

mc:

Caso - 5754

228843

23 MA



228843

PATENTE DE INVENCION

a favor de

MERCK & CO. INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

" Procedimiento para la preparación de compuestos químicos derivados de la piperidina "

-----:oOo:-----

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere de un modo general a la

223843^{23 MA}



5 obtención de nuevos compuestos de piperidina, y más concretamente, tiene por objeto, un procedimiento para la fabricación de unos nuevos compuestos de N-(β -fenil-etil)-4-fenil-4-carboalcoxipiperidina y sus sales, que poseen una actividad analgésica superior, a partir de la 4-fenil-4-carboalcoxipiperidina.

10 Las N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carboalcoxipiperidinas y sus sales, que se obtienen según este procedimiento, pueden representarse químicamente por la fórmula de estructura designada como Fórmula I en la hoja de fórmulas que se acompaña al final de esta memoria; donde R es un radical metilo o etilo, y HA, un ácido.

15 La conexión química de la N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carbometoxipiperidina y la N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carboetoxipiperidina con el conocido analgésico meperidina resulta evidente comparando la anterior fórmula con la fórmula de constitución de la meperidina designada como Fórmula II en la hoja de fórmulas.

20 Aunque la meperidina se ha empleado mucho como analgésico, su toxicidad ha resultado ser un inconveniente en muchos casos. Hasta ahora se han preparado numerosos sustitutos en N análogos a la meperidina, con el propósito de obtener un compuesto de actividad analgésica comparable a la de la meperidina, pero menos tóxicos, pero ninguno de los
25 compuestos así preparados ha servido para sustituirla de modo satisfactorio. No había motivo para esperar de estos intentos que tal línea de investigación proporcionase un analgésico mejor del tipo de la meperidina, pues se ha comprobado que al aumentar el tamaño molecular del sustituyente en
30 N aumenta materialmente la toxicidad y disminuye la actividad analgésica (por ejemplo, se ha visto que la N-bencil-4-fenil-

228843

23 M



4-carboetoxipiperidina posee solamente la mitad de la actividad analgésica de la meperidina).

5 Con no poca sorpresa se ha demostrado que los nuevos compuestos N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carbometoxipiperidina y N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carboetoxipiperidina y sus sales son tres veces menos tóxicos que la meperidina y dos veces más potentes que ella como analgésicos; para una actividad analgésica igual, la toxicidad de la N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carbometoxipiperidina y la N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carboetoxipiperidina es sólo 1/6 de la correspondiente a la meperidina.

10 La N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carbometoxipiperidina y la N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carboetoxipiperidina y sus sales se preparan mediante reacciones que pueden representarse químicamente por la Fórmula III de la hoja de fórmulas, donde X es un halógeno, R un radical metilo o etilo, y HA un ácido.

15 Las reacciones indicadas en esta fórmula se desarrollan del modo siguiente: se hace reaccionar carbonato de 4-fenil-4-carbo(metoxi o etoxi)-piperidina (compuesto 2 indicado) con un haluro de β -feniletilo (compuesto 1), para formar N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carbo(metoxi o etoxi)piperidina (compuesto 3); este último compuesto se somete a reacción con un ácido para obtener la sal correspondiente de N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carbo(metoxi o etoxi)piperidina (compuesto 4). Si se quiere, es posible emplear otras sales ácidas de adición en vez del carbonato para preparar el compuesto 3.

25 La reacción entre el carbonato de 4-fenil-4-carbo(metoxi o etoxi)piperidina y el haluro de β -feniletilo se conduce de modo conveniente calentando juntos los reactivos

30



228843

5 en un medio líquido substancialmente inerte en las condiciones de reacción, y que disuelva los reactivos. Comúnmente se empleará como medio líquido un alcohol bajo, como el etanol, y es preferible llevar la reacción calentando los reactivos juntos en el disolvente alcohol a reflujo, en presencia de una base, por ejemplo, un bicarbonato de metal alcalino, como el bicarbonato sódico. Como haluro de β -feniletilo inicial podemos emplear cloruro, bromuro o yoduro, pero solemos preferir cloruro o bromuro de β -feniletilo. Utilizando estos reactivos predilectos en las condiciones preferidas de reacción, ésta termina substancialmente en uno a dos días. La N-(β -fenil-etil)-4-fenil-4-carbo(metoxi o etoxi)piperidina así formada se recupera convenientemente de la mezcla reaccionante separando las sales inorgánicas por filtración, y evaporando la solución alcohólica resultante a sequedad en vacío. Este residuo se tritura con agua, que se decanta, y el material lavado se deseca en vacío para obtener N-(β -feniletil)-4-fenil-4-carbo(metoxi o etoxi)piperidina base. La conversión de la N-(β -feniletil)-4-fenil-4-carbo(metoxi o etoxi)piperidina base en las sales correspondientes se efectúa comúnmente haciendo reaccionar la N-(β -feniletil)-4-fenil-4-carbo(metoxi o etoxi)piperidina base, en condiciones substancialmente anhidras, con un ácido, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico o análogos. Esta reacción de formación de sales se realiza convenientemente en un medio que comprende un alcohol ligero, como etanol, metanol, propanol y sus análogos. Al diluir el medio alcohólico de reacción con éter, precipita la sal de N-(β -feniletil)-4-fenil-4-carbo(metoxi o etoxi)piperidina, tal como clorhidrato de N-(β -feniletil)-4-fenil-4-

228843

23 MAY



5 carbometoxipiperidina, bromhidrato de N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carbometoxipiperidina, sulfato de N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carbometoxipiperidina, clorhidrato de N-(β -feniletíl)-4-fenil-carboetoxipiperidina, bromhidrato de N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carboetoxipiperidina, sulfato de N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carboetoxipiperidina, y sus análogos. La sal así obtenida se recupera del líquido alcohólico turbio por filtración o por centrifugación.

10 Los siguientes ejemplos ilustran métodos de realización del presente invento, pero ha de entenderse que estos ejemplos son sólo ilustrativos, y no limitativos.

EJEMPLO 1º.-

15 Una mezcla de 7 g. de carbonato de 4-fenil-4-carboetoxipiperidina, 4,44 g. de bromuro de β -feniletilo, 4,2 g. de bicarbonato sódico y 60 ml. de etanol absoluto se calienta a reflujo durante unas 48 horas. La mezcla de reacción se filtra, para eliminar sales inorgánicas, y el etanol se separa por evaporación de la solución filtrada en vacío. El residuo se deslie con éter, se filtra para retirar el material orgánico adicional, y el material insoluble se lava con más éter. La solución etérea filtrada y las lavaduras se pueden evaporar hasta sequedad, para obtener N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carboetoxipiperidina.base.

25 Alternativamente, se añade cloruro de hidrógeno gaseoso a la solución etérea filtrada reunida con las lavaduras etéreas, y se forma inmediatamente un precipitado cristalino; éste se recupera por filtración y se purifica recristalizando de etanol-éter, para obtener aproximadamente 4 g. de clorhidrato de β -(feniletíl)-4-fenil-4-carboetoxipiperidina substancialmente puro; punto de fusión, 190 a 192°C; análisis calculado para $C_{22}H_{27}NO_2 \cdot HCl$: C, 70,66; H, 7,55; hallado :

30

228843²³ MAY 6
6 CENTIMOS

C, 70,46; H, 7,31.

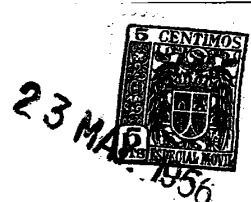
5 En lugar de añadir cloruro de hidrógeno gaseoso al conjunto de solución etérea y lavaduras que contiene N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carboetoxipiperidina base, podemos añadir ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido oxálico o bromuro de hidrógeno a la citada solución etérea, precipitando así la sal correspondiente, que se recupera por filtración y se deseca, para obtener respectivamente sulfato de N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carboetoxipiperidina, fosfato de N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carboetoxipiperidina, citrato de N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carboetoxipiperidina, oxalato de N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carboetoxipiperidina, o bromhidrato de N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carboetoxipiperidina.

15 EJEMPLO 2º.-

Una mezcla de 3,6 g. de carbonato de 4-fenil-4-carboetoxipiperidina, 2,8 g. de bromuro de feniletilo, 2,3 g. de bicarbonato sódico y 35 c.c. de etanol absoluto se calienta a reflujo, agitando, durante unas 40 horas. La mezcla de reacción se filtra, para eliminar sales inorgánicas, que se lavan con tres porciones de 15 c.c. de etanol absoluto. El filtrado etanólico, reunido con las lavaduras, se evapora en vacío hasta reducirlo a una papilla cristalina que se disuelve en una mezcla de 15 c.c. de éter y 15 c.c. de agua. Se separan las capas, y la capa acuosa se extrae con 15 c.c. de éter. Los extractos etéreos reunidos se desecan sobre sulfato magnésico anhidro, y la solución etérea desecada puede evaporarse hasta sequedad para obtener N-(β -feniletíl)-4-fenil-4-carboetoxipiperidina base.

30 Alternativamente, se añade cloruro de hidrógeno gaseoso a los extractos etéreos reunidos que contienen la N-

228843



(β -feniletil)-4-fenil-4-carbometoxipiperidina base, y precipita inmediatamente clorhidrato de N-(β -feniletil)-4-fenil-4-metoxipiperidina, que se recupera por filtración para obtener unos 3,8 g. de clorhidrato crudo. Este material se purifica mediante recristalización en etanol-éter, para obtener unos 3,3 g. de clorhidrato de N-(β -feniletil)-4-fenil-4-carbometoxipiperidina substancialmente puro; punto de fusión, 224 a 225°C; calculado para $C_{21}H_{25}O_2N.HCl$: C, 70,07; H, 7,28; N, 3,87; hallado: C, 70,05; H, 7,32; N, 3,90.

De acuerdo con el método precedente, y utilizando en vez de cloruro de hidrógeno anhidro otros ácidos anhidros tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido oxálico o bromuro de hidrógeno, se obtiene respectivamente sulfato de N-(β -feniletil)-4-fenil-4-carbometoxipiperidina, fosfato de N-(β -feniletil)-4-fenil-4-carbometoxipiperidina, citrato de N-(β -feniletil)-4-fenil-4-carbometoxipiperidina, oxalato de N-(β -feniletil)-4-fenil-4-carbometoxipiperidina, bromhidrato de N-(β -feniletil)-4-fenil-4-carbometoxipiperidina o sus análogos.

Los nuevos compuestos obtenidos como queda descrito se han denominado piperidinas substituídas, y también se pueden considerar como derivados del ácido isonipecótico. Así, la N-(β -feniletil)-4-fenil-4-carbometoxipiperidina se puede llamar también isonipecotato de metil-1-feniletil-4-fenilo, y la N-(β -feniletil)-4-fenil-4-carboetoxipiperidina, puede llamarse isonipecotato de etil-1-feniletil-4-fenilo.

====: N O T A :====

Se reivindica como objeto de esta patente:

228843

23 MAY



5 1.- Procedimiento para la preparación de compuestos químicos derivados de la piperidina, que comprende la reacción de compuesto 4-fenil-4-carboalcoxipiperidina con un haluro de β -feniletilo para obtener la correspondiente N-(β -feniletil)-4-fenil-carboalcoxipiperidina.

10 2.- Procedimiento para la preparación de compuestos químicos derivados de la piperidina, que comprende la reacción de bromuro de β -feniletilo con carbonato de 4-fenil-4-carboetoxipiperidina en un alcohol ligero para producir N-(β -feniletil)-4-fenil-4-carboetoxipiperidina.

15 3.- Procedimiento para la preparación de compuestos químicos derivados de la piperidina, que comprende la reacción de bromuro de β -feniletilo con carbonato de 4-fenil-4-carboetoxipiperidina en etanol anhidro para obtener N-(β -feniletil)-4-fenil-4-carboetoxipiperidina.

20 4.- Procedimiento para la preparación de compuestos químicos derivados de la piperidina, que comprende la reacción de bromuro de β -feniletilo con carbonato de 4-fenil-4-carbometoxipiperidina en un alcohol ligero para formar N-(β -feniletil)-4-fenil-4-carbometoxipiperidina.

25 5.- Procedimiento para la preparación de compuestos químicos derivados de la piperidina, que comprende la reacción de bromuro de feniletilo con carbonato de 4-fenil-4-carbometoxipiperidina en etanol anhidro para formar N-(β -feniletil)-4-fenil-4-carbometoxipiperidina.

6.- Procedimiento para la preparación de compuestos químicos derivados de la piperidina.

Esta memoria consta de ocho páginas, escritas por una sola cara.

30

BARCELONA 23 MAY 1958

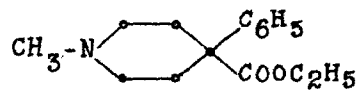
JOSÉ M. BOLIBAR
P. P.

-FORMULA I- 228843

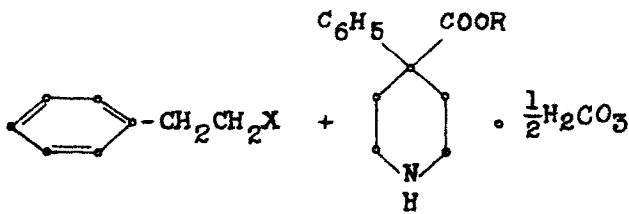
23 M



-FORMULA II-

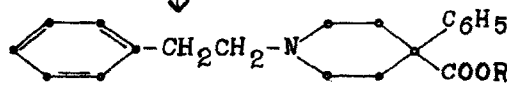


-FORMULA III-



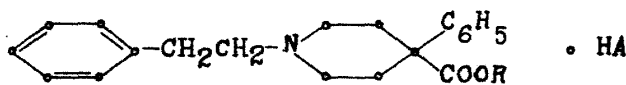
Compuesto 1

Compuesto 2



Compuesto 3

HA



Compuesto 4

P.R.
JOSE M. SOLER
F.B.