



20  
208873

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

208873

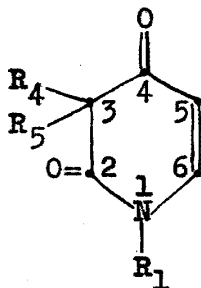
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIPERIDIONAS ALCOILADAS", a favor de la firma suiza, F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., Société Anonyme, de Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de piperidionas alcoiladas y a productos intermedios de este procedimiento.

El procedimiento de la invención se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar una tetrahidropiridiona de la fórmula general



10.

en la cual  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, y  $R_4$  y  $R_5$ , representan grupos alcoilo o alquenoilo inferiores, como grupos me

15.

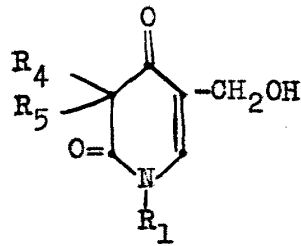
208873



tilo, etilo, propilo, isopropilo, vinilo, isopropileno, alilo, propargilo, etc.,

con formaldehído en solución acuosa conteniendo una sal neutra del ácido sulfuroso, de preferencia el sulfito sódico o potásico, a una temperatura inferior a 70° C., aproximadamente, y que el producto reaccional de la fórmula general

5.



10.

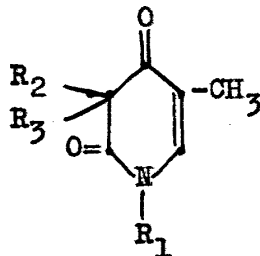
en la cual R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el mismo significado que más arriba,

es sometido a una hidrogenación catalítica.

15.

La hidrogenación puede ser interrumpida tan pronto como sea absorbida la cantidad de hidrógeno requerida para la hidrogenólisis del grupo hidroxil del radical hidroximetileno y para la saturación de los enlaces no saturados, eventualmente presentes en los sustituyentes situados en posición-3. En tales casos, el producto de hidrogenación parcial es una tetrahidropiridiona de la fórmula general

20.



25.

en la cual R<sub>1</sub> tiene la misma significación que arriba, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan grupos alcoilo inferiores.

30.

Los nuevos compuestos de la fórmula anterior son substancias

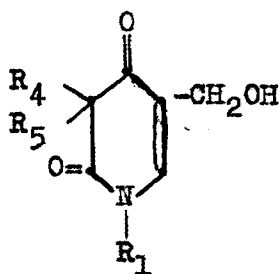


208873

5. cías cristalizadas, fácilmente solubles en los disolventes orgánicos usuales, pero difícilmente solubles en el agua. Presentan propiedades ácidas y forman sales hidrosolubles con las bases fuertes, como los hidróxidos alcalinos. Además, presentan propiedades sedantes e hipnóticas poderosas que permiten utilizarlos para finalidades terapéuticas.

El invento comprende, asimismo, el procedimiento alternativo que consiste en hidrogenar completamente los compuestos de la fórmula general

10.

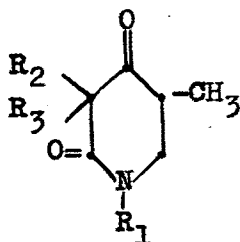


15.

en la cual  $R_1$ ,  $R_4$ , y  $R_5$  tienen el mismo significado como arriba

hasta que la absorción de hidrógeno cesa espontáneamente. Las piperidonas alcoiladas obtenidas de este modo son representadas por la fórmula general

20.



25.

en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ , y  $R_3$  tienen el mismo significado como arriba.

Estos compuestos presentan igualmente una acción sedante e hipnótica muy fuerte; son incoloros, poco solubles en el agua, pero en cambio bien solubles en los disolventes orgánicos usuales.

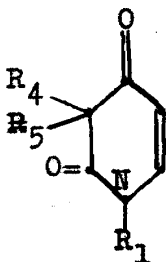
30.

Pueden ser destilados bajo presión reducida sin descomposición.

208873 20 A



Las tetrahidropiridonas de la fórmula general



5.

en la cual  $R_1$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el mismo significado como arriba,

utilizadas como sustancia de partida pueden ser preparadas

10.

partiendo de ésteres acetoacéticos disustituídos correspondientes (O. Schnider, Festschrift Emil Borell. Para el formaldehído utilizado en la primera fase del procedimiento conforme al invento, resulta del todo indicado servirse de la solución de formalina acuosa al 38 por ciento que se encuentra en el

15.

mercado. Respecto de las sales neutras del ácido sulfuroso, es ventajoso que estén presentes en la proporción de 1 mol o menos con respecto a la piridiona utilizada como sustancia de partida. Según E.H. Riesenfeld, Lehrbuch der anorganischen Chemie, 3ª edición, 1942, página 13, se puede denominar dichas

20.

sales, asimismo, "sales normales".

EJEMPLO 1.

Se incorporan agitando, de una vez, 20 partes en peso de sulfito sódico. a una suspensión de 167 partes en peso de 2,4-dioxo-3-,3-dietil-tetrahidropiridina en 500 partes en peso de agua y

25.

100 partes en peso de una solución de formalina al 38% aproximadamente, a 35°C. Primero, todo se transforma en una solución. Al cabo de un cierto lapso de tiempo, comienzan a separarse cristales, cuya cantidad ya no aumenta más después de haber sido agitado durante aproximadamente dos horas a la misma temperatura. Entonces se somete a un enfriamiento, luego a una filtración por aspira

30.

208873<sup>0</sup>



ción y, finalmente, a una recristalización en agua, acetona o una mezcla de "benceno"-éter de petróleo: punto de fusión 138+140°C.

5. 197 partes en peso de la 2,4-dioxo-3,3-dietil-5-hidroxi-metil-tetrahidropiridina así obtenida son disueltas en 900 partes en peso de metanol y son hidrogenadas en presencia de 50 partes en peso de un carbón paladiado al 2 por ciento, a la presión atmosférica. Si la hidrogenación es interrumpida después de la absorción de una molécula de H<sub>2</sub>, se aísla, con rendimientos prácticamente cuantitativos, la 2,4-dioxo-3,3-dietil-5-metil-tetrahidropiridina de punto de fusión 142-143°C. Este compuesto es soluble en hidróxido sódico diluido, dando coloración amarilla, y se separa de esta solución por precipitación, cuando es acidificada.
10. Si, en cambio, no se interrumpe la hidrogenación, entonces se para la absorción de hidrógeno automáticamente después de la absorción de 2 moléculas de H<sub>2</sub>. La solución separada del catalizador es concentrada en un vacío parcial. Entonces queda subsistente la 2,4-dioxo-3,3-dietil-5-metil-piperidina que funde a 74-75°C.
- 15.

EJEMPLO 2.

20. Se mezclan 181 partes en peso de 1-metil-2,4-dioxo-3,3-dietil-tetrahidropiridina en 500 partes en peso de agua con 100 partes en peso de una solución de formalina al 38% aproximadamente, y 158 partes en peso de sulfito potásico; seguidamente se revuelve el conjunto durante dos horas a 50°C. El 5-hidroxi-metil-compuesto de punto de fusión 68-70°C. es obtenido por lavado con benceno y recristalización es una mezcla de benceno-éter de petróleo. En la hidrogenación con níquel de Raney bajo una presión de 10 atmósferas a 80°C., se transforma en la 1,5-dimetil-2,4-dioxo-3,3-dietil-piperidina de punto de fusión 97°C.
- 25.
30. Si la hidrogenación es interrumpida después de la absor-



208873

ción de un mol de hidrógeno, entonces se puede aislar la 1,5-dimetil-2,4-di oxo-3,3-diethyl-tetrahidropiridiona de punto de fusión 68° C. Este compuesto es fácilmente soluble en los disolventes orgánicos usuales, pero difícilmente soluble en el agua.

5.

EJEMPLO 3.

A una suspensión de 195 partes en peso de 2,4-dioxo-3,3-di-n-propil-tetrahidropiridina en 500 partes en peso de agua, se incorpora a 50° C. 100 partes en peso de una solución de formalina al 38% aproximadamente, y 50 partes en peso de sulfito sódico. Se agita durante 4 horas, se recoge en benceno, se concentra y se recristaliza en éter dibutílico. Punto de fusión 98°C.

10.

225 partes en peso de 2,4-dioxo-3,3-di-n-propil-5-hidroximetil-tetrahidropiridina son disueltas en 1.000 partes en peso de metanol e hidrogenadas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno en presencia de carbón paladiado. Después de la absorción de 2 moléculas de H<sub>2</sub> se para la hidrogenación. La solución es separada del contacto y concentrada. La 2,4-dioxo-3,3-di-n-propil-5-metil-piperidina funde a 107°C.

15.

Si la hidrogenación es interrumpida después de la absorción de un mol de hidrógeno, se obtiene la 2,4-dioxo-3,3-di-n-propil-5-metil-tetrahidropiridiona de punto de fusión 114° C. Este compuesto es fácilmente soluble en los disolventes orgánicos usuales y su sal sódica es hidrosoluble.

20.

De la 2,4-dioxo-3-metil-3-etil-tetrahidropiridina se obtiene por un tratamiento análogo y sin interrumpir la hidrogenación, la 2,4-dioxo-3,5-dimetil-3-etil-piperidina de punto de fusión 97-99°C.

25.

EJEMPLO 4.

Se somete a agitación, durante 60 minutos, una mezcla de 191 partes en peso de 2,4-dioxo-3,3-dialil-tetrahidropiridina, 600

30.

208873



5. partes en peso de una solución de formalina al 7% aproximadamente, y 126 partes en peso de sulfito sódico. El 5-Hidroximetilcompuesto aceitoso formado es recogido en benceno y concentrado. 221 partes en peso de 2,4-dioxo-3,3-dialil-5-hidroximetil-tetrahidropiridina absorben en presencia de níquel de Raney bajo una presión de 10 atmósferas a aproximadamente 80°C. en una solución de metanol, 4 moléculas de hidrógeno. Se separa del contacto, se concentra y se recristaliza el residuo en una mezcla de benceno-éter de petróleo. La 2,4-dioxo-3,3-di-n-propil-5-metil-piperidina, así obtenida funde a 107° C. como el producto obtenido según el ejemplo 3.

10. La invención, dentro de su esencialidad, puede llevarse a la práctica en otras variantes de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las que alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios, proporciones y temperaturas más convenientes a cada caso: por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

#### N O T A

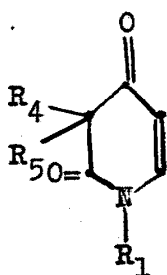
20. Hecha la descripción del presente invento, se hace constatar que la presente solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente suiza nº 79.115, del 22 de abril de 1952, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

1ª.- Procedimiento para la preparación de piperidionas alcoiladas, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una tetrahidropiridiona de la fórmula general



20 A 5

208873

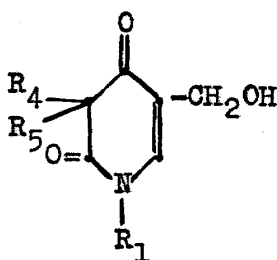


5.

en la cual  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un radical de metilo, y  $R_4$  y  $R_5$ , representan grupos alcoilo o alquenilo inferiores,

10.

con formaldehído en solución acuosa conteniendo una sal neutra del ácido sulfuroso, a una temperatura inferior a  $70^{\circ}\text{C}$ . aproximadamente, y que el producto reaccional de la fórmula general



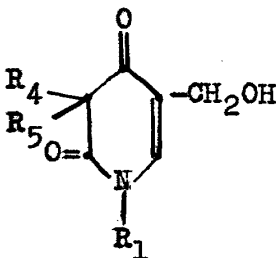
15.

en la cual  $R_1$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen la misma significación que arriba,

es sometido a una hidrogenación catalítica.

20.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho que un compuesto de la fórmula general



25.

en la cual  $R_1$ ,  $R_4$ , y  $R_5$ , tienen el mismo significado que arriba,

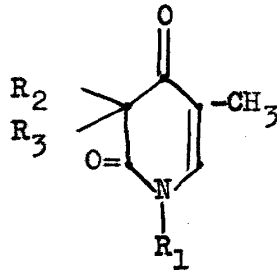
30.

es parcialmente hidrogenado para producir una tetrahidropiridiona de la fórmula general



20

208873

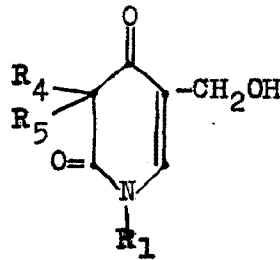


5.

en la cual  $R_1$  tiene el mismo significado que arriba, y  $R_2$  y  $R_3$  representan grupos alcoilo inferiores.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula general

10.

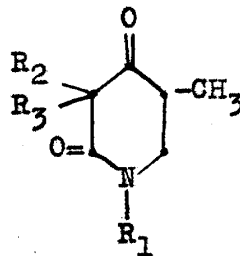


15.

en la cual  $R_1$ ,  $R_4$ , y  $R_5$  tienen el mismo significado que arriba,

es hidrogenado completamente para producir una piperidona alcoilada de la fórmula general

20.



25.

en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ , y  $R_3$ , tienen el mismo significado que arriba .

4<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de piperidonas alcoiladas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de nueve hojas.

30.

Madrid, a 20 de abril de 1953.-  
p.a.

*[Handwritten signature]*