

PATENTE DE INVENCION

Ciba. Case 2810/E.

201798



201798

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

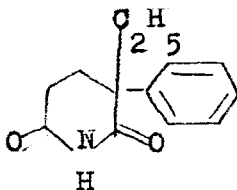
"Procedimiento para la obtención de nuevas dioxopiperidinas"

=====

SOLICITANTE: C I B A, Société Anonyme, domiciliada en  
BASILEA, Suiza.

=====

Forma objeto de la presente invención la obtención de 2,6-dioxo-piperidinas, 3,3-disustituidas por un radical cíclico no saturado y por un radical alifático de hidrocarburos de 1-6 átomos de carbono, particularmente la obtención de 3-fenilo-3-alkilo-2,6-dioxopiperidinas, y en primer lugar de la 3-fenilo-3-etilo-2,6-dioxopiperidina que tiene la fórmula



10.

201798

- 2 -



Estos compuestos pueden ser también denominados imidas del diácido pentano-1,5. El radical cíclico no saturado puede ser, a más del grupo fenilo, otro radical de arilo, tal como un radical de naftilo, y asimismo un radical heterocíclico, tal como piridilo o tiofeno. Estos sustituyentes, como por ejemplo el radical de fenilo, pueden por su parte estar también sustituidos, por ejemplo por grupos alquilo, grupos oxi y amino sustituidos o por átomos de halógeno. Asimismo, el ciclo piperidínico puede mostrar otros sustituyentes, especialmente en posición "1".

Tales sustituyentes son, por ejemplo, un grupo bajo de alquilo, tal como el grupo metílico o etílico; un radical de aralquilo, tal como bencilo; además, un radical, sustituido o no, de acilo, como el radical acetílico o benzofílico. El radical alifático de hidrocarburo puede ser recto o ramificado, saturado o no saturado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo, butilo, isobutilo, amilo, isoamilo y hexilo.

Estos nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas y pueden tener aplicación como medicamentos. Así, por ejemplo, muestra especialmente la 3-fenilo-3-etilo-2,6-dioxo-piperidina un marcado efecto antiespasmódico y anticonvulsivo. Este efecto se ha examinado contra "shocks" provocados en diferentes formas en el ratón y la rata, quedando anulados, tanto el electroshock, como también el "shock" producido por pentametileno-tetrazol, a cuyo efecto basta una dosis que no conduce todavía a fenómenos tóxicos en general. Asimismo se logra suprimir con estos remedios los espasmos producidos por estriknina o por irritación producida por sonidos.

201798<sup>-3-</sup>



- Se obtienen las citadas dioxopiperidinas, si se transforman diácidos pentano-1,5, 2,2-disustituídos por un radical cíclico no saturado, así como por un radical alifático de hidrocarburo, o sus derivados funcionales, en sus imidas cíclicas. De acuerdo con este procedimiento, se puede proceder haciendo reaccionar los diácidos pentano-1,5 o sus derivados funcionales, tales como sus halogenuros, con amoniaco o aminas. Además, para obtener los nuevos compuestos, se pueden acilar en forma intramolecular las monoamidas del
45. diácido pentano-1,5 o sus derivados funcionales. Y, en este caso, pueden también formarse en el transcurso de la reacción las citadas monoamidas del diácido pentano-1,5 y sus derivados funcionales. Así, por ejemplo, se parte de mononitrilos, dinitrilos o ésteres nitrílicos del diácido
50. pentano-1,5, sustituidos en forma correspondiente, tratándolos en presencia o ausencia de disolventes, con agentes de condensación, tales como ácido sulfúrico concentrado, anhídrido acético, tetracloruro de estaño, así como con tetracloruro titánico, éteratos de borotri fluoruros, cloruro de cinc,
55. de aluminio, o las mezclas de los mismos. Asimismo pueden transformarse las diamidas, las sales diamónicas o mononitrilo-amónicas de los diácidos pentano-1,5 mediante calentamiento en las imidas cíclicas. Las materias primas, necesarias para el presente procedimiento, se obtienen según
60. métodos de por sí conocidos.
- 65.

Las dioxopiperidinas, no sustituidas en el nitrógeno del ciclo, pueden también sustituirse ulteriormente en posición "1", como por ejemplo mediante reacción con ésteres reactivos de alcoholes, con diazocompuestos alifáticos,

70. particularmente con diazometano, o con derivados reactivos

201798

- 4 -



de ácidos, tales como halogenuros y anhídridos de ácidos.

- Como ésteres reactivos de alcoholes se pueden citar especialmente aquellos de ácidos fuertes, orgánicos o inorgánicos, tales como ácidos halógenohídricos u orgánicos sulfónicos, como por ejemplo el ácido clorhídrico o p-toluolsulfónico.
75. La citada sustitución ulterior se realiza con preferencia en presencia de agentes de condensación, capaces de formar con las dioxopiperidinas compuestos metálicos, tales como metales alcalinos o alcalino-térreos, por ejemplo, sodio, litio, calcio, sus amidas, hidridos, compuestos de hidrocarburos o alcoholatos, por ejemplo, amida sódica, hidrido sódico, litio butílico, potasa fenólica, litio fenílico, butilato o amilato terciario potásico.
- 80.

- En los siguientes ejemplos se describe la invención con más detalle, rigiendo entre parte en peso y parte volumétrica la misma relación que existe entre gramo y centímetro cúbico. Las temperaturas se indican en centígrados.
- 85.

EJEMPLO 1.

- 140 partes en peso de mononitrilo-(1) del ácido 2-fenilo-2-etilo-pentano-1,5 se disuelven en 200 partes vol. de ácido acético glacial, a una temperatura inicial de 60° C. se agregan, en porciones, 100 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado, con lo cual sube la temperatura de la mezcla de reacción a 100° C. Finalmente se mantiene durante breve tiempo sobre el baño María hirviendo, se enfría, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo y se neutraliza con álcali hasta un valor pH = 6. Después se extrae con cloroformo, se lava el extracto de cloroformo con lejía diluida de sosa cáustica, se seca la solución clorofórmica sobre cloruro cálcico, se evapora el disolvente y se cristaliza el residuo
- 90.
- 95.
- 100.

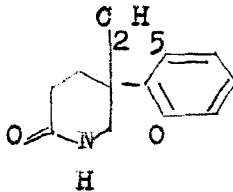
201798

- 5 -



en éster acético, agregando ligroina. La 3-fenilo-3-etilo-2,6-dioxo-piperidina, de la fórmula

105.



así obtenida, funde a 78-81° C.

El mononitrilo-(1) del ácido 2-fenilo-2-etilo-pentano-1,5 citado en este ejemplo como materia prima y que funde a 72-76° C., se puede obtener, por ejemplo, partiendo del nitrilo del ácido  $\alpha$ -fenilo-butírico, mediante condensación con éster metílico del ácido acrílico y subsiguiente saponificación del mononitrilo-(1) del éster monometílico del ácido 2-fenilo-2-etilo-pentano-1,5 así formado y que hierve (presión 12 mm.) a 176-185° C.

115.

EJEMPLO 2.

85 partes en peso de mononitrilo-(1) del ácido 2-fenilo-2-isopropilo-pentano-1,5 se disuelven en 100 partes vol. de ácido acético glacial, agregando a porciones y a una temperatura inicial de 50° C., 30 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado. En este caso, la temperatura de reacción se elevará a 70° C. y se mantiene, después de irse acabando la reacción exotérmica, todavía durante breve tiempo a una temperatura de 100° C. Según el método de elaboración descrito en el Ejemplo 1, se obtiene, después de recristalizar en una mezcla de éster acético-ligroina, la 3-fenilo-3-isopropilo-2,6-dioxo-piperidina, de la fórmula:

120.

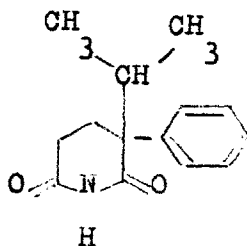
125.

201798

- 6 -



130.



que funde a 115-118° C.

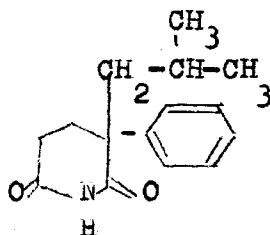
135. El mononitrilo-(1) del ácido 2-fenilo-2-isopropilo-pentano-1,5 citado en este ejemplo como materia prima, puede obtenerse en forma análoga al método descrito en el ejemplo 1, poniendo en reacción, con éster metílico acrílico, en lugar de nitrilo del ácido  $\alpha$ -fenilo-butírico, el nitrilo del ácido  $\alpha$ -fenilo- $\beta$ -metilo-butírico. El mononitrilo-(1) del éster monometílico del ácido 2-fenilo-2-isopropilo-pentano-1,5 así formado, hierve a 174-185° C. (presión 12 mm.) y el ácido nitrilo-carboxílico, obtenido de dicho compuesto mediante saponificación, funde a 80-82° C.

140.

EJEMPLO 3.

145. A 49 partes en peso de mononitrilo-(1) del ácido 2-fenilo-2-(2'-metilo-propilo)-pentano-1,5, disueltas en 100 partes de ácido acético glacial, se adicionan a porciones 25 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado y a continuación se calientan sobre el baño María hirviendo. De acuerdo con el método de elaboración antes descrito se obtiene una vez 150. recristalizado en éster acético y agregado ligroina, la 3-fenilo-3-(2'-metilo-propilo)-2,6-dioxo-piperidina que funde a 78-81° C., y tiene la fórmula

155.



201798

- 7 -



160.

El mononitrilo-(1) del ácido 2-fenilo-2-(2'-metilopropilo)-pentano-1,5 utilizado como materia prima en este ejemplo y que funde a 67-70° C., puede obtenerse en forma análoga como en ejemplo 1, poniendo en reacción, en lugar del nitrilo- $\alpha$ -fenilo-butírico, el nitrilo  $\alpha$ -fenilo- $\beta$ -metilovaleriánico con éster metílico del ácido acrílico.

165.

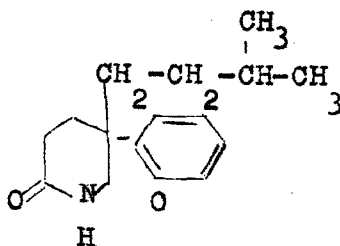
El mononitrilo-(1) del éster monometílico del ácido 2-fenilo-2-(2'-metilopropilo)-pentano-1,5 así formado y que hierve a 144-153° C (presión 0'08 mm.), puede, por ejemplo, saponificarse con lejía potásica metanólica, obteniendo el mononitrilo-(1) del ácido 2-fenilo-2-(2'-metilopropilo)-pentano-1,5.

#### EJEMPLO 4.

170.

A 73 partes en peso de mononitrilo-(1) del ácido 2-fenilo-2-(3'-metilobutilo)-pentano-1,5, disueltas en 140 partes vol. de ácido acético glacial se agregan a porciones 30 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado y a continuación se calienta la mezcla de reacción durante breve tiempo a 95-100° C. De acuerdo con el método arriba descrito de elaboración se obtiene la 3-fenilo-3-(3'-metilobutilo)-2,6-dioxo-piperidina, de la fórmula

175.



180.

que, recristalizada en una mezcla de éster acético y ligroina, funde a 65-68° C.

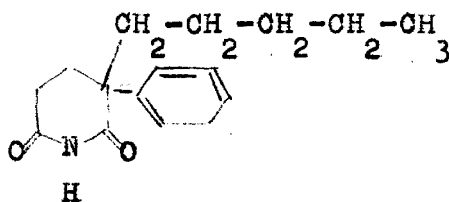
El mononitrilo-(1) del ácido 2-fenilo-2-(3'-metilobutilo)-pentano-1,5 empleado en este ejemplo en concepto de



185. materia prima, puede obtenerse , de un modo análogo como en el ejemplo 1, poniendo en reacción con éster metílico acrílico el nitrilo del ácido  $\alpha$ -fenilo- $\delta$ -metilo-caprónico, en lugar de emplear nitrilo del ácido  $\alpha$ -fenilo-butírico. El mononitrilo-(1) del éster monometílico del ácido 2-fenilo-2-(3'-metilo-butilo)-pentano-1,5 que hierve a 140-156 $^{\circ}$  C.,
190. y mediante saponificación con lejía de potasa cáustica metanólica se obtiene el mononitrilo-(1) del ácido 2-fenilo-2-(3'-metilo-butilo)-pentano-1,5 que funde a 65-71 $^{\circ}$  C.

EJEMPLO 5.

195. A 95 partes en peso de mononitrilo-(1) del ácido 2-fenilo-2-(n-amilo)-pentano-1,5 , disueltas en 200 partes vol. de ácido acético glacial, se agregan 70 partes vol. de ácido acético concentrado y a continuación se calienta durante breve tiempo a 95-100 $^{\circ}$  C. Se elabora la mezcla de reacción de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1,
200. obteniendo la 3-fenilo-3-(n-amilo)-2,6-dioxo-piperidina, de la fórmula



205. en forma de un aceite que destila en el alto vacío a 181-186 $^{\circ}$  C. (presión 0'3 mm.). La sustancia cristaliza al dejarla reposar y posee , recristalizada en alcohol acuoso, un punto de fusión a 43-45 $^{\circ}$  C.

210. El mononitrilo-(1) del ácido 2-fenilo-2-(n-amilo)-pentano-1,5 empleado en este ejemplo como materia prima, puede obtenerse en forma análoga como en el ejemplo 1, poniendo en reacción con éster metílico del ácido acrílico el

201798

- 9 -



215. nitrilo del ácido  $\alpha$ -fenilo-enántico, que hierve a 146-159° C. a una presión de 13 mm. y se obtiene a partir de cianuro bencílico y bromuro n-amílico mediante amida sódica en éter, en lugar de emplear para dicha reacción el nitrilo del ácido  $\alpha$ -fenilo-butírico. El mononitrilo-(1) del éster monometílico del ácido 2-fenilo-2-(n-amilo)-pentano-1,5 así formado, y que hierve a 145-160° C. (presión 0'1 mm.) se saponifica con lejía
220. de potasa cáustica metanólica, obteniendo el mononitrilo-(1) del ácido 2-fenilo-2-(n-amilo)-pentano-1,5.

EJEMPLO 6.

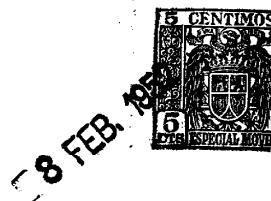
225. 1 parte en peso de monoamida-(1) del diácido 2-fenilo-2-etilo-pentano-1,5 se disuelve en 2 partes vol. de ácido acético glacial, se agregan después en porciones 4 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado y se calienta el conjunto durante breve tiempo a 90-100° C. Siguiendo el mismo método de elaboración descrito en el ejemplo 1, se obtiene la
230. 3-fenilo-3-etilo-2,6-dioxo-piperidina, idéntica con el producto obtenido según ejemplo 1.

EJEMPLO 7.

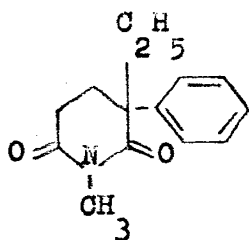
235. 21'7 partes en peso de 3-fenilo-3-etilo-2,6-dioxo-piperidina se disuelven en 100 partes vol. de toluol seco, agregando en porciones y en atmósfera de nitrógeno, a una temperatura de 70-80° C., 4'4 partes en peso de amida sódica pulverizada. Habiendo dejado la mezcla de reacción durante otras 3 horas a esta temperatura, siempre agitando, se refrigera en una mezcla de hielo y sal común, trasvasando el conjunto a un pequeño autoclave, se agregan 21'3 partes en
240. peso de yoduro metílico y se calienta en el recipiente cerrado durante 6 horas a 120 - 130° C. Una vez enfriado, se lava solución toluólica con lejía de sosa cáustica y agua, se

201798

- 10 -



seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente y se destila el residuo a presión disminuida. La 1-metilo-3-fenilo-3-etilo-2,6-dioxo-piperidina así formada, que tiene la fórmula



250. destila en forma de un aceite incoloro, viscoso, que hierve a 138-142° C., a una presión de 0'4 mm.

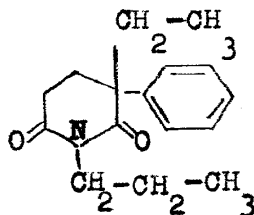
EJEMPLO 8.

21'7 partes en peso de 3-fenilo-3-etilo-2,6-dioxo-piperidina se disuelven en 150 partes vol. de toluol absoluto

255. y, en atmósfera de nitrógeno, con una temperatura de reacción de 80-90° C., se agregan en porciones 4'4 partes en peso de amiaa sódica pulverizada. Después de haber dejado la mezcla de reacción durante otras 3 horas a una temperatura de 100-110° C., agitando, se enfría a 0° C., se transvasa el conjunto a

260. un pequeño autoclave, se agregan 18'5 partes en peso de bromuro n-propílico y se mantiene todo durante 6 horas a 120-130° C. en un recipiente cerrado. Elaborando por el método descrito en el ejemplo 7, se obtiene la 1-n-propilo-3-fenilo-3-etilo-2,6-dioxo-piperidina, de la fórmula

265.



en forma de un aceite incoloro, viscoso que hierve a 119-122° C.,

201798

- 11 -



a una presión de 0'05 mm.

270.

EJEMPLO 9.

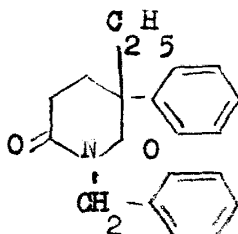
21'7 partes en peso de 3-fenilo-3-etilo-2,6-dioxo-piperidina se disuelven en 100 partes vol. de toluol abs. y, agitando, en a tmósfera de nitrógeno, y a una temperatura de 90-100° C., se agregan en porciones 4'4 partes en

275.

peso de amida sódica, pulverizada. Después de haber dejado la mezcla de reacción durante otras 3 horas, agitando, a 100-110° C., se enfría a 0° C., se adicionan 25'7 partes en peso de bromuro bencílico y se calienta todo en

280.

recipiente cerrado durante 6 horas a 120-130° C. Después de elaborar según el método descrito en el ejemplo 7, se obtiene la 1-bencilo-3-fenilo-3-etilo-2,6-dioxo-piperidina, de la fórmula



285.

en forma de un aceite viscoso que hierve a 173-176° C. a una presión de 0'07 mm. La substancia, al dejarla reposar, cristaliza y funde, recristalizada en una mezcla de acetona y éter isopropílico a 48-52° C.

290.

EJEMPLO 10.

16'7 partes en peso de diácido 2-fenilo-2-etilo-pentano-1,5 se calientan en recipiente cerrado junto con 9'9 partes en peso de anilina durante 6 horas a 150-160° C. Después de enfriar se absorbe la mezcla de reacción en

295.

éster acético, se lava la solución éster acética con ácido

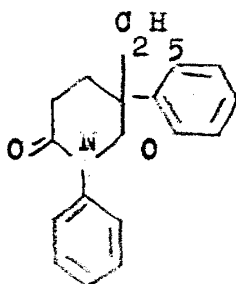
201798

- 12 -



clorhídrico diluido, con lejía diluida de sosa cáustica y finalmente con agua, se seca sobre cloruro cálcico, se evapora el disolvente y se destila el residuo a presión disminuida. La 1-fenilo-3-fenilo-3-etilo-2,6-dioxo-piperidina así obtenida, que tiene la fórmula

300.



destila a 216-225° C. (presión 0'25 mm.) y cristaliza al dejarla reposar, fundiendo, después de recristalizada en una mezcla de acetona y éter isopropílico, a 96-98° C.

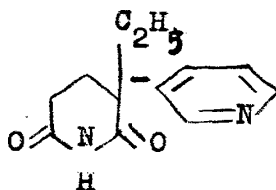
305.

EJEMPLO 11.

16 partes en peso de dinitrilo del diácido 2-piridilo-(3')-2-etilo-pentano-1,5 se disuelven en 25 partes vol. de ácido acético glacial y se agregan, en porciones, a una temperatura inicial de 70° C., 30 partes vol. de ácido sulfúrico concentrado. Así, la temperatura sube a 100-110° C. Finalmente se mantiene durante breve tiempo a 110-120° C., se enfria, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo y se ajusta con álcali a un valor pH = 8-9. A continuación se extrae con cloroformo, se lava el extracto cloroformico con agua, se seca sobre cloruro cálcico, se evapora el disolvente y se destila el residuo en el alto vacío. Así se obtiene la 3-piridilo-(3')-3-etilo-2,6-dioxo-piperidina, de la fórmula

310.

315.



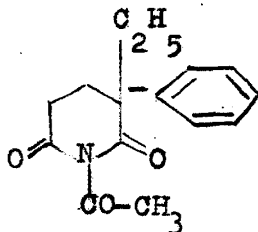
320.



que destila en forma de aceite altamente viscoso a 164-174° C., a una presión de 0'1 mm.

- El dinitrilo del diácido 2-piridilo-(3')-2-etilopentano-1,5 empleado en este ejemplo en concepto de materia prima, puede obtenerse, por ejemplo, de la siguiente manera: mediante condensación puede transformarse el nitrilo del ácido piridilo-(3)-acético con bromuro etílico, en presencia de amida sódica y éter como disolvente, obteniendo el nitrilo del ácido  $\alpha$ -piridilo-(3)-butírico que hierve a 73-75° C. (presión 0'1 mm.); y de esta substancia, mediante subsiguiente condensación con nitrilo acrílico en presencia de catalizadores básicos y, por ejemplo, dioxano como disolvente, se obtiene el dinitrilo del diácido 2-piridilo-(3')-2-etilopentano-1,5 que hierve a 128-138° C. (presión 0'1 mm.).
335. EJEMPLO 12.

- 17'2 partes en peso de 3-fenilo-3-etilo-2,6-dioxopiperidina se calientan durante 4 horas al reflujo con 50 partes vol. de anhídrido acético y 20 partes vol. de piridina. En el vacío se evapora el exceso de anhídrido acético y piridina, el residuo se absorbe en éster acético, se lava la solución éster acética con lejía de sosa cáustica fría, diluida, y con ácido clorhídrico diluido, se seca sobre cloruro cálcico, se evapora el disolvente y se destila el residuo en el alto vacío. La 1-acetilo-3-fenilo-3-etilo-2,6-dioxopiperidina, (de la fórmula
- 345.



201798

- 14 -



350. destila en forma de aceite altamente viscoso que hierve a 172-177° C. (presión 0'3 mm.).

N O T A

355. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 13 de febrero de 1951, nº 64.822, 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:

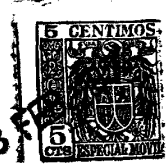
365. 1º.= Procedimiento para la obtención de nuevas dioxopiperidinas, caracterizándose porque se transforman en sus imidas cíclicas los diácidos pentano-1,5, 2,2-disustituidos por un radical cíclico, no saturado, y por un radical alifático de hidrocarburo que tenga 1-6 átomos de carbono, o sus derivados funcionales, sustituyendo eventualmente las dioxo-piperidinas obtenidas, que no están sustituidas en el nitrógeno del ciclo, en posición "1".

370. 2º.= Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque se emplean como materias primas diácidos 2-fenilo-2-alkilo-pentano-1,5 o sus derivados funcionales.

375. 3º.= Procedimiento, según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizándose porque se emplea como materia prima el

201798

- 15 -



380. diácido 2-fenilo-2-etilo-pentano-1,5 o sus derivados funcionales.

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

Madrid, 8 de febrero de 1952.

C. I. B. A., Société Anonyme.

R.P. de J. GOMEZ ACEBO y MODET

