

6 JUL



PATENTE DE INVENCION
=====

CIBA. Case 2755/E.
=====

198669

198669

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

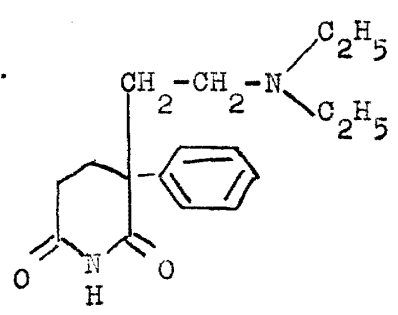
"Procedimiento para la obtención de nuevas dioxopiperidinas".

=====

SOLICITANTES: C I B A, Société Anonyme, domiciliados en
Basilea, Suiza.

=====

Forma objeto de la presente invención la obtención de 3-aminoalquilo-2,6-dioxo-piperidinas, sustituidas en posición "3" por un radical cíclico no saturado, particularmente la obtención de 3-fenilo-3-aminoalquilo-2,6-dioxo-piperidinas, en primer lugar de la 3-fenilo-3-(β-dietilamino-etilo)-2,6-dioxo-piperidina, de la fórmula





- de sus sales y compuestos cuaternarios. El radical cíclico no saturado puede estar representado, aparte del grupo fenílico, por otro radical arílico, como por ejemplo, un radical naftílico, asimismo un radical heterocíclico, como
15. por ejemplo un radical piridílico o tiofénico. Dichos sustituyentes, como por ejemplo, el radical fenílico, pueden también estar sustituidos, por ejemplo, por oxigrupos alquilo-sustituidos o no sustituidos o por átomos de halógeno. El grupo amínico del radical aminoalquílico, será preferentemente
20. un grupo amínico sustituido, por ejemplo, por radicales alifáticos, respectivamente alicíclicos, por ejemplo un grupo dimetilo o dietilamino, un grupo alquilenimino, como un grupo piperidino o pirrolidino. Un grupo amínico cuaternizado contiene como otro sustituyente con preferencia un
25. radical alquílico reducido. La cadena alquilénica del radical aminoalquílico será recta o ramificada, especialmente un radical de etileno, propileno o butileno. También el ciclo dioxipiperidínico puede mostrar otros sustituyentes, especialmente un grupo alquílico reducido en posición "1".
30. Estos nuevos compuestos muestran interesantes propiedades farmacológicas, pudiendo aplicarse como medicamentos. Así, por ejemplo, la 3-fenilo-3-(β -dietilamino-etilo)-2,6-dioxo-piperidina y sus sales poseen efectos claramente parasimpáticos.
35. Se obtienen las citadas dioxopiperidinas si se transforman diácidos 2-aminoalquilo-pentano-1,5-sustituidos en posición "2" por un radical cíclico no saturado, o bien sus derivados funcionales o sus compuestos cuaternarios, en sus imidas cíclicas. Siguiendo el procedimiento de la
40. invención, se puede proceder de tal modo que se ponen en

198669

6 JUL



- reacción los diácidos pentano-1,5 , ó sus derivados funcionales, tales como sus halogenuros, con amoniaco o con aminas. Para obtener los nuevos compuestos se pueden asimismo acilar de una manera intramolecular las monoamidas del diácido
45. pentano-1,5 , ó sus derivados funcionales. Así podrán también formarse las monoamidas del diácido pentano-1,5 y sus derivados funcionales en el transcurso de la reacción. Se parte por ejemplo de mononitrilos del diácido pentano-1,5 , de dinitrilos o de ésteres nitrílicos, tratándolos, en presencia
50. o ausencia de disolventes, tales como ácido acético glacial o acetanhidrido, con agentes condensadores, tales como ácido sulfúrico, anhídrido acético, tetracloruro de estaño; además con tetracloruro titánico, así como con éteratos de borotri fluoruro, cloruro de cinc, cloruro de aluminio, o
55. bién con sus mezclas. Además permiten las diamidas del diácido pentano-1,5, o bién las sales diamónicas, su transformación mediante calentamiento en las imidas cíclicas. Las materias primas necesarias para realizar el procedimiento según la presente invención, podrán obtenerse de acuerdo con
60. los métodos de por sí conocidos.

Según el modo de trabajar, se obtienen las nuevas amino-alquilo-dioxo-piperidinas en forma de sus bases, sales o compuestos cuaternarios. De las bases se pueden formar las sales, por ejemplo, de los ácidos halogenohídricos, del ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, oxálico, málico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, oxietanosulfónico, benzóico, salicílico, p-aminosalicílico o toluolsulfónico.

65.

Pero, los compuestos cuaternarios se obtienen preferentemente mediante cuaternización de aminas terciarias

70.



formadas, por ejemplo, mediante su reacción con ésteres reactivos de alcoholes, especialmente de ácidos halógenohídricos, del ácido sulfúrico y de ácidos sulfónicos orgánicos, tales como alquilohalogenuros, sulfatos dialquílicos, ésteres de ácidos sulfónicos, alifáticos o aromáticos.

75.

En los siguientes ejemplos se describe la invención más detalladamente, rigiendo entre parte en peso y parte volumétrica, la relación existente entre el gramo y el centímetro cúbico. Las temperaturas se indican en centígrados.

80.

EJEMPLO 1.

350 partes en peso de la sal potásica del mononitrilo-(1) del diácido 2-fenilo-2-(β-dietilamino-etilo)-pentano-1,5, se disuelven, calentando, en 700 partes vol. de ácido acético glacial; se adicionan 850 partes vol. de acetanhidrido y luego se agregan en porciones 250 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado. Con ello sube la temperatura de la mezcla de reacción a 120-130° C. Después de aflojar la reacción se mantiene finalmente el conjunto todavía durante 15 minutos sobre un baño María hirviendo.

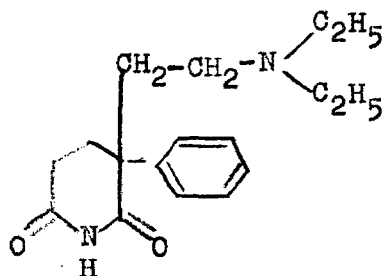
85.

90.

El disolvente se elimina sobre el baño María a presión reducida, se vierte el residuo sobre hielo y lejía de sosa cáustica, se extrae todo ^{con} /cloroformo, se lava la solución clorofórmica con agua, se seca sobre potasa y se evapora el disolvente. El residuo cristalino, que se compone de 3-fenilo-

95.

-3-(β-dietilamino-etilo)-2,6-dioxo-piperidina, de la fórmula:



100.



funde, después de recristalización en una mezcla de éster acético y ligroina, a 118-120° C.

105. El clorhidrato, obtenido mediante disolución de la base en éster acético y adición de una cantidad equivalente de ácido clorhídrico gaseoso, disuelto en éster acético, funde, después de recristalización en una mezcla de alcohol metílico y éster acético, a 168-172° C.

110. Se podrá obtener el metilato de yodo mediante calentamiento a 60-70° C. de la base durante una media hora con la cantidad equivalente de yoduro metílico, en éster acético como disolvente, sirviéndose de un recipiente cerrado. Funde, después de recristalización en una mezcla de alcohol metílico y éster acético, a 200-202° C.

115. Tambien se llega a la base arriba citada mediante ebullición de 195 partes en peso de mononitrilo-(1) del diácido 2-fenilo-2-(β -dietil-amino-etilo)-pentano-1,5 en 250 partes vol. de acetanhídrido, hirviendo durante una hora al reflujo. Después de evaporación del exceso de acetanhídrido se procede a la elaboración en la misma forma como queda antes descrito.

120. Se obtiene el mismo compuesto si se agregan en porciones 10 partes vol. de tetracloruro de estaño por ejemplo a 20 partes en peso de mononitrilo-(1) del diácido 2-fenilo-2-(β -dietilamino-etilo)-pentano-1,5, disueltas en 100 partes vol. de acetanhídrido y 100 partes vol. de ácido acético glacial, manteniendo después todavía durante 10 minutos la mezcla de reacción sobre el baño Maria hirviendo.

125. El mononitrilo-(1) del diácido 2-fenilo-2-(β -dietilamino-etilo)-pentano-1,5 citado como materia prima en este ejemplo, podrá obtenerse por ejemplo de la siguiente



manera:

- 192 partes en peso de nitrilo fenilo-(β -dietilamino-etilo)-acético se disuelven en 500 partes vol. de dioxano, se agregan 15 partes vol. de una solución butanólica terciaria al 40% de hidróxido trimetilo-bencilo-amónico y después se adicionan, a porciones y a una temperatura de reacción de 60-70° C., 95 partes en peso de éster metílico del ácido acrílico. Después de aflojar la reacción, se mantiene finalmente durante 30 minutos a 70° C., se deja enfriar, se diluye con agua y se extrae el conjunto con éter. Se lava la solución etérica con agua, después se seca sobre potasa sólida, se evapora el éter y se destila el residuo en el alto vacío. El éter metílico de mononitrilo-(1) del diácido 2-fenilo-2-(β -dietilamino-etilo)-pentano-1,5 así obtenido destila en forma de aceite claro a 152° C. y a una presión de 0'2 mm. A los efectos de la saponificación se hierven por ejemplo durante 4 horas al reflujo 350 partes en peso del éster en una solución de 82 partes en peso de potasa cáustica sólida en 1000 partes vol. de alcohol metílico.
135. Se llega al mismo ácido carboxílico también mediante saponificación del dinitrilo del ácido 2-fenilo-2-(β -dietilamino-etilo)-pentano-1,5, hirviendo durante 10 horas al reflujo con acetanhídrido y ácido clorhídrico concentrado. Este dinitrilo puede obtenerse a partir del nitrilo fenilo(β -dietilamino-etilo)-acético mediante condensación con nitrilo acrílico; representa un aceite viscoso que hierve a 164° C., con una presión de de 0'4 mm.

EJEMPLO 2.

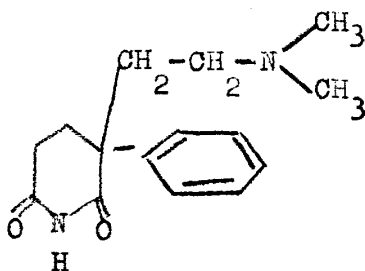
- A 130 partes en peso de la sal potásica de mononitrilo-(1)- del diácido 2-fenilo-2-(β -dimetilamino-etilo)-
- 160.

198669



165. pentano-1,5, disueltas en 100 partes vol. de ácido acético glacial y 200 partes vol de acetanhidrido se agregan en porciones 100 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado. Después de aflojar la reacción fuertemente exotérmica, se mantiene la mezcla de reacción todavía durante 15 minutos sobre el baño Maria hirviendo, se destila el exceso de la mezcla de disolventes a presión reducida y se trabaja en la misma forma indicada en el ejemplo 1. La 3-fenilo-3-(β -dimetilamino-etilo)-2,6-dioxo-piperidina así obtenida, de la fórmula :

170.



175. funde, recristalizada en una mezcla de éster acético y ligroina, a 138-140 $^{\circ}$ C.

El clorhidrato, obtenido en forma análoga, como en el ejemplo 1, funde ,después de recristalización en una mezcla de alcohol metílico y éster acético, a 220-225 $^{\circ}$ C.

180. La sal potásica del mononitrilo-(1) del diácido 2-fenilo-2-(β -dimetilamino-etilo)-pentano-1,5 utilizado en este ejemplo como materia prima se puede obtener, en forma análoga como en el ejemplo 1, mediante saponificación del éster metílico del mononitrilo-(1) del diácido 2-fenilo-

185. 2-(β -dimetilamino-etilo)-pentano-1,5. La obtención de dicho éster puede realizarse mediante condensación del éster metílico del ácido acrílico con nitrilo fenilo-(β -dimetilamino-etilo)-acético; hierve a 147-148 $^{\circ}$ C. a una presión de 0'45 mm.



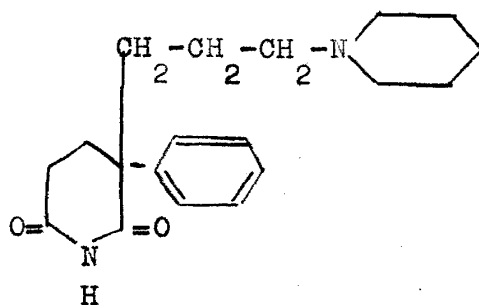
198669

190. EJEMPLO 3.

2-fenilo

A 140 partes en peso de mononitrilo-(1) del diácido/ 2-(γ -piperidinopropilo)-pentano-1,5 seco, disuelto en una mezcla de 200 partes vol. de acetanhidrido y 100 partes vol. de ácido acético glacial, se agregan lentamente en porciones 100 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado. Finalmente se mantiene la masa de reacción durante 20 minutos a 95-100° C. y luego se elabora como en los ejemplos anteriores. Se obtiene así la 3-fenilo-3-(γ -piperidino-propilo)-2,6-dioxo-piperidina, de la fórmula.

200.

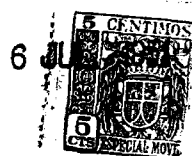


205. en forma de un aceite destilable, altamente viscoso, que hierve (0'2 mm. de presión) a 198-204° C. El clorhidrato obtenido en forma usual y recristalizado en una mezcla de alcohol metílico y éster acético, funde a 110-113° C.

El mononitrilo-(1) del diácido 2-fenilo-2-(γ -piperidino-propilo)-pentano-1,5 se obtiene por ejemplo mediante saponificación alcalina del 2-fenilo-2-(γ -piperidino-propilo)-pentano-1,5-diácido-5-éster metílico-mononitrilo-(1). Dicho éster representa un aceite viscoso que hierve a 181-182° C. (presión 0'5 mm.) y puede obtenerse mediante condensación de nitrilo-fenilo-(γ -piperidino-propilo)-acético con éster metílico del ácido acrílico.

215. EJEMPLO 4.

A 156 partes en peso de la sal potásica del

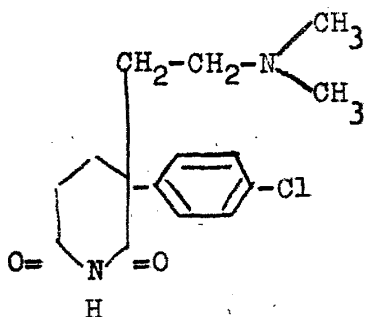


198669

220. mononitrilo-(1) del diácido 2-(p-cloro-fenilo)-2-(β-dimetil-amino-etilo)-pentano-1,5, disueltas en 100 partes vol. de acetanhidrido, se agregan en pequeñas porciones 100 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado de tal modo que la temperatura de reacción no pase de los 125-130° C. Finalmente se mantiene todavía durante 15 minutos a 130° C.

225. Siguiendo el método usual de elaboración se obtiene, recristalizando en éster acético y ligroina, la 3-(p-cloro-fenilo)-3-(β-dimetilamino-etilo)-2,6-dioxo-piperidina, de la fórmula:

230.



que funde a 153-155° C.

235. Se puede obtener el mononitrilo-(1) del diácido 2-(p-cloro-fenilo)-2-(β-dimetilamino-etilo)-pentano-1,5 mediante saponificación del éster metílico del mononitrilo-(1) del diácido 2-(p-cloro-fenilo)-2-(β-dimetilamino-etilo)-pentano-1,5 que, por su parte, es obtenido a partir de nitrilo (p-cloro-fenilo)-(β-dimetilamino-etilo)-acético mediante condensación con éster metílico del ácido acrílico. El éster arriba citado representa un aceite claro que hierve a 164-168° C. (presión 0'5 mm.)

240.

EJEMPLO 5.

245. 95 partes en peso del clorhidrato del 1-mononitrilo del diácido 2-fenilo-2-(β-metilo-β-dimetilamino-etilo)-

198669



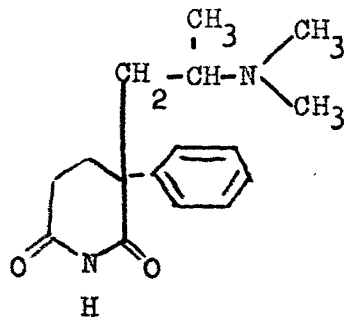
pentano-1,5 se disuelven, calentando, en 500 partes vol. de acetanhidrido, manteniendo el conjunto durante 5 horas al reflujo. El exceso de acetanhidrido se separa por destilación a presión reducida y el residuo se disuelve nuevamente en

250. 200 partes vol. de ácido acético glacial. Se agregan 25 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado y se mantiene la mezcla de reacción durante breve tiempo sobre un baño María hirviendo; luego se vierte sobre hielo, se ajusta con lejía de sosa cáustica a un valor pH de 7-8, se extrae con éster acético,

255. se lava el extracto éster acético con solución diluida de sosa y agua, se seca sobre potasa, se evapora el disolvente y recristaliza en una mezcla de éster acético y ligroina.

La 3-fenilo-3-(β -metilo- β -dimetilamino-etilo)-2,6-dioxo-piperidina, de la fórmula

260.



265. funde a 170-172° C.

El clorhidrato, obtenido en forma usual y recristalizado en una mezcla de acetona y éster acético, funde a 245-249° C.

El 1-mononitrilo del diácido 2-fenilo-2-

270. (β -metilo- β -dimetilamino-etilo)-pentano-1,5 empleado en este ejemplo como materia prima puede obtenerse mediante saponificación del dinitrilo del diácido 2-fenilo-2-(β -metilo- β -dimetilamino-etilo)-pentano-1,5. Puede efectuarse

198669 6 JUL

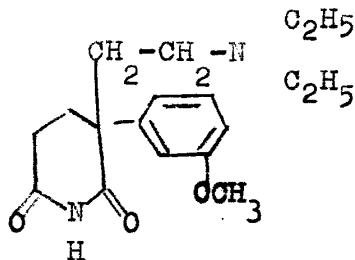


275. la obtención de dicho dinitrilo mediante condensación de nitrilo acrílico con nitrilo fenilo (β -metilo- β -dimetilamino-etilo)-acético; hierve a 160-162° C. (presión 0'3 mm.).

EJEMPLO 6.

280. 40 partes en peso de la sal potásica seca del mononitrilo-(1) del diácido 2-(m-metoxi-fenilo)-2-(β -dietil-amino-etilo)-pentano-1,5 se suspenden en 50 partes vol. de ácido acético glacial, agregando en porciones 100 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado. Habiendo mantenido la mezcla de reacción durante breve tiempo a una temperatura de 100-110° C., se vierte sobre hielo y lejía de sosa cáustica, 285. se extrae el conjunto con cloroformo, se lava el extracto clorofórmico con agua, se seca sobre potasa y se destila el disolvente. El residuo cristalino, compuesto de 3-(m-metoxi-fenilo)-3-(β -dietilamino-etilo)2,6-dioxo-piperidina, de la fórmula

290.



295. funde, después de recrystalizar en una mezcla de éster acético y ligroina, a 118-120° C.

El clorhidrato, obtenido en forma usual, funde después de recrystalización en alcohol metílico y adición de éster acético, a 188-190° C.

300.

La sal potásica del mononitrilo-(1) del diácido 2-(m-metoxi-fenilo)-2-(β -dietilamino-etilo)pentano-1,5,

198669⁶ JUL

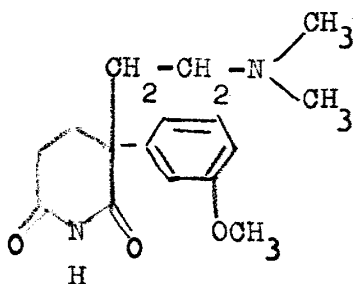


utilizado en este ejemplo como materia prima, podrá obtenerse por ejemplo de la siguiente manera:

305. Mediante condensación de m-metoxi-bencilcianuro con β -cloretilo-dietilamina en presencia de amida sódica, se llega al nitrilo m-metoxi-fenilo (β -dietilamino-etilo)-acético que hierve a 144-152° C. (presión 0'9 mm.). y éste puede transformarse ,mediante condensación con éster metílico del ácido acrílico, en presencia de un catalizador básico ,en el
310. éster metílico del mononitrilo-(1) del diácido 2-(m-metoxi-fenilo)-2-(β -dietilamino-etilo)-pentano-1,5 que hierve a 168-175° C.(presión 0'7 mm.), que, por su parte, puede ser saponificado con lejía de potasa cáustica metilalcoholica en la sal potásica correspondiente del mononitrilo-(1) del diácido
315. 2-(m-metoxi-fenilo)-2-(β -dietilamino-etilo)-pentano-1,5.

EJEMPLO 7.

320. 100 partes en peso de la sal potásica seca del mononitrilo-(1) del diácido 2-(m-metoxi-fenilo)-2-(β -dimetil-amino-etilo)-pentano-1,5 se introducen en porciones, refrigerando con hielo, en 150 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado. Desarrollándose calor, se forma una solución clara que se calienta finalmente durante una media hora sobre el baño Maria hirviendo. Una vez enfriado, se elabora en la misma forma como en el ejemplo 6. Después de recristalizar en éster acético con adición de ligroina se obtiene
325. la 3-(m-metoxi-fenilo)-3-(β -dimetilamino-etilo)-2,6-dioxo-piperidina, de la fórmula



330.

6 JUL



198669

que funde a 158-160° C.

El clorhidrato, obtenido en forma usual, funde después de recristalización en una mezcla de alcohol metílico y éster acético, a 212-214° C.

335. La sal potásica del mononitrilo-(1) del diácido 2-(m-metoxi-fenilo)-2-(β -dimetilamino-etilo)-pentano-1,5 empleado en este ejemplo como materia prima, puede obtenerse en forma análoga como en el ejemplo 6, poniendo en reacción el m-metoxi-bencilcianuro, con la cantidad equivalente de
340. β -cloretilo-dimetilamina en lugar de hacerlo con β -cloretilo-dietilamina. De esta manera se llega al nitrilo m-metoxi-fenilo-(β -dimetilamino-etilo)-acético que hierve a 136-137° C. (presión 0'2 mm.) y éste puede transformarse mediante condensación con éster metílico del ácido acrílico, en presencia
345. de, por ejemplo, hidróxido trimetilo-bencilo-amónico, en el éster metílico del mononitrilo-(1) del diácido 2-(m-metoxi-fenilo)-2-(β -dimetilamino-etilo)-pentano-1,5 que hierve a 165-168° C. (presión 0'7 mm.); y de éste, mediante saponificación, por ejemplo, con hidróxido potásico metanólico, se puede
350. obtener la correspondiente sal potásica del mononitrilo-(1) del diácido 2-(m-metoxi-fenilo)-2-(β -dimetilamino-etilo)-pentano-1,5.

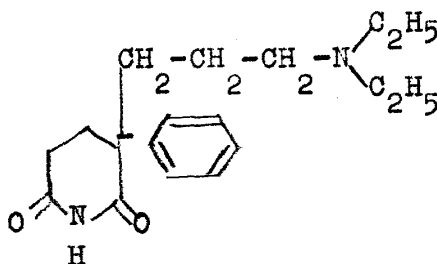
EJEMPLO 8.

- A 35 partes en peso de dinitrilo del diácido 2-fenilo-2-(γ -dietilamino-propilo)-pentano-1,5, disueltas en 30
355. partes vol. de ácido acético glacial, se agregan en porciones 50 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado. La temperatura de la mezcla de reacción aumenta en este caso a 120° C. y, después de aflojar la reacción exotérmica, se mantiene todavía
360. el conjunto durante breve tiempo a una temperatura de 110-120° C.



Siguiendo el método de elaboración descrito en el ejemplo 6, se obtiene la 3-fenilo-3-(γ -dietilamino-propilo)-2,6-dioxo-piperidina de la fórmula

365.



370.

en forma de un aceite altamente viscoso que hierve a 198-205° C. (presión 0'2 mm.) cuyo clorhidrato, obtenido en forma usual, funde, después de recristalización en acetona y adición de éster acético, a 187-190° C.

375.

El dinitrilo del diácido 2-fenilo-2-(γ -dietil-amino-propilo)-pentano-1,5 empleado en este ejemplo como materia prima, puede, por ejemplo, obtenerse de la siguiente manera: mediante condensación de bencilcianuro con

380.

γ -cloropropilo-dietilamina, en presencia de amida sódica, se obtiene el nitrilo fenilo-(γ -dietilamino-propilo)-acético que hierve a 121-125° C. (presión 0'15 mm.) y éste puede transformarse mediante reacción con nitrilo acrílico, en presencia de un catalizador básico, en el dinitrilo del diácido 2-fenilo-2-(γ -dietilamino-propilo)-pentano-1,5 que hierve a 158-164° C. (presión 0'3 mm.).

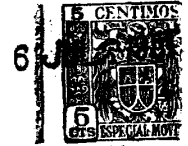
385.

EJEMPLO 9.

A 33 partes en peso de dinitrilo del diácido 2-fenilo-2- β -(N-metilo-N-cicloheptilo-amino)-etilo γ -pentano-1,5 disueltas en 40 partes volumétricas de ácido acético glacial, se adicionan en porciones 50 partes vol. de

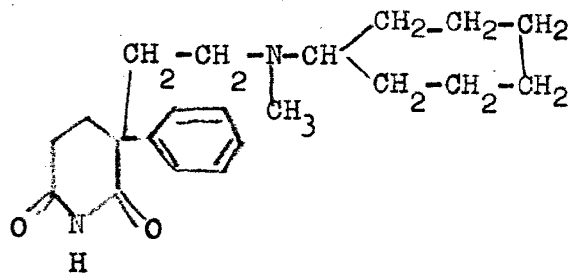
390.

ácido sulfúrico concentrado de forma que la temperatura de



la mezcla de reacción no pase de los 120º C. Después de aflojar la reacción exotérmica, se mantiene todavía el conjunto durante breve tiempo a una temperatura de 110-120º C. Siguiendo el método de elaboración descrito en los ejemplos anteriores, se obtiene la 3-fenilo-3- β -(N-metilo-N-cicloheptilo-amino)-etilo-2,6-dioxo-piperidina, de la fórmula

400.



que, recristalizado en cloroformo con adición de alcohol metílico, funde a 92-95º C. El clorhidrato obtenido según método usual, funde, recristalizado en una mezcla de alcohol metílico y éter isopropílico, a 231-234º C.

Se llega también al mismo compuesto si se saponifica dinitrilo del diácido 2-fenilo-2- β -(N-metilo-N-cicloheptilo-amino)-etilo-7-pentano-1,5 mediante ebullición con ácido clorhídrico concentrado en ácido acético glacial como disolvente, obteniendo el mononitrilo-(1) del diácido 2-fenilo-2- β -(N-metilo-N-cicloheptilo-amino)-etilo-7-pentano-1,5 é hirviendo éste al reflujo con acetanhídrido.

El dinitrilo del diácido 2-fenilo-2- β -(N-metilo-N-cicloheptilo-amino)-etilo-7-pentano-1,5, empleado en este ejemplo como materia prima, puede, por ejemplo, obtenerse de la siguiente manera:

Partiendo del cianuro bencílico, se puede obtener mediante condensación con amina N- β -cloretilo-N-metilo-N-cicloheptílica, en presencia de amida sódica, el nitrilo

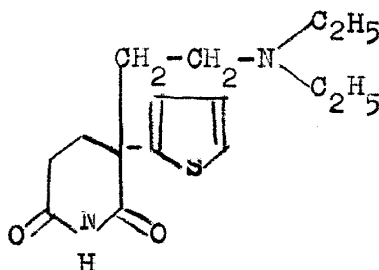


fenilo- β -(N-metilo-N-cicloheptilo-amino)-etilacético que hierve a 147-151° C. (presión 0'3 mm.) y de éste se obtiene por reacción con nitrilo acrílico, en forma usual, el dinitrilo del diácido 2-fenilo-2- β -(N-metilo-N-cicloheptilo-amino)-etilo-7-pentano-1,5 que hierve a 187-192° C. a una presión de 0'15 mm.

EJEMPLO 10.

55 partes en peso de dinitrilo del diácido 2-(2-tienilo)-2-(β -dietilamino-etilo)-pentano-1,5 se hierven al reflujo durante 12 horas con 200 partes vol. de ácido acético glacial y 75 partes vol. de ácido clorhídrico concentrado; se evapora la mezcla de reacción a presión reducida hasta secarla, se disuelve el residuo en 250 partes vol. de acetanhidrido y se calienta nuevamente hasta la ebullición al reflujo durante 12 horas. Luego se evapora la mezcla de reacción hasta secarla, se disuelve el residuo en agua, se ajusta en forma alcalina refrigerando con hielo, se extrae hasta agotar el conjunto con cloroformo, se seca la solución clorofórmica sobre potasa, se evapora el disolvente y se destila el residuo en el alto vacío. La 3-tienilo-(2)-3-(β -dietilamino-etilo)-2,6-dioxo-piperidina así obtenida que tiene la fórmula

445.



destila a 182-190° C. a una presión de 0'1 mm.; cristaliza al dejarlo reposar y funde, después de recristalización en

198669

8 JUL



acetona con adición de éter isopropílico, a 116-123º C.

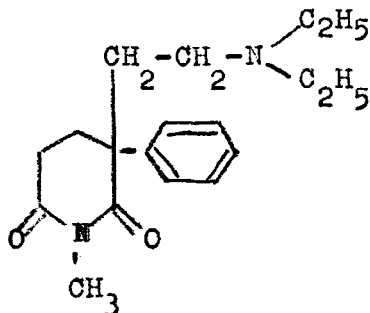
El clorhidrato, obtenido en forma usual, funde, recristalizado en una mezcla de acetona y éter isopropílico, a 149-151º C.

El dinitrilo del diácido 2-tienilo-(2)-2-(β -di-
 455. etilamino-etilo)-pentano-1,5 empleado en este ejemplo como
 materia prima, puede obtenerse por ejemplo de la siguiente
 manera: Partiendo de tienilo-(2)-acetonitrilo, se puede
 obtener mediante condensación con β -cloretilo-dietilamina,
 en presencia de amida sódica, el nitrilo tienilo-(2)-(β -di-
 460. amino-etilo)-acético que hierve a 95-106º C, y éste puede ser
 transformado en forma usual mediante reacción con nitrilo
 acrílico en el dinitrilo del diácido 2-tienilo-(2)-2-(β -di-
 etilamino-etilo)-pentano-1,5 que hierve a 160-163º C. a una
 presión de 0'3 mm.

465. EJEMPLO 11.

16 partes en peso del anhídrido del clorhidrato del diácido 2-fenilo-2-(β -dietilamino-etilo)-pentano-1,5 se calientan durante 6 horas en recipiente cerrado con 50 partes vol. de toluol absoluto y 15 partes vol. de metilamina.

470. Siguiendo el conocido método de elaboración, descrito en los anteriores ejemplos, se obtiene la 1-metilo-3-fenilo-3-(β -di-
 etilamino-etilo)-2,6-dioxo-piperidina, de la fórmula



475.

en forma de aceite altamente viscoso que funde a 215-220º C.

198669

JUL



(presión 0'1 mm.) , transformable por método usual en su clorhidrato que se disuelve fácilmente en el agua.

480.

El anhídrido del diácido 2-fenilo-2-(β -dietilamino-etilo)-pentano-1,5-citado en este ejemplo como materia prima, puede ,por ejemplo, obtenerse de la siguiente manera: se puede saponificar nitrilo fenilo-(β -dietilamino-etilo)-acetónico mediante ácido sulfúrico concentrado para obtener

485.

la correspondiente amida (funde a 70-72° C.) y ésta se puede transformar mediante calentamiento al reflujo con alcohol metílico, haciendo pasar al mismo tiempo gas clorhídrico seco, obteniendo el éster metílico del ácido fenilo-(β -dietilamino-etilo)-acético. Del mismo se obtiene mediante

490.

condensación con nitrilo acrílico ,en presencia de un catalizador básico, como por ejemplo hidróxido trimetilobencilo-amónico, el 2-fenilo-²⁻(β -dietilamino-etilo)-pentano-1,5-diácido-éster monometílico-(1)-mononitrilo-(5) que hierve a 158-165° C. (presión 0'35 mm.). Dicho éster nitrílico

495.

puede saponificarse mediante calentamiento al reflujo con ácido clorhídrico concentrado, en presencia de ácido acético glacial como disolvente, obteniendo el clorhidrato del diácido 2-fenilo-2-(β -dietilamino-etilo)-pentano-1,5 y de éste se puede obtener mediante calentamiento al reflujo,

500.

mediante cloruro acetílico, el anhídrido del clorhidrato del diácido 2-fenilo-2-(β -dietilamino-etilo)-pentano-1,5.

EJEMPLO 12.

505.

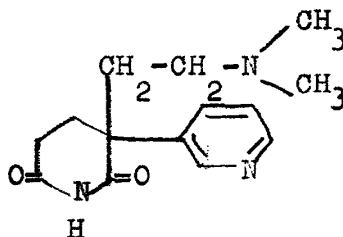
6'75 partes en peso de dinitrilo del diácido 2-piridilo-(3')-2-(β -dimetilamino-etilo)-pentano-1,5 se calientan al reflujo durante 6 horas hasta hervir con 25 partes vol. de ácido acético glacial y 25 partes vol. de ácido clorhídrico; se eliminan por evaporación los excesos

198669⁶ JUL



de ácido clorhídrico y ácido acético glacial y se hierve el residuo durante 3 horas al reflujo con 50 partes vol. de acetanhídrido. Después de evaporar el exceso de acetanhídrido y elaborando de acuerdo con la descripción en los ejemplos anteriores, se obtiene la 3-piridilo-(3')-3-(β-dimetilamino-etilo)-2,6-dioxo-piperidina que tiene la fórmula:

515.



y forma un aceite viscoso que hierve a 185-204° C. (presión 0'2 mm.) que permite su transformación en forma usual, en el clorhidrato fácilmente acuoso soluble.

El dinitrilo del ácido 2-piridilo-(3')-2-(β-dimetilamino-etilo)-pentano-1,5 empleado en este ejemplo como materia prima, puede obtenerse por ejemplo de la siguiente manera: El piridilo-(3)-acetonitrilo permite su transformación

mediante dimetilamina β-cloretífica, en presencia de amida sódica como agente de condensación y, por ejemplo, benzol como disolvente, a una temperatura de reacción

de 60-70° C., en el nitrilo piridilo-(3)-(β-dimetilamino-etilo)-acético que hierve a 107-113° C. (presión 0'3 mm.) y de éste se puede obtener, mediante condensación con nitrilo acrílico, en presencia por ejemplo de hidróxido trimetilobencilo-amónico como catalizador y dioxano como disolvente, el dinitrilo del diácido 2-piridilo-(3')-2-(β-dimetilamino-etilo)-pentano-1,5.

535.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del

198669 JUL



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. También se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 7 de julio de 1950, nº 58211, acogándose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevas dioxopiperidinas"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª. = Procedimiento para la obtención de nuevas dioxopiperidinas, caracterizado porque se transforman diácidos 2-aminoalquilo-pentano-1,5, sustituidos en posición "2" por un radical cíclico no saturado, o bien sus derivados funcionales o sus compuestos cuaternarios, en sus imidas cíclicas, cuaternizando, eventualmente las aminas terciarias que se forman.

2ª. = Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizándose porque se emplean como materias primas diácidos 2-fenilo-2-aminoalquilo-pentano-1,5 ó sus derivados funcionales, o bien sus compuestos cuaternarios.

3ª. = Procedimiento, según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizándose porque se emplean como materias primas el diácido 2-fenilo-2-(β -dietilamino-etilo)-pentano-1,5, ó sus derivados funcionales.

4ª. = Procedimiento para la obtención de nuevas dioxopiperidinas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 6 de julio de 1951.
C I B A, Société Anonyme.
P.P. de J. GOMEZ ACEBO, MODESTO