



229799
229802

229802

229802

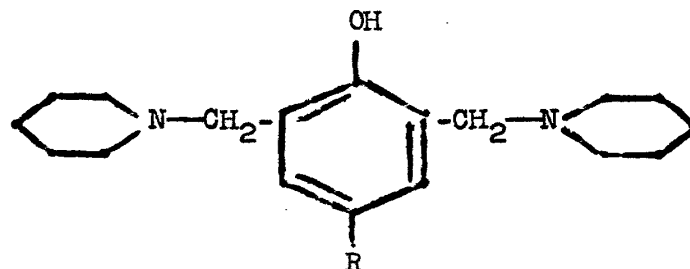
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BIS-(PIPERIDILMETIL)-FENOLES Y DE SUS SALES", a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. Société Anonyme, de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza), Grenzacherstrasse, 124.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de bis-(1-piperidilmetil)-fenoles de fórmula general



en la que R representa un grupo alcoilo o aralcoilo, y de sus sales.



229802

El procedimiento para la preparación de estos compuestos se caracteriza por el hecho de que los fenoles, substituídos en posición para por un grupo alcoílo o aralcoílo, son hechos reaccionar con dos equivalentes de formaldehído y dos equivalentes de piperídina, y porque el producto de condensación es transformado, eventualmente, en una sal.

5.

Como p-alcooil-fenoles se puede utilizar tanto compuestos de cadena de carbono lineal, como compuestos de cadena de carbono ramificada, por ejemplo fenoles substituídos en posición para por un grupo metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, butilo terciario y tetrametilbutilo. Como p-alcooil-fenoles de partida preferidos se puede utilizar aquellos que presentan en posición para una cadena lineal o ramificada que

10.

contiene 1 a 8 átomos de carbono. Como p-aralcooil-fenoles se puede utilizar igualmente tanto compuestos de cadena lineal, como compuestos de cadena ramificada, como los fenoles substituídos en posición para por un grupo bencilo, cumilo, o un grupo alcooil-fenilo similar. Como p-aralcooil-fenoles de partida preferidos se puede utilizar los que presentan en posición para un grupo aralcoílo monocíclico de 7 a 9 átomos de carbono.

15.

20.

Las diaminas básicas de la invención son generalmente líquidos incoloros que forman sales cristalizadas con los ácidos. Estas sales pueden ser formadas por reacción de la base con un ácido usualmente empleado para finalidades farmacéuticas, de preferencia en un disolvente. Como ácidos se puede utilizar, por ejemplo un ácido mineral, como el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, y los ácidos sulfúrico y fosfórico, o un ácido orgánico, como el ácido oxálico, cítrico, acético, láctico y tartárico. Operando de esta manera

25.

30.

229802



se puede obtener, ya sea sales simples o dobles. Las sales generalmente son insolubles en éter y fácilmente solubles en agua.

Los bis-(1-piperidilmetil)-fenoles y sus sales presentan una actividad similar a la de la quinidina, pudiendo ser utilizados como medicamentos contra las vibraciones auriculares del corazón.

5.

E J E M P L O 1.

Se adiciona gradualmente, bajo agitación, 55 g de una solución al 37.8% de formaldehído a 32.5 g de p-cresol y 55 g de piperidina en 200 cc de etanol. La temperatura sube de 33 a 43°C. La solución es calentada al reflujo durante 5 horas y el disolvente es eliminado bajo presión reducida. De este modo se obtiene 2,6-bis-(1-piperidilmetil)-p-cresol bajo forma de un aceite residual.

10.

15.

El producto así obtenido, es disuelto en 200 cc de éter y acidificado con una solución de ácido bromhídrico en etanol al 19%. Al sembrar y diluir con éter, se obtiene un depósito de cristales incoloros que es separado por filtración y lavado con éter. Se recristaliza en etano y en isopropanol. El dihidrobromuro de 2,6-bis-(1-piperidilmetil)-p-cresol funde a 236-239°C.

20.

E J E M P L O 2.

Se adiciona gota a gota, bajo agitación, 55 g de formaldehído a una solución de 41 g de p-isopropil-fenol y 55 g de piperidina en 150 cc de etanol. La temperatura sube de 32 a 52°C. Se deja reposar la solución hasta el día siguiente, luego se calienta al reflujo durante 5 horas. Por evaporación del disolvente bajo presión reducida, se obtiene el 2,6-bis-(1-piperidilmetil)-p-isopropil-fenol bajo forma de un aceite

25.

30.



229802

residual.

5. El aceite así obtenido es disuelto en éter y acidificado con ácido clorhídrico etanólico 4N. El depósito obtenido es separado por filtración y lavado con éter. Los cristales incoloros del dihidrocloruro de 2,6-bis-(1-piperidilmetil)-p-isopropil-fenol así obtenidos, son recristalizados dos veces en isopropanol. Punto de fusión 217-221°C.

E J E M P L O 3.

10. 10 g de formaldehido son adicionados a una solución de 10 g de piperidina y 7.5 g de p-butilo terciario-fenol en 175 cc de etanol. La solución es dejada en reposo durante 9 días a temperatura ambiente y seguidamente calentada durante 6 horas en el baño de vapor. El disolvente es eliminado bajo presión reducida y el 2,6-bis-(1-piperidilmetil)-4-butilo terciario-fenol es obtenido bajo la forma de un aceite residual.

15. El aceite así obtenido es disuelto en éter y acidificado con ácido clorhídrico etanólico 4N. Los cristales incoloros del dihidrocloruro de 2,6-bis-(1-piperidilmetil)-4-butilo terciario-fenol así obtenidos son recristalizados dos veces en isopropanol. Punto de fusión 222-225°C.

E J E M P L O 4.

20. 90 g de formaldehido son adicionados a una solución de 8.5 g de piperidina y 9.2 g de 4-bencil-fenol en 125 cc de etanol. Se deja en reposo la solución durante 3 días a temperatura ambiente. Se elimina la solución bajo presión reducida y se obtiene el 2,6-bis-(1-piperidilmetil)-4-bencil-fenol bajo la forma de un aceite residual.

25. El aceite así obtenido es disuelto en éter y acidificado con ácido clorhídrico etanólico 4N. El aceite residual se va solidificando paulatinamente. El dihidrocloruro sólido
- 30.



229802² JU 6

del 2,6-bis-(1-piperidilmetil)-4-bencil-fenol así obtenido es recristalizado primero en isopropanol y seguidamente en una mezcla de acetona, etanol y éter. Punto de fusión 211-213°C.

E J E M P L O 5.

5. 480 g de una solución al 378% de formaldehído son adicionados gradualmente a una solución de 500 g de piperidina y de 615 g de p-alfa-cumil-fenol en 1300 cc de etanol. La temperatura sube de 33° a 62°C. Entonces la solución es calentada al reflujo durante 5 horas. El disolvente es evaporado bajo presión reducida. Se elimina el agua del aceite residual por adición de dos litros de benceno (en dos veces) y evaporación del disolvente. De esta manera se obtiene el 2,6-bis-(1-piperidilmetil)-4-(alfa,alfa-dimetilbencil)-fenol bajo la forma de un aceite residual.
- 10.
15. El aceite así obtenido es disuelto en 2.5 litros de etanol y acidificado a un pH de 3-4 con bromuro de hidrógeno seco. La mezcla es filtrada y lavada con alcohol. El dihidrobromuro sólido del 2,6-bis-(1-piperidilmetil)-4-(alfa,alfa-dimetilbencil)-fenol así obtenido, es recristalizado en alcohol para obtener un producto cristalizado incoloro. Punto de fusión 245-247.5°C.
- 20.

E J E M P L O 6.

25. 51 g de 4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenol son disueltos en 200 cc de etanol. La mezcla es agitada y enfriada con agua helada. Se adiciona lentamente 43 g de piperidina y, seguidamente, 43 g de una solución de formaldehído al 38%. La solución es dejada en reposo durante 4 horas a alrededor de 20°C, siendo seguidamente calentada al reflujo durante 2 horas. El disolvente es separado por destilación y el residuo es disuelto en ácido clorhídrico diluido. La solución ácida
- 30.



229802¹²

es extraída con éter y alcalinizada, seguidamente, mediante amoníaco en exceso. El 4-(1,1,3,3-tetrametil-butyl)-2,6-bis-(1-piperidilmetil)-fenol básico es extraído con éter, secado sobre carbonato potásico y separado por filtración.

5. Se adiciona ácido bromhídrico metanólico a la base obtenida, hasta que la solución se hace distintamente ácida al rojo congo. Se adiciona éter a la solución, hasta que la mezcla se haga ligeramente turbia. En reposo, el dihidrobromuro del 4-(1,1,3,3-tetrametil-butyl)-2,6-bis-(1-piperidilmetil)-fenol cristaliza. Después de recristalización en isopropanol, el monohidrato del dihidrobromuro de 4-(1,1,3,3-tetrametil-butyl)-2,6-bis-(1-piperidilmetil)-fenol funde a 220°C.
- 10.

- 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. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios, proporciones, tiempos, temperaturas, y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.
- 15.



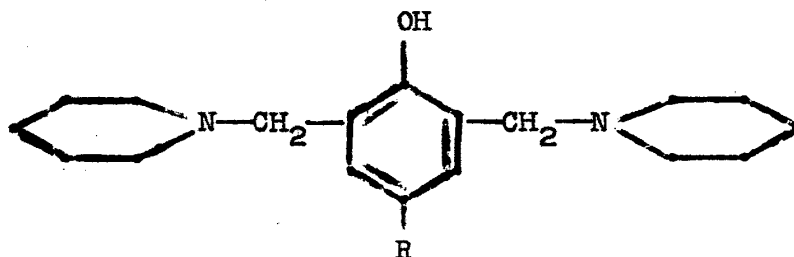
12

N O T A

229802

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense Nº 521.913 del 13 de Julio de 1955.

5. 1. Procedimiento para la preparación de bis-(piperidilmetil)-fenoles de fórmula general



10. en la que R representa un grupo alcoílo, o aralcoílo, y de sus sales, c a r a c t e r i z a d o porque se hace reaccionar un fenol substituído en posición para por un grupo alcoílo o un grupo aralcoílo, con dos equivalentes de formaldehído y dos equivalentes de piperidina, y porque el producto de condensación es transformado eventualmente en una sal.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza el p-alfa-cumil-fenol como fenol de partida.

15. 3. Procedimiento para la preparación de bis-(piperidilmetil)-fenoles y de sus sales.

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

Madrid, a 12 de Julio de 1956.
P.a.

tr: mor
mp.

JAIME ISERN MIRALLES
P. P.