

220610

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-DIFENIL- (O DI-  
BENCIL) -DERIVADOS, EVENTUALMENTE SUBSTITUIDOS, DE LA N-  
-(BETA-AMINOETIL)-PIPERIDINA", a favor de FARMACEUTICI ITA-  
LIA S.A., de nacionalidad italiana, residente en MILAN,  
(Italia), via F. TURATI, n° 18.

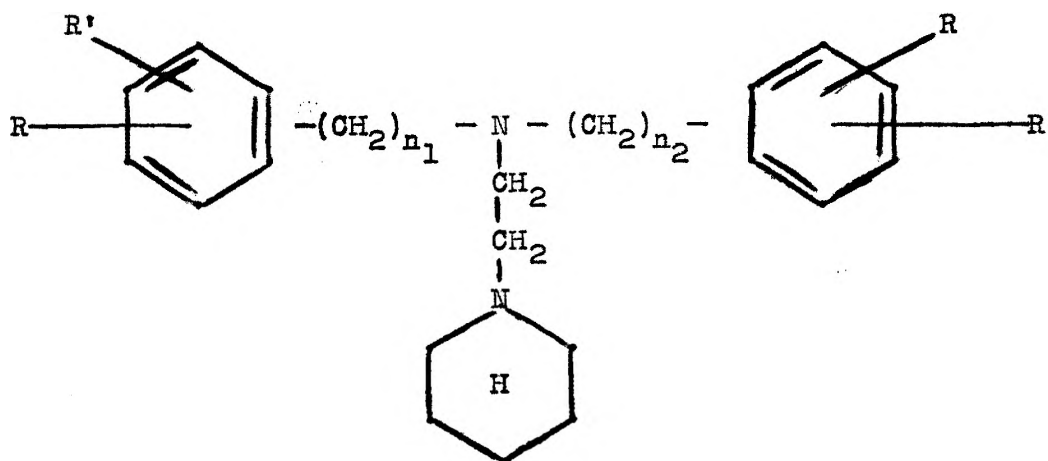
= . =



MEMORIA DESCRIPTIVA

20310

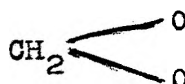
La presente invención tiene por objeto la preparación de nuevos productos sintéticos, a saber N-difenil- (o dibencil) -derivados, substituídos o no, de la N-(beta-aminoetil)-piperidina, correspondientes a la siguiente fórmula general



5. en la cual significan

- R oxígeno,
- R' H, o OCH<sub>3</sub>,
- n<sub>1</sub> 0 o 1, y
- n<sub>2</sub> 0 o 1.

10. En el caso de que R y R' sean adyacentes, pueden representar, asimismo, el grupo dioximetilénico



Tales compuestos, siendo de naturaleza básica, pueden obtenerse y emplearse bajo la forma de sus sales.

Ahora bien, se ha encontrado que estos productos,

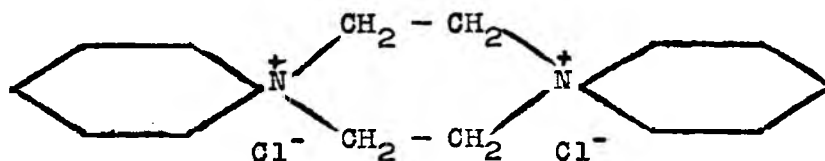


220610<sup>11</sup>

desconocidos hasta el presente, tienen sorprendentes y útiles cualidades de interés farmacológico y terapéutico, entre las cuales recordamos actividad bradicardizante, actividad anti-fibrilatoria, actividad espasmolítica y actividad hipotensiva.

- 5. Los productos que forman el objeto de la presente invención son obtenidos por reacción de un halogeno-derivado o de un éster inorgánico o del p-toluensulfonato de un alcohol con una apropiada amina secundaria. Por ejemplo por la acción de una beta-halogenoetilpiperidina con las N-difenil- (o dibencil) -aminas substituídas, en ausencia de disolventes y en presencia de una substancia apta para fijar el ácido clorhídrico que se forma en la reacción, como el óxido de magnesio, o en presencia de un exceso de la misma amina que se hace reaccionar. Se puede asimismo, hacer reaccionar piperidina
- 10. con el beta-cloroetilderivado terciario de la difenil- (o dibencil) -amina substituída en presencia de una substancia apta para fijar el ácido clorhídrico que se forma, como el óxido de magnesio o un exceso de piperidina.
- 15.

- 20. Si se considera la tendencia de la beta-cloroetilpiperidina a la autocondensación, para formar bicloruro de dietilen-bis-piperidinio



- 25. y la capacidad de éste para reaccionar a temperatura elevada con aminas cíclicas, no se puede excluir que en los casos en que se opera a una temperatura superior a 160° C, una parte de este producto proceda de esta reacción secundaria (véase Y. Braun, M. Kühn y O. Goll, Ber. 59, 2330 (1926)).



220610<sup>11</sup>

Los ejemplos de realización que siguen han de entenderse a título ilustrativo y no limitativo de la invención.

E J E M P L O 1.

5. En un matraz de gollete largo se mezcla 22 g de 4-metoxidifenilamina, 2.4 g de óxido de magnesio, y 18 g de N-beta-cloroetilpiperidina recién destilada. Se calienta la mezcla a 190° C al reflujo en baño de aceite, durante 30 horas. El producto reaccional es recogido con aproximadamente 200 cc de agua y fuertemente alcalinizado con potasa al 50%. La solución alcalina es extraída con éter y de este extracto, después del secado sobre potasa y destilación del disolvente, se obtiene un residuo que, después de rectificación, da una fracción que pasa a 210-225° C/8 mm, que tiene el aspecto de un aceite amarillo claro, y que contiene la N-beta-(4-metoxidifenilamino)-etilpiperidina.
- 10.
- 15.

La base es purificada a través del clorhidrato por disolución en 10 cc de alcohol y haciendo pasar a través de la solución una corriente de ácido clorhídrico gaseoso seco.

20. El monoclorhidrato se separa bajo la forma de agujas incoloras que funden a 205° después de haber sido cristalizadas varias veces de alcohol.

E J E M P L O 2

25. En un matraz de gollete largo se mezcla íntimamente 45 g de 4-4'-dimetoxi-difenilamina, 4 g de MgO y 30 g de beta-cloroetilpiperidina recién destilada. La mezcla es calentada a 220° C al reflujo en baño de aceite, durante 30 horas.

30. El producto reaccional recogido con 250 cc de agua, es alcalinizado fuertemente con hidrato de potasa al 50%. La solución alcalina extraída a fondo mediante éter es secada sobre potasa.



11 M  
220610

Después de la destilación del disolvente, el residuo es rectificado. Se recoge la fracción que pasa a 260-270°/15 mm y que tiende a resolidificarse por enfriamiento.

5. La base es purificada sobre clorhidrato. La base bruta, disuelta en benceno, es transformada en clorhidrato por ácido clorhídrico gaseoso seco.

10. El clorhidrato bruto es disuelto en agua y la solución acuosa es tratada con hidrato de potasio muy diluido hasta que la reacción aun sea ligeramente ácida al tornasol. La solución es extraída a fondo con éter, fuertemente alcalinizada con KOH y aun extraída con éter.

15. El segundo extracto, secado sobre KOH da, después de la destilación del disolvente, un residuo sólido de N-beta-(4-4'-dimetoxidifenilamino)-etilpiperidina que, disuelta en alcohol por adición de un volumen igual de agua, deja separar cristales que funden a 79-80° después de haber sido cristalizados repetidas veces de alcohol. La base, disuelta en benceno, es transformada en monoclорhidrato por ácido clorhídrico gaseoso seco. El precipitado, después de una estancia de una noche en la nevera, es cristalizada varias veces de una mezcla de alcohol-éter. Agujas incoloras, punto de fusión 196-198°.

E J E M P L O 3

25. En un matraz se mezcla íntimamente 50 g de 4-metoxidibencilamina con 40 g de N-beta-cloroetilpiperidina y 5.4 g de óxido de magnesio. Se calienta la mezcla a 160° C al reflujo durante 20 horas.

30. Al final del calentamiento la masa sólida es tratada como de costumbre con una solución de hidrato de potasa al 50% y el líquido alcalino es extraído con éter. Después del



220610

secado sobre potasa y destilación del disolvente, el residuo es rectificado varias veces, recogiendo finalmente una fracción que pasa a 258-260°C/15 mm.

5. La N-beta-(4-metoxi-dibencilamino)-etilpiperidina se presenta como un líquido oleaginoso, ligeramente teñido de amarillo.

10. Disolviendo la base en una pequeña cantidad de alcohol y por saturación con ácido clorhídrico gaseoso seco, el biclorhidrato se precipita bajo la forma de agujas blancas que funden a 188-189°C después de haber sido repetidas veces cristalizadas de alcohol.

E J E M P L O 4

15. 87 g de dianisilamina son mezclados con 50 g de beta-cloroetilpiperidina y 7 g de óxido de magnesio. Se calienta la mezcla a 155°C al reflujo durante 16 horas. De la masa sólida, obtenida al final del calentamiento, se aísla la base según el método ordinario.

20. Después de unas rectificaciones se obtiene una fracción que pasa a 275-277°C/8 mm. La N-(beta-dianisilamino)-etilpiperidina se presenta como un líquido bastante denso ligeramente teñido de amarillo.

25. El biclorhidrato se prepara según el método ordinario disolviendo la base en un poco de alcohol y por saturación con ácido clorhídrico gaseoso seco. Agujas blancas que funden a 205°C, después de repetidas cristalizaciones en alcohol.

E J E M P L O 5.

30. 17 g de diveratrilamina son mezclados íntimamente en un matraz de gollete largo con 14,4 g de beta-cloroetilpiperidina y 1.5 g de MgO. Se calienta la mezcla a 140°C al reflujo en baño de aceite durante 11 horas. Se separa la base

220610

11 MAR



según el método ordinario, recogiendo la fracción que pasa a 262-265<sup>o</sup>/3 mm bajo la forma de un aceite denso incoloro. La N-beta-(diveratrilamino)-etilpiperidina obtenida, purificada sobre clorhidrato, hierve a 256-258<sup>o</sup>C/3 mm.

5. EJEMPLO 6

22 g de dipiperonilamina son mezclados íntimamente en un matraz de gollete largo con 17.7 g de beta-cloroetilpiperidina y 2.2 g de MgO. Se calienta la mezcla a 140<sup>o</sup>C al reflujo en baño de aceite durante 15 horas. Se aísla la base se-

10. según el método ordinario, recogiendo la fracción que pasa a 262-264<sup>o</sup>C/4 mm.

La N-beta-(dipiperonilamino)-etilpiperidina obtenida, purificada sobre clorhidrato, pasa a 245-247<sup>o</sup>C/2 mm.

EJEMPLO 7

15. 30 g de dibencilamina, 35 g de N-beta-cloroetilpiperidina y 5 g de óxido de magnesio, íntimamente mezclados en un matraz, son calentados a 130<sup>o</sup>C al reflujo durante 6 horas. Ya al cabo de unas horas el producto se coagula, formando una masa densa de color rojizo. Finalmente, después de haberse

20. enfriado, la mezcla reaccional es recogida con una solución concentrada de KOH (50%) y extraída mediante éter.

El extracto es secado sobre potasa. Destilando el disolvente y fraccionando varias veces el residuo, se obtiene un aceite denso ligeramente amarillo que pasa a 227-229<sup>o</sup>C/13

25. mm. La base, disuelta en un poco de alcohol, es saturada con ácido clorhídrico gaseoso seco. Se separa un abundante precipitado de diclorhidrato que, después de haber sido filtrado y lavado con éter es introducido en un desecador, sobre potasa cáustica. Después de varias cristalizaciones de alcohol, se

30. obtiene cristales blancos en forma de agujas; punto de fusión



202°C.

E J E M P L O 8

220610

5. La base puede obtenerse, asimismo haciendo reaccionar 25 g de N-(beta-cloroetil)-dibencilamina con 25 g de piperidina en baño de aceite a 130°C al reflujo. Después de la destilación del exceso de piperidina, el producto reaccional (la N-beta-(dibencilamino)-etilpiperidina) es aislado como en el ejemplo anterior 7.

E J E M P L O 9

10. En un matraz de gollete largo se mezcla 40 g de difenilamina, 5 g de óxido de magnesio y 33 g de N-beta-cloroetilpiperidina. La mezcla es calentada a 190°C al reflujo durante 15 horas en baño de aceite. Al final del calentamiento el producto reaccional es recogido con aproximadamente 200 cc de agua y la suspensión obtenida es alcalinizada fuertemente con hidrato de potasio al 50%.

15. La mezcla es extraída a fondo con éter. El extracto, secado sobre potasa, es rectificado después de haber eliminado el disolvente. Se recoge la fracción que, después de varias rectificaciones a presión reducida, pasa a 234°C/10 mm.

20. La nueva base ofrece el aspecto de un aceite denso ligeramente teñido de amarillo.

25. De la base disuelta en alcohol y sometida a la acción de una corriente de ácido clorhídrico gaseoso seco, dejada en reposo, se separa el monohidrato bajo la forma de pequeñas agujas blancas que funden a 208-209°C, después de cristalización en alcohol.

30. La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba.

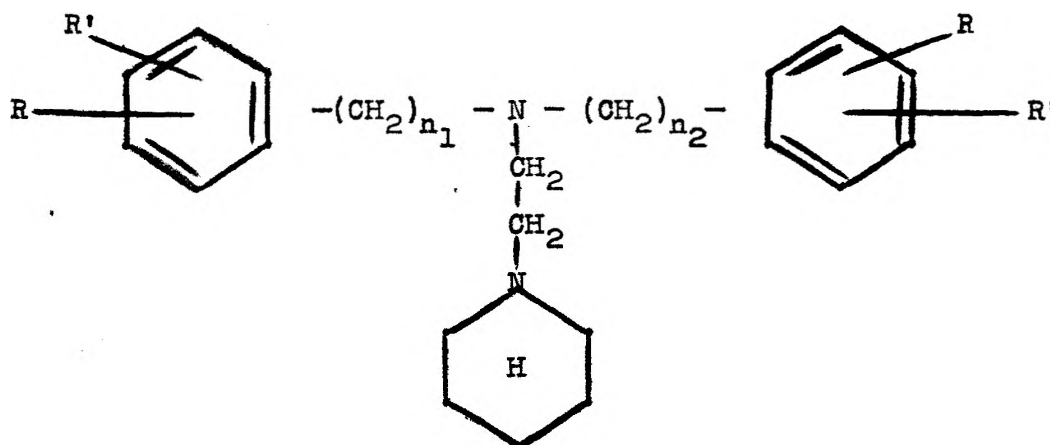


N O T A

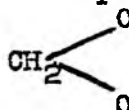
220610

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad italiana nº 3467 del 12 de Marzo de 1954.

5. 1. Procedimiento para la preparación de N-difenil- (o dibencil) -derivados, eventualmente sustituidos, de la N-(beta-aminoetil)-piperidina, correspondientes a la fórmula general



10. en la cual los grupos R y R' pueden estar constituidos por H o por un grupo  $OCH_3$ , y R puede ser igual o diferente de R', en la cual R y R', si son adyacentes pueden representar igualmente el grupo dioximetilénico



15. y en la cual  $n_1$  y  $n_2$  pueden ser 0 o 1, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado halogenado o un éster inorgánico, o incluso p-toluensulfonato del alcohol piperidino-N-etílico con una difenil- (o dibencil) -amina.

2. Procedimiento según la reivindicación 1 caracte-



220610<sup>11</sup>

rizado porque se hace reaccionar un derivado halogenado, un éster inorgánico, o incluso p-toluensulfonato de un alcohol difenil- (o dibencil) -aminoetílico con piperidina.

5. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción tiene lugar en ausencia de disolventes y en presencia de una base apta para fijar el ácido formado en la reacción.
10. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la substancia empleada para fijar el ácido formado en la reacción está constituida por óxido de magnesio o por un exceso de la amina secundaria utilizada.
15. 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se hace reaccionar una N-(beta-halogenoetil)-piperidina con una difenil- (o dibencil) -amina.
20. 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se hace reaccionar la piperidina con un beta-halogenoetilderivado terciario de una difenil- (o dibencil) -amina.
25. 7. Procedimiento según la reivindicación 6, para obtener la N-beta-(4-metoxidifenilamino)-etilpiperidina, caracterizado porque se hace reaccionar la 4-metoxidifenilamino con la N-(beta-cloroetil)-piperidina, de preferencia según el ejemplo 1.
30. 8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque se hace reaccionar la N-(beta-cloroetil)-4-metoxidifenilamina con la piperidina.
9. Procedimiento según la reivindicación 6, para obtener la N-beta-(4,4'-dimetoxidifenilamino)-etilpiperidina, caracterizado porque se hace reaccionar la 4,4'-dimetoxidifenilamina con la beta-cloroetilpiperidina, de preferencia según el ejemplo 2.



220610

10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque se hace reaccionar la N-(beta-cloroetil)-4,4'-dimetoxifenilamina con la piperidina.
5. 11. Procedimiento según la reivindicación 6, para obtener la N-beta-(4-metoxidibencilamino)-etilpiperidina, caracterizado porque se hace reaccionar la 4-metoxidibencilamina con la N-beta-cloroetilpiperidina, de preferencia según el ejemplo 3.
10. 12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque se hace reaccionar la N-(beta-cloroetil)-4-metoxidibencilamina con la piperidina.
15. 13. Procedimiento según la reivindicación 6, para obtener la N-(beta-dianisilamino)-etilpiperidina, caracterizado porque se hace reaccionar la dianisilamina con la beta-cloroetilpiperidina, de preferencia según el ejemplo 4.
20. 14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque se hace reaccionar la N-(beta-cloroetil)-dianisilamina con la piperidina.
25. 15. Procedimiento según la reivindicación 6, para obtener la N-beta-(diveratrílamino)-etilpiperidina, caracterizado porque se hace reaccionar la diveratrílamina con la beta-cloroetilpiperidina, de preferencia según el ejemplo 5.
30. 16. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque se hace reaccionar la N-(beta-cloroetil)-diveratrílamina con la piperidina.
17. Procedimiento según la reivindicación 6, para obtener la N-beta-(diperonilamino)-etilpiperidina, caracterizado porque se hace reaccionar la dipiperonilami-



220610<sup>11</sup>

na con la N-(beta-cloroetil)-piperidina, de preferencia según el ejemplo 6.

5. 18. Procedimiento según la reivindicación 17, caracterizado porque se hace reaccionar la N-(beta-cloroetil)-dipiperonilamina con la piperidina.

10. 19. Procedimiento según la reivindicación 6, para obtener la N-beta-(dibencilamino)-etilpiperidina, c a r a c t e r i z a d o porque se hace reaccionar la dibencilamina con la N-(beta-cloroetil)-piperidina, de preferencia según el ejemplo 7.

20. 20. Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque se hace reaccionar la N-(beta-cloroetil)-dibencilamina con la piperidina, de preferencia según el ejemplo 8.

15. 21. Procedimiento según la reivindicación 6, para obtener la N-beta-(difencilamino)etilpiperidina, c a r a c t e r i z a d o porque se hace reaccionar la difencilamina con la N-(beta-cloroetil)-piperidina, de preferencia según el ejemplo 9.

20. 22. Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado porque se hace reaccionar la N-(beta-cloroetil)-difencilamina con la piperidina.

25. 23. Procedimiento para la preparación de N-difencil-(o dibencil) -derivados, eventualmente substituídos, de la N-(beta-aminoetil)-piperidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 12 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 11 de Marzo de 1955.

FARMACEUTICI ITALIA S.A.  
p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.

tr: jpt  
o/mp.