

120101



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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA PIPE-  
RIDINA", a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. Société Anonyme,  
de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza), Grenza-  
cherstrasse, 124.

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de  
piperidina y a la preparación de los mismos.

Según el procedimiento de la invención se condensa un  
 ster del ácido alfa-alil-acrílico con metilamina, se hace reac  
5. cionar el éster alfa-alil-beta-metilamino-propionico formado,  
con un éster del ácido acrílico, se cicla mediante álcalis la  
amina terciaria obtenida, se saponifica y se descarboxila, se  
transforma según métodos conocidos la 1-metil-3-alil-piperido-  
na-(4) obtenida en 1-metil-3-alil-4-fenil-4-hidroxi-piperidina,  
10. y se acila para terminar.

223101



2.

En la primera etapa del procedimiento se hace reaccionar un éster del ácido alfa-alil-acrílico, por ejemplo el etilato, con metilamina. Antes de la reacción, es ventajoso disolver separadamente las dos sustancias de partida en un disolvente anhidro, por ejemplo etanol absoluto. La reacción será llevada a cabo preferentemente bajo nitrógeno y bajo presión.

5. El éster alfa-alil-beta-metilamino-propiónico formado, puede ser aislado de la mezcla reaccional, por ejemplo por destilación. Los ésteres obtenidos son compuestos básicos que pueden ser purificados por salificación mediante ácidos orgánicos o inorgánicos. Presentan un átomo de carbono ópticamente activo y existen, debido a este hecho, en forma de dos antípodas que pueden ser separados el uno del otro.

10.

El éster alfa-alil-beta-metilamino-propiónico entonces es condensado con un éster del ácido acrílico, por ejemplo el etilato, hasta formar el diéster alfa-alil-beta,beta'-metilamino-dipropiónico. Esta reacción, asimismo, es preferentemente perfecta bajo nitrógeno y bajo presión. Por tratamiento con ácidos, por ejemplo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico, pueden ser transformados los diésteres en sales de adición de los correspondientes ácidos.

15.

20. Por salificación mediante ácidos apropiados, como por ejemplo los ácidos d- o l-tartárico, o alcanforsulfónico, y subsiguientemente hidrólisis, pueden ser separados los diésteres en cuestión en antipodas ópticamente activos.

25.

En la tercera fase del procedimiento se efectúa la ciclación, seguida de saponificación y descarboxilación, hasta obtener la 1-metil-3-alil-piperidona-(4). La ciclación se obtiene por acción de álcalis, preferentemente por calentamiento en presencia de litio, sodio, hidruro de litio o sódico, amida de litio

30.

226101



3.

14

- o sódica, en un disolvente inerte, como por ejemplo benceno o tolueno. Para obtener la saponificación y la descarboxilación, se puede calentar la 1-metil-3-alil-5-carbalcoxi-piperidona-(4) formada en un ácido mineral diluido, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico acuoso; se obtiene así la sal de adición del ácido mineral de 1-metil-3-alil-piperidona-(4) correspondiente. Neutralizando la solución, por ejemplo mediante sosa cáustica se obtiene entonces la 1-metil-3-alil-piperidona-(4) en forma de la base libre. Se puede salificar la base obtenida, mediante ácidos minerales, como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico o fosfórico, por ejemplo con la finalidad de purificarla.

- En atención al centro de asimetría en posición 3, el compuesto forma una mezcla de antípodas que pueden ser separados de modo conocido por transformación en sales de ácidos ópticamente activos, por ejemplo el ácido d- o l-tartárico, o el ácido alcanforsulfónico, y subsiguiente hidrólisis.

- La transformación de la 1-metil-3-alil-piperidona-(4) en 1-metil-3-alil-4-fenil-4-hidroxi-piridinas aciladas se efectúa de modo conocido. Por ejemplo, la 1-metil-3-alil-piperidona-(4), primero es puesta en reacción con un compuesto organometálico de fenilo. Como compuestos organometálicos pueden ser utilizados los compuestos de Grignard, por ejemplo el bromuro fenilmagnésico. No obstante, es particularmente ventajoso emplear fenil-litio. El producto de adición organometálico obtenido puede ser hidrolizado seguidamente en 1-metil-3-alil-4-fenil-4-hidroxi-piperidina, y tratado luego con un agente de acilación. Cuando la fenilación haya sido obtenida con fenil-litio, se puede llevar a cabo la acilación también sin previa hidrólisis. Como agentes de acilación se puede utilizar halogenuros o anhídridos de áci-



- dos, preferentemente de ácidos alcancoxílicos que contienen 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo cloruro de acetilo, anhídrido propiónico, bromuro butírico. Tanto las 1-metil-3-alil-4-fenil-4-aciloxi-piperidinas (productos finales), como la 1-metil-3-alil-4-fenil-4-hidroxi-piperidina (producto intermedio), presentan 2 átomos de carbono asimétricos en posiciones 3 y 4. Estas bases, así como sus sales de adición de ácidos, existen por lo tanto bajo diversas formas estereoisómeras. Los productos preferidos son los obtenidos por reacción de 1-metil-3-alil-4-fenil-4-aciloxi-piperidina con ácidos, formando sales no tóxicas que pueden ser utilizadas para finalidades terapéuticas, es decir las sales de ácidos minerales fuertes, como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, o de ácidos orgánicos, como los ácidos acético, palmítico, malónico, tartárico, oxálico, cítrico, d-alcanforsulfónico, o etilsulfónico.

Los compuestos obtenidos según el procedimiento descrito están destinados para su empleo como medicamentos. Presentan, particularmente, una notable acción analgésica, cuyo efecto es rápido y de duración relativamente corta.

20. EJEMPLO 1.

- 545 partes en peso de alfa-alil-acrilato de etilo son disueltas en 500 partes en volumen de etanol absoluto y la solución es adicionada a 121 partes en peso de metilamina en 500 partes en volumen de etanol absoluto. La mezcla reaccional es calentada durante 5 horas a 100° C en un autoclave, bajo nitrógeno y a una presión de alrededor de 41 at. Seguidamente se elimina el disolvente y se fracciona el residuo bajo presión reducida. El alfa-alil-beta-metilamino-propionato de etilo destila a 115-119° C/35 mm. Rendimiento: 507 partes en peso (76% del teórico).



28101

14

1385 partes en peso de alfa-alil-beta-metilamino-propionato de etilo son adicionadas a 1100 partes en peso de acrilato de etilo y la mezcla es calentada durante 6 horas a 100° C en un autoclave, bajo nitrógeno y a una presión de aproximadamente 41 at. La mezcla reaccional entonces es destilada bajo presión reducida. El alfa-alil-beta, beta'-metilimino-dipropionato de etilo pasa a 141-146° C/4 mm. Rendimiento: 1962 partes en peso (90% del teórico).

5.

10.

15.

20.

25.

30.

1962 partes en peso de alfa-alil-beta, beta'-metilimino-dipropionato de etilo son adicionadas lentamente a 167 partes en peso de sodio pulverizado, en 4 litros de tolueno precalentado a 90° C., esto a velocidad tal que la reacción se efectúa apaciblemente al reflujo. Una vez terminada la adición, la mezcla reaccional es enfriada a 30° C y se la agrega la totalidad de una solución de ácido clorhídrico, preparada por dilución de 1770 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado (37%) hasta un volumen de 4000 partes en volumen. La capa toluénica es separada y la capa acuosa ácida calentada al reflujo hasta que una gota de la solución, diluida con 1 cc de agua ya no provoca ninguna coloración al adicionar una gota de una solución a 1% de cloruro férrico. La mezcla reaccional entonces es concentrada al vacío a 500 partes en volumen, enfriada, añadiendo seguidamente a la misma una solución acuosa al 50% de hidróxido sódico hasta fuerte reacción alcalina (pH 12). Así se separa un aceite que es extraído con éter. El extracto etéreo es secado sobre carbonato potásico anhidro. El disolvente es eliminado y el residuo es destilado bajo presión reducida. La 1-metil-3-alil-piperidona-(4) destila a 112-116° C/30 mm. Rendimiento: 383 partes en peso (34,5% del teórico).

383 partes en peso de 1-metil-3-alil-piperidona-(4) son

226101

14



6.

- vertidas gota a gota en una solución de fenil-litio, compuesto de 52.5 partes en peso de litio y 588 partes en peso de bromobenceno en 4000 partes en volumen de éter seco a 10°C. Una vez terminada la adición, se incorpora 500 partes en volumen de
5. agua; seguidamente la capa etérea es separada y secada sobre carbonato potásico anhidro. El éter es eliminado por destilación y el residuo cristalizado en éter de petróleo (límites de ebullición 60-80°C). En el momento de la filtración, la DL-alfa-1-metil-3-alil-4-fenil-4-hidroxi-piperidina queda en el
10. filtro. Punto de fusión: 111-112°C; rendimiento: 300 partes en peso (52% del teórico). (El estereoisómero más difícilmente soluble que cristaliza en primer lugar aquí es designado arbitrariamente por "alfa"; su diastereoisómero, por otra parte, es designado por "beta").
15. 5 partes en peso de DL-alfa-1-metil-3-alil-4-fenil-4-hidroxi-piperidina son adicionadas a 15 partes en volumen de anhídrido propiónico, y la solución es calentada en el baño de vapor durante 5 horas. El anhídrido propiónico en exceso es eliminado por destilación al vacío y el residuo es disuelto en
20. éter. Seguidamente se introduce ácido clorhídrico gaseoso seco en la solución etérea hasta que cesa la precipitación. El hidrocloreuro de DL-alfa-1-metil-3-alil-4-fenil-4-propionoxi-piperidina es recristalizado en una mezcla de acetona y metanol; punto de fusión 186-187°C.
25. El hidrocloreuro de DL-alfa-1-metil-3-alil-4-fenil-4-acetoxi-piperidina, obtenido de modo análogo, substituyendo una cantidad equimolar de anhídrido propiónico por anhídrido acético, funde a 210-211°C después de recristalización en acetona.
30. El hidrocloreuro de DL-alfa-1-metil-3-alil-4-fenil-4-n-butiroxi-piperidina, obtenido de manera análoga, substituyen-

226101



7.

do una cantidad equimolar de anhídrido propiónico por anhídrido n-butírico, funde a 151 - 153° C. después de recristalización en acetona.

EJEMPLO 2.

5. 383 partes en peso de 1-metil-3-alil-piperidona-(4) (obtenida según el ejemplo 1, párrafos 1 a 3) son vertidas gota a gota en una solución de fenil-litio compuestas de 52,5 partes en peso de litio y 588 partes en peso de bromobenceno en 4000 partes en volumen de éter seco a 10° C. Una vez terminada la adición, se agrega 500 partes en volumen de agua; seguidamente la capa etérea es separada y secada sobre carbonato potásico anhidro. El éter es eliminado por destilación y el residuo cristalizado en éter de petróleo (límites de ebullición 60 - 80° C). Los cristales formados son separados por filtración. Después de concentración del filtrado, se obtiene 100 partes en peso de
10. una mezcla de DL-alfa- y DL-beta-1-metil-3-alil-4-fenil-4-hidroxipiperidina (punto de fusión 65-95° C). Después de recristalización en éter de petróleo (límites de ebullición 30 - 60° C), se obtiene la DL-beta-1-metil-3-alil-4-fenil-4-hidroxipiperidina pura que funde a 85 - 86° C.
15. 5 partes en peso de DL-beta-1-metil-3-alil-4-fenil-4-hidroxipiperidina son adicionadas a 15 partes en volumen de anhídrido propiónico y la solución es calentada en el baño de vapor durante 5 horas. El exceso de anhídrido propiónico es eliminado por destilación al vacío y el residuo es disuelto en éter. Seguidamente se introduce ácido clorhídrico gaseoso seco en la solución etérea hasta que cesa la precipitación. De esta manera se obtiene el hidrocloruro de DL-beta-1-metil-3-alil-4-fenil-4-propionoxipiperidina que funde a 206-207° C después de recristalización en una mezcla de acetona y de metanol.
- 20.
- 25.
- 30.

EJEMPLO 3.

5. 1 parte en peso de DL-alfa-1-metil-alil-4-fenil-4-propionoxi-piperidina (obtenida según el ejemplo 1), en solución en 1 parte en volumen de acetato de etilo, es mezclada con 0,45 parte en peso de ácido málico racémico. Se enfría la mezcla y se la deja reposar, cristalizando de este modo el maleato de DL-alfa-1-metil-3-alil-4-fenil-4-propionoxi-piperidina; punto de fusión 101 - 102° C.

EJEMPLO 4.

10. 1.parte en peso de DL-alfa-1-metil-3-alil-4-fenil-4-propionoxi-piperidina (obtenida según el ejemplo 1) es mezclada con 0,31 parte en peso de ácido oxálico anhidro en 5 partes en volumen de éter. La mezcla reaccional es enfriada y dejada en reposo, cristalizando así el oxalato de DL-alfa-1-metil-3-alil-4-fenil-
15. -4-propionoxi-piperidina; punto de fusión 186 - 187° C.

EJEMPLO 5.

20. 1 parte en peso de DL-alfa-1-metil-3-alil-4-fenil-4-propionoxi-piperidina (obtenida según el ejemplo 1) es mezclada con 0,23 parte en volumen de ácido nítrico acuoso concentrado (alrededor de 69% del peso) en 5 partes en volumen de éter. Se enfría la mezcla y se la deja en reposo, cristalizando así el nitrato de DL-alfa-1-metil-3-alil-4-fenil-4-propionoxi-piperidina; punto de fusión 194-195° C.

25. La invención en su esencialidad puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplos, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.



## N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense N° 485 308 del 31 Enero de 1955.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piperidina, caracterizado porque se condensa un éster del ácido alfa-alil-acrílico con metilamina, porque se hace reaccionar el éster alfa-alil-beta-metilamino-propiónico formado, con un éster del ácido acrílico, porque se cicla mediante álcalis de amina terciaria obtenida, porque se saponifica y
10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transforma según métodos conocidos la 1-metil-3-alil-piperidona-(4) obtenida, en 1-metil-3-alil-4-fenil-4-hidroxi-piperidina, y porque se acila para terminar.
15. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, para ciclar se calienta la amina terciaria en un disolvente orgánico inerte en presencia de sodio y porque se trata el producto de ciclación en un ácido mineral acuoso a fin de provocar la saponificación y la descarboxilación.
20. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque se condensa la 1-metil-3-alil-piperidona-(4) con fenil-litio, para transformarla en 1-metil-3-alil-4-fenil-4-hidroxi-piperidina.
25. 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4,

226101



10.

caracterizado porque el agente de acilación es el anhídrido propiónico.

6. Procedimiento para la preparación de derivados de la piperidina.

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

Madrid, a 14 de Enero de 1956.

F. Hoffmann-La Roche & Cie. S.A.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES  
P. R.

tr:jpt  
o/tp/mp.