano en 18 ml de tetrahidrofurano a -50°C se le
añaden gota a gota 14 ml de n-butil-litio, manteniendo al
mismo tiempo la temperatura por debajo de -50°C . Después
de la total adición, la mezcla de reacción se agita a una
5 temperatura de desde -60 a -70°C durante 30 minutos. Se
añade gota a gota una solución de 3,5 g de 1-bencil-3-pirro-
lidona en 5 ml. de tetrahidrofurano, se agita la mezcla de
reacción a esta temperatura durante 30 minutos, y al cabo
de este tiempo se añade hielo y la mezcla resultante se so-
mete a extracción dos veces con porciones de 200 ml. de é-
10 ter. Los extractos en éter combinados se agitan con 120 ml
de ácido clorhídrico 1N, lo que produce un residuo oleoso.
Las capas en éter y acuosa se desechan cuidadosamente, y el
residuo oleoso se alcaliniza con hidróxido de amonio diluí-
do. La solución básica se somete a extracción con éter y el
15 extracto en éter se seca. La solución en éter se trata con
bromuro de hidrógeno en éter para producir una sal crista-
lina que se recristaliza en una mezcla de éter-metanol, pa-
ra dar cristales de p. de f. $203-205^{\circ}\text{C}$, de bromhidrato de
20 1-bencil-3- $\left\{ 2-\left[\alpha-(2,5\text{-difluorofenil})\text{tolil} \right] \right\}$ -3-pirrolidinol.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}\cdot\text{HBr}$: C 62,59; H 5,25; N 3,04%

Encontrado: 62,51 5,39 3,05%

Ejemplo 9

25 Siguiendo el procedimiento bosquejado anteriormen-

1 te en el Ejemplo 8, reemplazando la 1-bencil-3-pirrolidona por 1-bencil-4-piperidona, se produce bromhidrato de 1-bencil-4- $\left\{2-\left[2-(2,5\text{-difluorofenil})\text{tolil}\right]\right\}$ -4-piperidinol, de p. de f. 143-146°C.

5 Análisis: Calculado para $C_{25}H_{25}F_2NO.HBr$:

C 63,30; H 5,52; N 2,95; Br 16,84%

Encontrado: 63,28; 5,64; 3,01; 16,82%

Ejemplo 10

10 A una solución a -50°C de 5,6 g de 2-bromo-2'-fluoro-4'-metildifenilmetano en 15 ml de tetrahidrofurano se le añaden gota a gota 11 ml de butil-litio 2,2 M, mientras se mantiene la temperatura de reacción por debajo de -50°C. Después de la total adición, se continúa la agitación a -60 a -70°C durante 30 minutos, y luego se añade
15 una solución de 3,5 g de 1-bencil-3-pirrolidona en 5 ml de tetrahidrofurano durante un período de 5 minutos. Después de la total adición, la agitación se continúa a esta baja temperatura durante 30 minutos, se añade hielo, y después se extrae el material orgánico dos veces con porciones de
20 200 ml de éter. Los extractos en éter combinados se agitan vigorosamente con un exceso de ácido clorhídrico 1 N, que produce un residuo oleoso que solidifica lentamente al reposar. El sólido se recrystaliza en una mezcla de metanol-acetona-éter, para dar prismas de color blanquecino, de p. de f. 292-294°C, de clorhidrato de 1-bencil-3- $\left\{2-\left[2-(2\text{-fluoro-4-metilfenil})\text{tolil}\right]\right\}$ -3-pirrolidinol.

25

28127

1 Análisis: Calculado para $C_{25}H_{26}FNO.HCl$:

C 72,90; H 6,60; N 3,40; Cl 8,60%

Encontrado: 72,64 6,77 3,35 8,44%

Ejemplo 11

5 Siguiendo el procedimiento de manipulación bosquejado antes en el Ejemplo 10, reemplazando la 1-bencil-3-pirrolidona por 1-(2-fenetil)-4-piperidona, se obtiene el polvo blanco, de p. de f. 262-263°C, de clorhidrato de 4- $\left\{2-\left[2-(2\text{-fluoro-4-metilfenil})\text{tolil}\right]\right\}$ -1-fenetil-4-piperidinol.

10 Análisis: Calculado para $C_{27}H_{30}FNO.HCl$:

C 73,70; H 7,10; N 3,18; Cl 8,06%

Encontrado: 73,49 7,21 3,00 8,15%

Ejemplo 12

15 A una solución agitada, a -50°C, de 18,5 g de 2-bromodifenilmetano, 70 ml de tetrahidrofurano y 18 ml de hexano, se le añaden, durante un período de 30 minutos, 40 ml de una solución 2,2 M en hexano de n-butil-litio. Tras la adición total, la disolución se agita a -50°C durante

20 te 30 minutos, y después se añade una solución de 14,8 g de 1-bencil-4-piperidona en 40 ml de tetrahidrofurano, durante un período de 30 minutos. Tras la total adición, la solución se agita a -50°C durante 60 minutos, se deja que se caliente hasta -30°C, y después se enfría rápidamente con 40 ml de agua. La mezcla de reacción se diluye con

25

28127

1 400 ml de agua y 500 ml de hexano. Las fases orgánica y acuosa se separan y la fase orgánica se recoge y se lava con agua. La fase orgánica lavada se evapora, dejando un aceite, que se seca azeotrópicamente con benceno. El aceite
5 se diluye con un volumen igual de hexano, y la mezcla con hexano se enfría a 5°C durante 2 horas. La fase superior se decanta y se repite dos veces el procedimiento de lavado con hexano. La fase inferior final se diluye en 50 ml. de tetrahidrofurano, se acidifica con una solución de ácido
10 clorhídrico al 5%, lo que hace que se separe un aceite como fase superior. La mezcla bifásica se somete a extracción tres veces con porciones de 75 ml de cloroformo, y los extractos combinados se lavan con agua y después con una solución de hidróxido de sodio al 5%. La solución orgánica
15 se seca, se filtra y el filtrado se evapora para formar un aceite, que se disuelve en éter y se precipita en forma de sal de cloruro de hidrógeno. La sal se seca en vacío a temperatura ambiente y después se recristaliza en acetonitrilo, dejando cristales ligeramente coloreados de tostado,
20 de p. de f. 190-191°C, de clorhidrato de 1-bencil-4- α -feniltolil)-4-piperidinol.

Análisis: Calculado para $C_{25}H_{27}NO.HCl$:

C 76,21; H 7,18; N 3,56; Cl 9,00%

Encontrado: 76,22 7,24 3,47 8,82%

1

Ejemplo 13

Siguiendo el procedimiento de manipulación bosquejado en el Ejemplo 12, reemplazando la 1-bencil-4-piperidona por 1-bencil-3-pirrolidona, se obtiene clorhidrato de 1-bencil-3- $\left[2-(\alpha\text{-feniltolil})\right]$ -3-pirrolidinol.

5

Análisis: Calculado para $C_{24}H_{25}NO.HCl$:

C 75,86; H 6,91; N 3,69; Cl 9,33%

Encontrado: 75,62 6,96 3,69 9,15%

Ejemplo 14

10

A un frasco Parr de hidrogenación de 500 ml, cargado con 1,0 g de un catalizador de paladio al 10% sobre carbón y 30 ml de alcohol isopropílico, bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añade una mezcla de 5,0 g de clorhidrato de 1-bencil-3- $\left[2-(\alpha\text{-feniltolil})\right]$ -3-pirrolidinol, Ejemplo 13, y 70 ml. de alcohol isopropílico. La mezcla de reacción se hidrogena a $3,5 \text{ kg/cm}^2$ con calentamiento y agitación durante 30 minutos. Después de hidrogenación, la mezcla se deja enfriar a la temperatura ambiente y se filtra con succión. La torta de filtro se lava bien con metanol y el producto de lavado con metanol se combina con el filtrado de alcohol isopropílico. El producto de lavado y de filtrado combinado se evapora, dejando un sólido que se recristaliza en alcohol isopropílico, dejando cristales incoloros, de p. de f. $211-211,5^{\circ}\text{C}$ (con descomposición), de clorhidrato de 3- $\left[2-(\alpha\text{-feniltolil})\right]$ -3-pirrolidinol.

15

20

25

1 Análisis: Calculado para $C_{17}H_{19}NO.HCl$:
 C 70,44; H 6,97; N 4,83; Cl 12,23%
 Encontrado: 70,64 7,09 4,79 12,27%

Ejemplo 15

5 Siguiendo el procedimiento de manipulación bosque-
 jado anteriormente en el Ejemplo 14, la hidrogenación de
 clorhidrato de 1-bencil-4-[2-(α -feniltolil)]-4-piperidi-
 nol, Ejemplo 12, produce clorhidrato de 4-[2-(α -fenil-to-
 lil)]-4-piperidinol, que se recristaliza en alcohol isopro-
 pílico, con refrigeración, dando la sal en forma de crista-
 10 les incoloros, p. de f. 226-227°C (con descomposición).

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{21}NO.HCl$:
 C 71,15% H 7,31; N 4,61; Cl 11,67%
 Encontrado: 71,24 7,43 4,42 11,53%

Ejemplo 16

15 A una solución de 2,0 g de 1-(2-fenetil)-4-[2-
 -(α -feniltolil)]-4-piperidinol, Ejemplo 5, en 30 ml de te-
 trahidrofurano a -60°C, se le añade gota a gota una solu-
 ción de 2,8 ml de n-butil-litio 2,4 M en hexano. Tras la
 20 total adición, la mezcla de reacción se agita durante 15
 minutos, manteniendo al mismo tiempo esta temperatura redu-
 cida, y después se añade gota a gota 1 ml de cloruro de ben-
 zofilo. La mezcla de reacción se deja en agitación a tempe-
 ratura ambiente durante 16 horas y después se diluye con
 25 40 ml de tetrahidrofurano y 10 ml. de agua. La mezcla bifá-

1 sica se separa y la fase orgánica se lava sucesivamente con
 10 ml de una solución de hidróxido de sodio al 5% y 10 ml
 de agua, se trata con un ligero exceso de cloruro de hidró-
 5 geno en éter, y después se evapora el disolvente. El resi-
 duo oleoso se separa azeotrópicamente con benceno y el re-
 siduo sólido se tritura con acetona fría, se disuelve en
 cloroformo y se precipita por dilución gradual con éter.
 El precipitado se seca para formar un sólido incoloro, de
 p. de f. 198-203°C, de clorhidrato de 4-benzoiloxi-1-(2-fe-
 10 netil)4-[2-(α -feniltolil)]piperidina.

Análisis: Calculado para $C_{33}H_{33}NO_2 \cdot HCl$:

C 77,38; H 6,71; N 2,74%

Encontrado: 77,39 6,90 2,62%

Ejemplo 17

15 Una solución de 10,3 g de clorhidrato de 1-ben-
 cil-4-[2-(α -feniltolil)]-4-piperidinol, Ejemplo 12, en
 70 ml de cloroformo, se lava dos veces con porciones de 50
 ml de solución de hidróxido de sodio al 5%, se seca y el
 cloroformo se evapora, dejando la base libre en forma de
 20 un aceite. El aceite se disuelve en 10 ml de éter y se tra-
 ta cuidadosamente con 30 ml de cloruro de acetilo. La sus-
 pensión resultante se diluye con 30 ml de éter y se agita
 durante 16 horas a temperatura ambiente. El precipitado se
 recoge por filtración, se lava bien con éter y se seca, y
 25 después se recristaliza en alcohol isopropílico para dar

1 cristales incoloros, p. de f. 193-194°C, de clorhidrato de 4-acetoxi-1-bencil-4- $\left[2-(\alpha\text{-feniltolil})\right]$ piperidina.

Análisis: Calculado para $C_{27}H_{29}NO_2 \cdot HCl$:

C 74,37; H 6,95; N 3,21; Cl 8,13%

5 Encontrado 74,19 6,99 3,14 8,28%

Ejemplo 18

1,41 g de 1-metil-4- $\left[2-(\alpha\text{-feniltolil})\right]$ -piperidinol, Ejemplo 1, se tratan con 4,0 ml de cloruro de acetilo, con enfriamiento y agitación. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante una hora y después se deja en reposo durante 94 horas. La mezcla se diluye con 10 ml de éter y se filtra. La torta de filtro se lava con éter y después se recristaliza en etanol absoluto, dando cristales incoloros, de p. de f. 205-206°C, de clorhidrato de 4-acetoxi-1-metil-4- $\left[2-(\alpha\text{-feniltolil})\right]$ -piperidina.

Ejemplo 19

2,0 g de 1-metil-4- $\left[2-(\alpha\text{-feniltolil})\right]$ -4-piperidinol, base libre del Ejemplo 1, se tratan con 8,15 ml de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico, con agitación y enfriamiento. La suspensión resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y después se diluye con 25 ml de éter y se deja reposar durante 144 horas. El precipitado se recoge por filtración con succión, y la torta de filtro se lava con éter, se seca en vacío a 40°C durante 16 horas.

1 dejando cristales incoloros que se recristalizan dos veces en alcohol isopropílico, dando cristales incoloros, p. de f. 198-200°C, de clorhidrato de 4-ciclopropilcarboniloxi-1-metil-4- α -[2-(α -feniltolil)]-piperidina.

5 Análisis: Calculado para $C_{23}H_{27}NO_2 \cdot HCl$:

C 71,57; H 7,33; N 3,63; Cl 9,18%

Encontrado: 71,34 7,50 3,43 9,02%

Ejemplo 20

10 2,0 g de 1-metil-4- α -[2-(α -feniltolil)]-4-piperidinol, Ejemplo 1, se tratan con 10 ml de cloruro de benzoi-
lo con agitación y enfriamiento. La solución de reacción se diluye con 20 ml de éter, se agita durante dos horas, y el precipitado resultante se recoge por filtración con suc-
15 ción. La torta de filtro se lava bien con éter y se seca en vacío a 40°C sobre gránulos de hidróxido de sodio. La tor-
ta de filtro seca se recristaliza dos veces en una mezcla de cloroformo-éter dando cristales incoloros, de p. de f. 197-198°C, de clorhidrato de 4-benzoiloxi-1-metil-4- α -[2-(α -
-feniltolil)]-piperidina.

20 Análisis: Calculado para $C_{26}H_{27}NO_2 \cdot HCl$:

C 74,00; H 6,70; N 3,32; Cl 8,40%

Encontrado: 74,04 6,76 3,36 8,66%

Ejemplo 21

25 2,0 g de 1-metil-4- α -[2-(α -feniltolil)]-4-piperidinol, Ejemplo 1, se tratan con 10 g de cloruro de ciclobu-

1 tanocarbonilo con agitación y enfriamiento. La mezcla de
 reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente,
 se diluye con 15 ml de éter y después se agita durante 2
 5 horas. El precipitado resultante se recoge por filtración
 con succión, la torta de filtro se lava bien con éter y
 se seca en vacío sobre gránulos de hidróxido de sodio. La
 torta de filtro se recrystaliza dos veces en una mezcla de
 acetona-éter dando cristales incoloros, de p. de f. 194,5-
 195°C, de clorhidrato de 4-ciclobutilcarboniloxi-1-metil-4-
 10 -[2-(α -feniltolil)]piperidina.

Análisis: Calculado para $C_{24}H_{28}NO_2.HCl$:

C 72,24; H 7,34; N 3,51; Cl 8,88%

Encontrado: 72,02 7,57 3,41 8,83%

Ejemplo 22

15 1,41 g de 1-metil-4-[2-(α -feniltolil)]-4-piperi-
 dinol, Ejemplo 1, se tratan con 5,0 ml de cloruro de pro-
 pionilo, con agitación y enfriamiento. La mezcla de reac-
 ción, a temperatura ambiente, se agita durante 30 minutos
 y después se deja en reposo durante 137 horas bajo nitróge-
 20 no. La mezcla se diluye con 5,0 ml de éter, se agita duran-
 te 5 minutos, y el precipitado resultante se recoge por fi-
 tración con succión. La torta de filtro se lava bien con
 éter y se recrystaliza dos veces en alcohol isopropílico,
 dando cristales incoloros, de p. de f. 191-193°C, de clor-
 25 hidrato de 1-metil-4-[2-(α -feniltolil)]-4-propioniloxipi-

1 peridina.

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{27}NO_2 \cdot HCl$:

C 70,65; H 7,56; N 3,75; Cl 9,48%

Encontrado 70,55 7,65 3,74 9,57

5

Ejemplo 23

Una solución de 1,49 g de 1-metil-4- β -(α -fenil
tolil) γ -4-piperidinol, 4,5 ml de cloruro de valerilo y 30
ml de cloroformo, se agita durante 16 horas a temperatura
ambiente. La solución se alcaliniza con una solución de hi-
10 dróxido de sodio al 5%, y la solución alcalinizada se agi-
ta también durante la noche a temperatura ambiente. La mez-
cla bifásica se separa, y la porción orgánica se lava con
agua, se seca y el disolvente se elimina por evaporación,
dejando un aceite. El aceite se disuelve en etanol absolu-
15 to y se convierte en una sal de oxalato. El disolvente se
elimina por evaporación y el residuo se seca en vacío duran-
te 7 días a 40°C. El producto seco se recristaliza en eta-
nol absoluto dando cristales incoloros, p. de f. 194-196°C.
de oxalato de 1-metil-4- β -(α -feniltolil) γ -4-valeriloxi-
20 piperidina.

Análisis: Calculado para $C_{24}H_{31}NO_2 \cdot C_2H_2O_4$

C 68,55; H 7,30; N 3,08%

encontrado: 68,29 7,16 3,07%

Ejemplo 24

25 1,5 g de 1-metil-4- β -(2- α -(2-fluoro-4-metilfe-
28127

1 nil)tolil} -4-piperidinol, Ejemplo 4, se tratan cuidadosa-
 mente con 7 ml de cloruro de benzoilo con agitación y en-
 friamiento. La mezcla de reacción se agita durante 16 ho-
 5 de éter. El precipitado resultante se filtra, se lava con
 éter, se convierte en la base libre, que se cromatografía
 en una columna sobre alúmina, usando éter como eluyente.
 La base libre se convierte en su sal de cloruro de hidróge-
 no que se recristaliza en una mezcla de metanol-éter-aceto-
 10 na dando un polvo blanco, p. de f. 218-219°C, de clorhidra-
 to de 4-benzoiloxi-4-{2-[α-(2-fluoro-4-metilfenil)tolil]}
 -1-metilpiperidina.

Análisis. Calculado para $C_{27}H_{28}FNO_2 \cdot HCl$:

C 71,43; H 6,44; N 3,09%

15 Encontrado: 71,08 6,55 2,88%

Ejemplo 25

Siguiendo el procedimiento de manipulación bos-
 quejado anteriormente en el Ejemplo 24, 1,97 g de 1-metil-
 4-{2-[α-(2-fluoro-4-metilfenil)tolil]} -4-piperidinol,
 20 Ejemplo 4, se trata con 6,3 ml de cloruro de propionilo,
 produciendo clorhidrato de 4-{2-[α-(2-fluoro-4-metilfenil)
 tolil]} -4-propioniloxi-1-metilpiperidina, que se recrista-
 liza en una mezcla de acetona-éter, dando un producto que
 tiene un p. de f. de 183-186°C.

1 Análisis. Calculado para $C_{23}H_{28}FNO_2 \cdot HCl$:

	C 68,05;	H 7,20;	N 3,45;	Cl 8,74%
Encontrado	67,89	7,27	3,42	8,87%

Ejemplo 26

- 5 Una suspensión de 5,0 g de clorhidrato de 3- α -feniltolil-7-3-pirrolidinol, Ejemplo 14, en 40 ml de metanol, se diluye con agua hasta que se forma una solución. La solución se trata con un exceso de una solución de hidróxido de sodio al 5%, y después el metanol se elimina en un
- 10 evaporador giratorio, dejando una suspensión. La suspensión se diluye con 50 ml de agua y se extrae sucesivamente con una porción de 100 ml y otra de 20 ml de cloroformo. Los extractos en cloroformo combinados se lavan una vez con 50 ml de una solución de hidróxido de sodio al 5%, y dos veces
- 15 con porciones de 50 ml de agua, se secan, y se elimina el cloroformo. El residuo se somete a una destilación azeotrópica con benceno y después se seca en vacío a 40°C durante 2 horas, antes de ponerse en suspensión en 30 ml de cloroformo moderadamente caliente que contiene 2,2 g de trietil-
- 20 amina. A esta suspensión se le añaden gota a gota 2,60 g de cloruro de benzoílo. Después de la total adición, la solución resultante se agita durante 2 horas y después se deja reposar durante 48 horas. La solución se diluye con 40 ml de cloroformo, se lava sucesivamente con una porción de 50 ml de agua y una cantidad similar de una solución de
- 25

1 hidróxido de sodio al 5%, y se seca, y el disolvente se
 elimina, dejando una espuma pegajosa. La espuma se disuel-
 ve en 60 ml. de éter (puede hacer falta calentamiento), y
 la disolución se filtra a través de lana de vidrio. Se for-
 5 ma un precipitado que se recoge por filtración con succión
 y se seca en vacío a temperatura ambiente, dejando un sólido
 incoloro, de p. de f. 113-116°C, de 1-benzoil-3- $\sqrt{2}$ -(α -
 feniltolil) $\sqrt{7}$ -3-pirrolidinol.

Análisis. Calculado para C₂₄H₂₃NO₂:

10 C 80,63; H 6,50; N 3,92%

Encontrado: 80,51 6,62 3,80%

Ejemplo 27

Una solución de 8,0 g de 1-metil-4- $\sqrt{2}$ -(α -fenil-
 tolil) $\sqrt{7}$ -4-piperidinol, Ejemplo 1, en 100 ml de ácido fórmico
 15 al 97%, se pone a reflujo con agitación durante 16 ho-
 ras. La solución se vierte en 300 ml de agua, se hace fuer-
 temente básica con una solución de hidróxido de sodio al
 50%, y la mezcla básica se somete a extracción tres veces
 con 100 ml de porciones de cloroformo. Los extractos en
 20 cloroformo combinados se secan, y el cloroformo se elimina
 dejando un aceite. El aceite se disuelve en 20 ml de dime-
 tilsulfóxido. La disolución se diluye con 250 ml de agua,
 dejando un sólido de color crema, que se recristaliza en
 dimetilsulfóxido dando cristales incoloros, de p. de f.
 25 55-57,5°C, de 1-metil-4- $\sqrt{2}$ -(α -feniltolil) $\sqrt{7}$ -1,2,3,6-tetra-

1 hidropiridina.

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{21}N$: C 86,63; H 8,05%

Encontrado 86,75 8,29%

Ejemplo 28

5 Una suspensión de 3,0 g de clorhidrato de 4- $\sqrt{2}$ -
 -(α -feniltolil) $\sqrt{7}$ -4-piperidinol, Ejemplo 15, en 25 ml de
 ácido acético glacial y 5 ml de ácido clorhídrico concen-
 trado, se pone a reflujo con agitación durante 60 minutos.
 La solución se deja enfriar y después se diluye con 100
 10 ml de agua y se alcaliniza con una solución de hidróxido
 de sodio al 50%. La solución alcalina se somete a extrac-
 ción tres veces con porciones de 30 ml de cloroformo, y los
 extractos en cloroformo combinados se secan y se elimina
 el cloroformo, dejando un aceite que cristaliza al reposar.
 15 Los cristales se recrystalizan en hexano, dejando crista-
 les de color crema, p. de f. 73-75°C, de 4- $\sqrt{2}$ -(α -fenilto-
 lil) $\sqrt{7}$ -1,2,3,6-tetrahidropiridina.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{19}N$: C 86,69; H 7,70%

Encontrado 86,72 7,85%

Ejemplo 29

20 Siguiendo el procedimiento de manipulación bos-
 quejado antes en el Ejemplo 28, 2,86 g de 1-(2-fenetil)-4-
 - $\sqrt{2}$ -(α -feniltolil) $\sqrt{7}$ -4-piperidinol, Ejemplo 5, se deshidra-
 tan y se tratan para obtener cristales incoloros, de p. de
 25 f. 98-100°C, de 1-(2-fenetil)-4- $\sqrt{2}$ -(α -feniltolil) $\sqrt{7}$ -1,2,3,

1 6-tetrahidropiridina.

Análisis. Calculado para $C_{26}H_{27}N$: C 88,32; H 7,71; N 3,96%

Encontrado: 88,55 7,79 3,93%

Ejemplo 30

5 Una mezcla de 5,0 g de 1-metil-4- $\left\{ 2-\left[\alpha \right]-(4\text{-metoxifeniltolil}) \right\}$ -4-piperidinol, Ejemplo 2, 30 ml de ácido acético glacial y 6 ml de ácido clorhídrico concentrado se pone a reflujo con agitación durante 2 horas, y después se deja en reposo durante 48 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se vierte en agua/hielo y después se alcaliniza con una solución de hidróxido de sodio al 50%.

10 La solución básica se somete a extracción dos veces con porciones de 200 ml de cloroformo, y los extractos en cloroformo combinados se secan, se filtran y el cloroformo se elimina bajo vacío parcial, dejando un aceite. El aceite se disuelve en éter y precipita la sal de bromuro de hidrógeno. El precipitado se recoge por filtración con succión y se seca en vacío a 40°C. El precipitado seco se recristaliza en alcohol isopropílico, dando cristales incoloros, de p. de f. 149-152°C, de bromhidrato de 1-metil-4- $\left\{ 2-\left[\alpha \right]-(4\text{-metoxifenil})\text{tolil} \right\}$ -1,2,3,6-tetrahidropiridina.

15 La solución básica se somete a extracción dos veces con porciones de 200 ml de cloroformo, y los extractos en cloroformo combinados se secan, se filtran y el cloroformo se elimina bajo vacío parcial, dejando un aceite. El aceite se disuelve en éter y precipita la sal de bromuro de hidrógeno. El precipitado se recoge por filtración con succión y se seca en vacío a 40°C. El precipitado seco se recristaliza en alcohol isopropílico, dando cristales incoloros, de p. de f. 149-152°C, de bromhidrato de 1-metil-4- $\left\{ 2-\left[\alpha \right]-(4\text{-metoxifenil})\text{tolil} \right\}$ -1,2,3,6-tetrahidropiridina.

20

Análisis. Calculado para $C_{20}H_{23}NO \cdot HBr$:

C 64,17; H 6,46; Br 21,35%

Encontrado 64,09 6,51 20,98%

25

Ejemplos 31 y 32

1

Siguiendo el procedimiento de manipulación bosquejado anteriormente en el Ejemplo 30, 2,30 g de 4- $\left\{2-\left[\alpha-(4\text{-fluorofenil})\text{tolil}\right]-1\text{-metil-4-piperidinol}\right\}$, Ejemplo 3, y 3,5 g de clorhidrato de 1-bencil-4- $\left[2-(\alpha\text{-fenil-}\right.$

5

tolil)]-4-piperidinol, Ejemplo 12, se deshidratan y se tratan para dar bromhidrato de 4- $\left\{2-\left[\alpha-(4\text{-fluorofenil})\text{tolil}\right]-1\text{-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina}\right\}$ y clorhidrato de 1-bencil-4- $\left[2-(\alpha\text{-feniltolil})\right]-1,2,3,6\text{-tetrahidropiridina}$, respectivamente, como se indica en la Tabla 2 sucesivamente

10

como Ejemplos 31 y 32.

TABLA 2

Ej.	P. de f. gC	Fórmula empírica	Calculado			Análisis			Encontrado		
			%C	%H	%N	%C	%H	%N	%C	%H	%N
31	192-196	$C_{19}H_{20}FN.HBr$	62,99	5,84	3,87	62,76	5,91	3,76			
32	216-223	$C_{25}H_{25}N.HCl$	79,86	6,98	9,43	80,10	7,02	9,58			

1

Ejemplo 33

5

10

15

Una suspensión de 0,70 g de óxido de platino (catalizador de Adam) en 50 ml de etanol de 95%, se hidrogena en un agitador de Parr a 3,5 kg/cm², durante tres horas a temperatura ambiente. A esta suspensión hidrogenada se le añade una solución de 2,4 g de 1-metil-4- α -(feniltolil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, Ejemplo 27, en 50 ml de etanol al 95%, y la mezcla resultante se hidrogena de modo similar durante la noche. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora para formar un aceite incoloro, que se recoge en éter. La solución en éter se filtra, el filtrado se trata con cloruro de hidrógeno en éter, lo que hace que precipite una sal de cloruro de hidrógeno. La sal se recoge por filtración con succión, y se recristaliza dos veces en alcohol isopropílico, dando cristales incoloros, de p. de f 220,5-222,5°C, de clorhidrato de 1-metil-4- α -(feniltolil)-piperidina.

Análisis. Calculado para C₁₉H₂₃N. HCl:

C 75,59; H 8,03; Cl 11,74%

20

Encontrado: 75,40 8,08 11,57%

Ejemplo 34

25

Una suspensión de 0,3 g de óxido de platino y 10 ml de etanol absoluto se hidrogena en un aparato de Parr a temperatura ambiente y 3,5 kg/cm², durante 15 minutos. A la suspensión hidrogenada se le añade una solución de 3,1 g de 1-fenetil-4- α -(feniltolil)-1,2,3,6-tetrahi-

28127

1 dropiridina. Ejemplo 29, en 100 ml de etanol absoluto. La
suspensión de reacción se hidrogena de modo similar duran-
te 48 horas. La suspensión se filtra y el filtrado se tra-
ta con bromuro de hidrógeno anhidro. El filtrado se concen-
5 tra en un evaporador giratorio, dejando un aceite que soli-
difica al reposar. El sólido se recristaliza en 150 ml de
etanol absoluto caliente, y después se diluye con 350 ml
de éter, dando cristales incoloros, de p. de f. 220-225°C,
de bromhidrato de 1-fenetil-4- $\sqrt{2}$ -(α -feniltolil) $\sqrt{7}$ -piperidi-
10 na.

Análisis: Calculado para $C_{26}H_{29}N.HBr$:

C 71,55; H 6,93; N 3,21%

Encontrado 71,54 7,11 3,12%

Ejemplo 35

15 Una suspensión de 0,5 g de óxido de platino y
25 ml de etanol al 95% se hidrogena a 2,8 kg/cm² durante
30 minutos a temperatura ambiente. A la suspensión hidro-
genada se le añade una solución de 2,5 g de 4- $\sqrt{2}$ -(α -fenil-
tolil) $\sqrt{7}$ -1,2,3,6-tetrahidropiridina, Ejemplo 28, en 25 ml
20 de etanol al 95%, y la suspensión de reacción se hidrogena
de modo similar durante 24 horas. La suspensión hidrogena-
da se filtra con succión, y el filtrado se evapora para
formar un aceite incoloro. La hidrogenación se repite con
este aceite. El aceite obtenido después de la segunda hi-
drogenación se convierte en la sal de clorhidrato. La sal

1 se somete a hidrogenación usando 400 mg de óxido de plati-
no, a 3,5 kg/cm². La sal se recristaliza luego en 30 ml de
alcohol isopropílico, dando cristales incoloros, de p. de
f. 207,5-209,5°C, de clorhidrato de 4- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -(α -feniltolil)]-
5 piperidina.

Análisis. Calculado para C₁₈H₂₁N.HCl:

C 75,10; H 7,72; N 4,87%

Encontrado 75,13 7,71 4,80%

Ejemplo 36

10 Una mezcla de 36,6 g de bromhidrato de 4- $\left\{ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right\}$ -
-(4-metoxifenil)-tolil) $\left. \vphantom{\left\{ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right\}} \right\}$ -1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiri-
dina, Ejemplo 30, 153 ml de metanol absoluto y 1,5 g de óxi-
do de platino, se hidrogena a 3,5 kg/cm², a temperatura am-
biente durante 48 horas. La suspensión se filtra con suc-
15 ción estando aún caliente, a través de un embudo de Buch-
ner con vidrio sinterizado, y la torta de filtro se lava
con varias porciones de cloroformo caliente. El filtrado
y los líquidos de lavado se combinan y después el disolven-
te se elimina, dejando un sólido que se seca en vacío a
20 40°C durante 16 horas. El sólido se recristaliza en cloro-
formo, y las cinco primeras tandas se secan en una pistola
de Abderhalden sobre xileno durante 32 horas, dejando cris-
tales incoloros, p. de f. 182-185°C, de bromhidrato de 4- $\left\{ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right\}$ -
2- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -(4-metoxifenil)-tolil) $\left. \vphantom{\left\{ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right\}} \right\}$ -1-metilpiperidina.

25

28127

1 Análisis: Calculado para $C_{20}H_{25}NO.HBr$:

C. 63,83; H 6,96; N 3,72%

Encontrado 63,97 7,06 3,87%

Ejemplo 37

5 Una solución de 24,9 g de clorhidrato de 1-metil-
-4-[2-(α -feniltolil)]-piperidina, Ejemplo 33, en 100 ml
de cloruro de metileno, se lava dos veces con porciones
de 50 ml de una solución de hidróxido de sodio al 5%. La
solución en cloruro de metileno se seca y se filtra, y des-
10 pués se añade gota a gota una solución de 14,1 g de cloro-
formiato de fenilo en 100 ml de cloruro de metileno, con
agitación, durante un período de 40 minutos. La solución
se deja en agitación durante 16 horas y después el disol-
15 vente se elimina por evaporación, dejando un residuo sólido.
El residuo se pone en suspensión en éter y se recoge
por filtración con succión. La torta de filtro se lava con
éter y se seca en vacío a 40°C sobre gránulos de hidróxi-
do de sodio. La torta de filtro seca se recristaliza en
alcohol isopropílico dejando cristales incoloros, p. de f.
20 120-122°C, de 4-[2-(α -feniltolil)]-1-fenoxicarbonil-pipe-
ridina.

Análisis. Calculado para $C_{25}H_{25}NO_2$: C 80,82; H 6,80; N 3,77%

Encontrado: 80,99 6,80 3,69%

Ejemplo 38

25
28127

Una mezcla de 36,6 g de bromhidrato de 4-[2-(α -

1 -(4-metoxifenil)tolil } -1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.
 Ejemplo 30, 153 ml de metanol absoluto y 1,5 g de óxido de
 platino, se hidrogena a $3,5 \text{ kg/cm}^2$ a temperatura ambiente
 5 caliente a través de un embudo de Buchner con vidrio sinte-
 rizado, y la torta de filtro se lava con varias porciones
 de cloroformo caliente. El filtrado y los líquidos de lava-
 do se combinan y se concentran hasta sequedad dejando un
 10 sólido que se seca en vacío a 40°C durante 16 horas. El
 sólido se recristaliza en 450 ml de cloroformo. Las 5 prime-
 ras tandas se combinan y se secan en una pistola de Abder-
 halden sobre xileno durante 32 horas, dejando cristales in-
 coloros, de p. de f. $182-185^\circ\text{C}$, de bromhidrato de 4-
 {2- α -
 -(4-metoxifenil)tolil } -1-metilpiperidina.

15 Análisis. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}\cdot\text{HBr}$:

C 63,83; H 6,96; N 3,72%

Encontrado 63,97 7,06 3,87%

Ejemplo 39

Una mezcla de 6,89 g de 4-
 20 {2- α -(4-metoxifenil) }
 -tolil } -1-metilpiperidina, base libre del Ejemplo 38, 85
 ml de cloruro de metileno y 4,0 g de cloroformiato de fenil-
 lo se agita durante 16 horas. Después, el disolvente se eli-
 mina en un evaporador giratorio y el residuo se evapora
 azeotrópicamente con benceno. El residuo sólido se seca en
 25 vacío a 40°C y se recristaliza en etanol absoluto dejando

1 cristales incoloros, de p. de f. 116-118°C, de 4- $\left\{2-\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]-(4\text{-metoxifenil})\text{tolil}\right\}$ -1-fenoxicarbonil-piperidina.

Análisis: Calculado para $C_{26}H_{27}NO_3$:

C 77,77; H 6,79; N 3,49%

5 Encontrado 77,85 6,83 3,46%

Ejemplo 40

Una suspensión agitada de 4,0 g de 4- $\left\{2-\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]-(4\text{-metoxifenil})\text{tolil}\right\}$ -1-fenoxicarbonilpiperidina, Ejemplo 39, 110 ml de etilenglicol y 14 ml de una solución preparada a partir de 20 g de gránulos de hidróxido de potasio en 22 ml de agua, se calienta a reflujo y después se deja enfriar a temperatura ambiente, y después en un baño de hielo, para formar un precipitado. El precipitado se recoge por filtración y se disuelve en 100 ml de cloroformo. La solución se lava con agua, se seca y se filtra, y el filtrado se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno gaseoso. El disolvente se elimina en un evaporador giratorio y el residuo se seca en vacío a 40°C, dejando un sólido bruto que se re-cristaliza en etanol dejando cristales incoloros, p. de f. 246-248°C, de clorhidrato de 4- $\left\{2-\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]-(4\text{-metoxifenil})\text{tolil}\right\}$ -piperidina.

Análisis. Calculado para $C_{19}H_{23}NO.HCl$:

C 71,79; H 7,61; N 4,41%

Encontrado 72,00 7,75 4,51%

1

Ejemplo 41

5

10

15

20

Una disolución de 5,37 g de clorhidrato de 4- $\sqrt{2}$ - α -feniltolil]-piperidina, Ejemplo 35, en 50 ml de cloroformo, se lava con un exceso de una solución de hidróxido de sodio al 5%, y el disolvente se elimina dejando un aceite viscoso. El aceite se disuelve en 10 ml de benceno y se añade gota a gota con agitación y enfriamiento con baño de agua/hielo, a una solución de 2,28 g de peróxido de benzoílo en 75 ml de benceno, Tras la adición total, la solución de reacción se agita con enfriamiento en baño de agua/hielo durante 10 minutos, y a la temperatura ambiente durante 2,5 horas. La solución se concentra en un evaporador giratorio a 40°C, dejando un aceite que se disuelve en etanol al 95%. La solución en etanol se mantiene a 5°C durante 48 horas, con agitación ocasional. Al cabo de este tiempo se forma un precipitado cristalino que se recoge por filtración con succión, se lava con etanol al 95% y se seca en vacío a 40°C. El producto seco se recrystaliza en etanol al 95%, dejando cristales de color crema, de p. de f. 102-103°C, de 1-benzoiloxi-4- $\sqrt{2}$ - α -feniltolil]-piperidina.

Análisis. Calculado para $C_{25}H_{25}NO_2$:

C 80,82; H 6,80; N 3,77%

Encontrado 80,74 6,86 3,75%

25

28127

1

Ejemplo 42

5

10

15

Una suspensión de 2,63 g de 1-benzoiloxi-4- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ - $\left(\begin{array}{c} \alpha \\ \beta \end{array} \right)$ -
 -feniltolil $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ piperidina, 25 ml de etanol absoluto y 20 ml
 de una solución de hidróxido de sodio al 10%, se calienta
 en un baño de agua a 100°C durante 40 minutos. Al cabo de
 este tiempo, la suspensión se deja enfriar a temperatura
 ambiente, se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas,
 y después se concentra en un evaporador giratorio a 1/3 de
 su volúmen original. La solución de reacción se diluye con
 50 ml de agua y su pH se ajusta a 6,0 con ácido clorhídri-
 co al 5%, dejando una suspensión que se extrae dos veces
 con porciones de 50 ml de cloroformo. Los extractos combi-
 nados se secan y el disolvente se elimina, dejando un re-
 siduo sólido que se recristaliza en etanol al 95% dejando
 cristales incoloros, de p. de f. 142-147°C, de 1-hidroxi-
 4- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ - $\left(\begin{array}{c} \alpha \\ \beta \end{array} \right)$ -feniltolil $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -piperidina.

Análisis. Calculado para $C_{18}H_{21}NO$:

C 80,85; H 7,93; N 5,24%

Encontrado 80,79 8,04 5,07%

20

Ejemplo 43

25

Una mezcla agitada de 6 g de bromhidrato de 1-
 -metil-4- $\left\{ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right\}$ - $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ - $\left(\begin{array}{c} \alpha \\ \beta \end{array} \right)$ -(4-metoxifenil)tolil $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -piperidina, Ejem-
 plo 38, y 9,6 ml de una solución de bromuro de hidrógeno
 al 48%, se sumerge en un baño de aceite (140°C) durante
 30 minutos. La solución caliente se vierte en agua fría y

1 se añaden 174 ml de hidróxido de amonio concentrado, formán-
 dose un precipitado. El precipitado se recoge por filtra-
 ción y la torta de filtro se seca durante la noche en va-
 cío a temperatura ambiente. El precipitado seco se recri-
 5 taliza en etanol absoluto dejando un sólido cristalino ro-
 sáceo, p. de f. 229-232°C, de 4- $\left\{ \begin{array}{l} 2-\text{[} \sphericalangle \text{ } \sphericalangle \text{ } \text{-(4-hidroxifenil)to-} \\ \text{li17} \end{array} \right\}$ -1-metilpiperidina.

Análisis. Calculado para $C_{19}H_{23}NO$:

C 81,11; H 8,31; N 4,95; O 5,41%

10 Encontrado 81,10 8,24 4,98 5,69%

Ejemplo 44

A una suspensión agitada y a reflujo de 5,76 g
 de clorhidrato de 4- $\left[\begin{array}{l} 2-\text{[} \sphericalangle \text{ } \sphericalangle \text{ } \text{-fenil)-tolil7} \\ \text{piperidina, Ejemplo} \end{array} \right]$ 35, 18,0 g de carbonato de potasio y 70 ml de alcohol n-bu-
 15 tílico, se le añaden gota a gota 8,70 g de 2-(3-cloropropil)-
 -2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolano. Después de la adición to-
 tal, la mezcla de reacción se pone a reflujo con agitación
 durante 16 horas, se filtra y después el filtrado se con-
 centra hasta sequedad, dejando un aceite que se disuelve
 20 en 75 ml. de éter. La solución en éter se filtra, y el fil-
 trado se trata con cloruro de hidrógeno en éter. Se separa
 un aceite como fase inferior, que se lava dos veces con
 porciones de éter y después se disuelve en cloroformo. La
 solución en cloroformo se evapora hasta sequedad dejando
 25 una espuma pegajosa que se redisuelve en 15 ml. de cloro-

- 1 formo y esta solución se diluye hasta el punto de enturbiamiento con éter. La mezcla se agita hasta que se forma una suspensión espesa, que se diluye con 20 ml de éter. Se forma un precipitado que se recoge por filtración con succión.
- 5 La torta de filtro se lava bien con éter y después se recrystaliza a partir de alcohol isopropílico, dejando cristales incoloros, p. de f. 185-187,5°C, de clorhidrato de 1- β -(4-fluorobenzoil)propil-4- α -(α -feniltolil)piperidina-etilencetal.

- 10 Análisis: Calculado para $C_{30}H_{34}FNO_2 \cdot HCl$:
 C 72,63; H 7,13; N 2,82%
 Encontrado 72,62 7,20 2,79%

Ejemplo 45

- Una solución agitada de 3,0 g de clorhidrato de 1- β -(4-fluorobenzoil)propil-4- α -(α -feniltolil)piperidina-etilencetal, Ejemplo 44, 100 ml de metanol y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado, se pone a reflujo durante 2 horas. La solución caliente se vierte sobre hielo, y la mezcla de reacción se alcaliniza con una solución de hidróxido de sodio al 50%, y la mezcla básica se extrae tres veces con porciones de 100 ml de cloroformo. Los extractos combinados se secan y el disolvente se evapora, dejando un aceite. El aceite se recoge en 5 ml de hexano, y la agitación de la solución en hexano hace que se forme una suspensión espesa de sólido cristalino que se recoge por fil-

1 tración con succión. El sólido se recristaliza en acetoni-
trilo dando cristales incoloros, p. de f. 100-101,5°C, de
1- \int 3-(4-fluorobenzoil)propil \int -4- \int 2-(α -feniltolil) \int piperi-
dina.

5 Análisis: Calculado para $C_{28}H_{30}FNO$:

C 80,92; H 7,29; F 4,57; N 3,37%

Encontrado 81,07 7,37 4,72 3,32%

Ejemplo 46

10 Una solución de 1,4 g de 4- $\{$ 2- \int α -(2-fluoro-4-
-metilfenil)tolil \int fenil $\}$ -1-fenetil-4-piperidinol, Ejemplo
11, en 30 ml de tetrahidrofurano, se enfría a -60°C. A es-
ta solución enfriada se le añaden 1,5 ml de n-butil-litio,
y la solución resultante se agita durante 15 minutos. A
esta solución se le añaden gota a gota 0,3 ml de cloruro
15 de propionilo a esta baja temperatura, y tras la adición
total la solución se deja que alcance la temperatura am-
biente. La solución se agita a temperatura ambiente duran-
te 24 horas. La solución se diluye con agua y se extrae
20 con cloroformo. El extracto en cloroformo se seca y se fil-
tra, y el cloroformo se evapora dejando un polvo blanco.
El polvo se recristaliza en una mezcla de metanol-acetona-
-éter, para dar el producto, p. de f. 195-197°C, de clorhi-
drato de 4- $\{$ 2- \int α -(2-fluoro-4-metilfenil)tolil \int $\}$ -4-pro-
pioniloxi-1-fenetilpiperidina.

25

28127

1 Análisis: Calculado para $C_{30}H_{34}FNO_2 \cdot HCl$:
 C 72,63; H 7,11; N 2,82%
 Encontrado 73,08 7,35 2,65%

Ejemplo 47

5 Una mezcla de 3 g de clorhidrato de 4- $\left\{2-\left[\alpha \right]-(4-\right.$
 -metoxifenil)tolil $\left. \right\}$ -piperidina, Ejemplo 40, y 48 ml de
 HBr al 48% se pone a reflujo sobre un baño de aceite (157°C)
 con agitación durante 32 minutos, se enfría y después se
 vierte sobre 48 ml de agua fría. La suspensión resultante
 10 se enfría rápidamente con 48 ml de hidróxido de amonio con-
 centrado, se agita a fondo y el sólido se recoge por fil-
 tración con succión. La torta de filtro se seca en vacío
 a 40°C sobre gránulos de hidróxido de sodio, y después se
 15 disuelve en 500 ml de etanol absoluto caliente. A la solu-
 ción en etanol caliente se le añaden 32 ml de trietilamina.
 La solución caliente se diluye con cloroformo y después
 se lava dos veces con agua. La fase orgánica se recoge, se
 seca y se filtra, y después se evapora el disolvente, de-
 20 jando un producto sólido que se recristaliza en etanol ab-
 soluto en presencia de carbón vegetal activado, para dar
 cristales amarillentos, p. de f. 217-221°C, de 4- $\left\{2-\left[\alpha \right]-(4-\right.$
 -hidroxifenil)tolil $\left. \right\}$ piperidina.

Análisis. Calculado para $C_{18}H_{21}NO$:

C 80,86; H 7,92; N 5,24%

Encontrado 80,75 7,89 5,10%

25

28127

1

Ejemplo 48

Una mezcla de 4 g de bromhidrato de 4- $\left\{2-\text{C}_6\text{H}_4-(4\text{-fluorofenil})\text{tolil}\right\}$ -1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, Ejemplo 31, 0,3 g de óxido de platino y 150 ml de metanol, se hidrogena a 3,5 kg/cm² a temperatura ambiente durante 48 horas. Al cabo de este tiempo la suspensión se filtra con succión y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo sólido se recoge y se seca en vacío a 40°C y después se recristaliza en isopropanol, para dar cristales incoloros, p. de f. 183-186°C, de bromhidrato de 4- $\left\{2-\text{C}_6\text{H}_4-(4\text{-fluorofenil})\text{tolil}\right\}$ -1-metilpiperidina.

5

10

Análisis: Calculado para C₁₉H₂₂FN.HBr:

C 62,66; H 6,36; N 3,85; F 5,22%

Encontrado 62,81 6,39 3,94 5,06%

15

Ejemplo 49

Una mezcla de 28,6 g de 4- $\left\{2-\text{C}_6\text{H}_4-(4\text{-fluorofenil})\text{tolil}\right\}$ -1-metilpiperidina, base libre del Ejemplo 48, 85 ml de cloruro de metileno y 17,2 g de cloroformiato de fenilo, se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, y después se destila el disolvente sobre un evaporador giratorio y se destila el residuo azeotrópicamente con benceno. El aceite resultante solidifica por trituración con éter. El sólido se recristaliza en etanol absoluto dando cristales incoloros, p. de f. 107-110°C, de 4- $\left\{2-\text{C}_6\text{H}_4-(4\text{-fluorofenil})\text{tolil}\right\}$ -1-fenoxicarbonilpiperidina.

20

25

28127

1 Análisis: Calculado para $C_{25}H_{24}FNO$:

C 77,10; H 6,21; F 3,60%

Encontrado 77,00 6,18 3,59%

Ejemplo 50

5 Una mezcla de 500 ml de etilenglicol, una solución de 60 g de hidróxido de potasio en 66 ml de agua, y 16,6 g de 4- $\left\{2-\left[2-(4\text{-fluorofenil})\text{tolil}\right]\right\}$ -1-fenoxicarbonylpiperidina, Ejemplo 49, se calienta gradualmente hasta 200°C con agitación constante, y se deja a reflujo. La mezcla se deja enfriar después, se lava con nitrógeno, y se deja reposar durante 48 horas. La mezcla se filtra con succión, y la torta de filtro se disuelve en cloroformo. A la solución en cloroformo se añade agua y se somete a extracción con éter. Los extractos combinados se secan, se filtran y se tratan con ácido bromhídrico gaseoso. El disolvente se evapora bajo presión reducida, dando un sólido que se recristaliza dos veces en isopropanol dando cristales incoloros, p. de f. 227-231°C, de bromhidrato de 4- $\left\{2-\left[2-(4\text{-fluorofenil})\text{tolil}\right]\right\}$ piperidina.

15 20 Análisis. Calculado para $C_{18}H_{20}FN.HBr$:

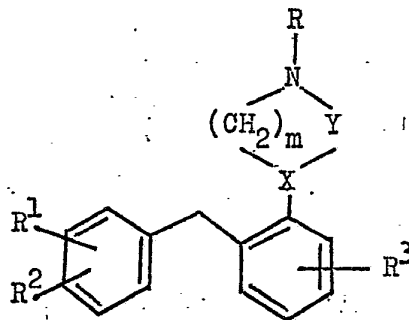
C 61,72; H 6,04; N 4,00; F 5,42%

Encontrado 61,95 5,88 3,99 5,43%

REIVINDICACIONES

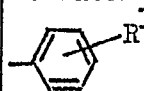
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

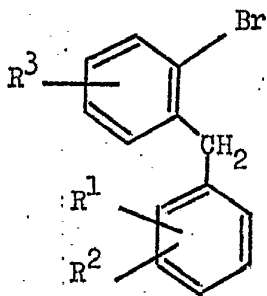
1ª.- Un procedimiento de preparación de azacicloalcanos, azaciccloalquenos y sus derivados de fórmula



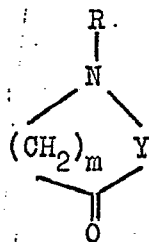
donde X es $C-R^4$ ó C , Y es $-(CH_2)_n-$ cuando X es CR^4 y $=CH-(CH_2)_{n-1}-$ cuando X es C ; R es hidrógeno, alcoholo inferior, fenil-alcoholo inferior de fórmula $-(CH_2)_p-$ hidroxil, benzoil-alcoholo inferior de fórmula

$-(CH_2)_p-$, cicloalcohol-alcoholo inferior en que

1 la porción de cicloalcohilo contiene de 3 a 6 átomos de
 carbono, alcóxicarbonilo de desde 2 a 6 átomos de carbono,
 feniloxycarbonilo, benzofilo, benzoiloxi o $-(CH_2)_p - \begin{array}{c} \diagup \\ O \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ O \\ \diagdown \end{array}$
 5  ; R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada
 uno puede ser hidrógeno, halógeno, alcoxi de desde 1 a 2
 átomos de carbono, alcoholo inferior, hidroxilo o trifluoro-
 metilo; R^4 es hidrógeno u OR^5 ; R^5 es hidrógeno, acilo infe-
 10 rior, benzofilo o cicloalcanofilo en que el anillo de ciclo-
 alcoholo contiene de 3 a 6 átomos de carbono; m es uno de
 los números enteros 1 ó 2; n es uno de los números enteros
 1, 2 ó 3; la suma de m y n es 3 ó 4; p es uno de los núme-
 ros enteros 1, 2, 3 ó 4; y sus sales por adición de ácido
 farmacéuticamente aceptables, procedimiento que comprende
 15 convertir un 2-bromodifenilmetano de fórmula



20 en su derivado de litio, y dejar que el derivado de litio
 reaccione con un compuesto de fórmula



1

5

10

15

20

25

para dar un compuesto de fórmula I en que X es COH, u opcionalmente hidrogenar un compuesto de fórmula I en el que R es bencilo, para dar un compuesto de fórmula I en el que R es hidrógeno, u opcionalmente esterificar, opcionalmente

tras su conversión en un derivado de litio, un compuesto de fórmula I, en que X es COH, para dar un compuesto de fórmula I en el que X es COR⁵, donde R⁵ es como se ha definido

antes, salvo hidrógeno, u opcionalmente convertir un compuesto de fórmula I, en el que X es COR⁵, en un compuesto

de esa fórmula, en que X es C e Y es =CH-(CH₂)_{n-1}-, u opcionalmente hidrogenar ese compuesto para dar un compuesto de

fórmula I en el que X es CH e Y es -(CH₂)_n-, u opcionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula I, en que R es

alcohilo inferior o hidrógeno, con un cloroformiato de alcohilo o fenilo, para dar un compuesto de fórmula I, en que

R es alcóxicarbonilo o fenóxicarbonilo, u opcionalmente hidrolizar ese compuesto para dar un compuesto de fórmula I

en el que R es hidrógeno, u opcionalmente tratar ese compuesto con peróxido de benzofilo, para dar un compuesto de

fórmula I, en que R es benzoiloxi, u opcionalmente hidroliz-

- 1 zar ese compuesto para dar un compuesto de fórmula I, en
que R es hidroxilo, u opcionalmente hidrogenar un compues-
to de fórmula I, en que R⁵ es acilo inferior, benzilo o
cicloalcanilo, en el que el cicloalcoholo contiene de 3
5 a 6 átomos de carbono, para dar un compuesto de fórmula I
en el que R⁴ es hidrógeno, u opcionalmente hacer reaccionar
un compuesto de fórmula I en el que R es hidrógeno, con un
compuesto de fórmula $\text{Cl}(\text{CH}_2)_p - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} - \text{C}_6\text{H}_5$ para dar un
10 compuesto de fórmula I en el que R es $-(\text{CH}_2)_p - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} -$
 $-\text{C}_6\text{H}_5$, u opcionalmente hidrolizar ese compuesto para dar
un compuesto, en que R es $-(\text{CH}_2)_p - \text{COC}_6\text{H}_5$, y opcionalmente
desalcoholar un compuesto de fórmula I, en el que al menos
uno de los radicales R¹, R² ó R³ es alcoxi, para dar un
15 compuesto de fórmula I, en que R¹, R² y/o R³ son hidroxilo,
y opcionalmente preparar una sal por adición de ácido far-
macéuticamente aceptable.

24.- Un procedimiento de preparación de azaciclo-
alcanos, azacicloalquenos y sus derivados.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y para los fines que se han especificado.

1

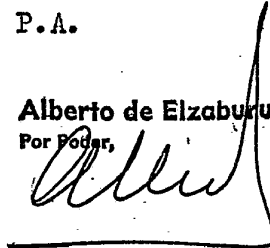
Esta Memoria consta de SESENTA Y TRES hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23. NOV. 1978

P.A.

5

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



10

15

20

25

21118

VAL