



255574

6 FEB

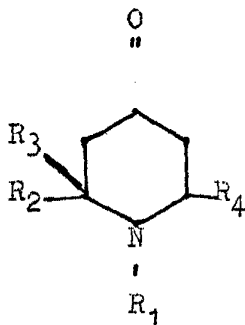


255574

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H. de na-
cionalidad alemana, domiciliada en MANN-
HEIM/WALDHOF, (Alemania); por: "PROCEDI-
MIENTO PARA LA ELABORACION DE NUEVAS PI-
PERIDONAS -(4), 1,2,6-SUSTITUIDAS, O DE
SUS SALES".-

... ..

El presente invento se refiere a la elaboración
de nuevas piperidonas -(4) 1,2,6-sustituidas de la fórmula
general I



I,

en que R₁ significa un resto bajo de alquilo o uno (eventual-
mente sustituido) de aralquilo, R₂ y R₃ representan restos
bajos de alquilo, en donde uno de los dos sustituyentes puede



255574

ser también hidrógeno, y R_4 es un resto fenilo sustituido una o varias veces por restos bajos de alquilo, por halógeno, grupos nitro, hidroxilo, alcoxi, aralcoxi o metilendioxi.

15

En comparación con los derivados conocidos de piperidona -(4) 2,6-sustituidos, este nuevo tipo de combinación posee sorprendentemente unas propiedades farmacológicas extremadamente interesantes. Mientras que, por ejemplo, la 1,2,2-trimetil-6-fenil-piperidona-(4) descrita en la literatura

20

(J.chem.Soc. 1945. 919, o bien Annalen 526, 277/1936) no es utilizable para fines terapéuticos a causa de su acción aguda intensamente tóxica para la circulación y respiración o a causa de su efecto tóxico centroexcitativo y, por último, espasmógeno, con sustituciones apropiadas en el resto fenilo (R_4) se obtienen valiosos productos terapéuticos con efectos

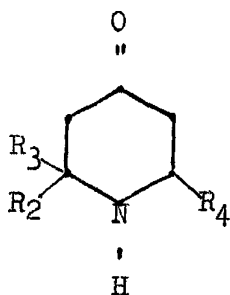
25

totalmente modernos sobre el sistema neurocentral; además de una normalización, provocan también una armonización de la psicosis, por lo que se diferencian en forma muy ventajosa de los medicamentos psicoterápicos conocidos hasta ahora. Al mismo tiempo, las nuevas combinaciones se distinguen por la ausencia de efectos secundarios no deseables, así como por un ventajoso índice terapéutico.

30

La elaboración de las nuevas combinaciones se hace según los métodos que se han hecho conocidos para la constitución de piperidonas sustituidas. Así por ejemplo, se pueden alcoholar o aralcoholar combinaciones de la fórmula II

35



II,

40



255574

en la sustancia del anillo, haciéndolas reaccionar con combinaciones de la fórmula $R_1.X$, en la que X representa un grupo éster reactivo y R_1 un resto bajo alquilo o un resto aralquilo asimismo sustituido, en donde la reacción puede conducirse de manera que los grupos OH libres existentes eventualmente en el resto R_4 sean de paso alcoholados o aralcoholados. A las piperidonas de la fórmula II se las puede hacer reaccionar de forma particularmente sencilla con los correspondientes halogenuros al alquilo o aralquilo por calentamiento en disolventes apropiados, tales como, por ejemplo, acetona o benzol (en caso dado en presencia de medios disociadores de hidrácidos halogenados.

Las combinaciones de la fórmula II son en parte nuevas. Su elaboración se lleva a cabo en forma de por sí ya conocida (cfr. Annalen 193, 63/1878; Ber. 16, 2237/1883) por condensación de β -aminocetonas primarias de la fórmula $CH_3CO-CH_2C(R_2R_3)-NH_2$ o de sus sales (por ejemplo de oxalatos) con oxocombinaciones de la fórmula $R_4 . CHO$.

Pero para la preparación de las nuevas piperidonas -(4) 1,2,6-sustituidas se pueden también condensar en disolventes apropiados, por calentamiento, β -aminocetonas secundarias de la fórmula $CH_3CO-CH_2C(R_2R_3)-NH.R_1$ ó bien $CH_3CO-CH_2CH(R_4)-NH.R_1$, o sus sales con oxocombinaciones de la fórmula $R_4 . CHO$ y $(R_2) (R_3)CO$ respectivamente.

Otra posibilidad para la preparación de las nuevas combinaciones consiste en hacer reaccionar cetonas no saturadas de la fórmula III

- 5
255574



con adición de carbon animal; F 125 - 127°. Rendimiento:
37 - 40 g de 1-metil-2,2-dimetil-6-veratril-piperidona-(4),
(70 - 75% del teórico).

100 El hidrocloreuro de la 1-metil-2,2-dimetil-6-vera-
tril-piperidona-(4) se prepara de la siguiente manera: se
disuelve la base en acetona y se agrega ácido clorhídrico
alcohólico hasta la reacción débilmente ácida. Se aspira
la papilla cristalina precipitada, se lava con éter y
se seca; F. 160 - 163° (descomp.).

105

2) 1-metil-2,2-dimetil-6-anisil-piperidona-(4)

7 g de 2,2-dimetil-6-anisil-piperidona-(4) (prepa-
rado según Antrick, Annalen 227, 364/1885), 14 g de yoduro
de metilo y 35 ml de acetona se hacen reaccionar en forma
análoga a lo descrito en el ejemplo 1. Rendimiento: 7,1 g
110 1-metil-2,2-dimetil-6-anisil-piperidona-(4) (96% del teórico)
F. 92 - 94° (de ligroina). El hidrocloreuro correspondiente
funde a 144 - 145°.

115

3) 1-metil-2,2-dimetil-6-(3', 4', 5'-trimetoxi-fenil)-
piperidona-(4)

13 g de 2,2-dimetil-6-(3', 4', 5'-trimetoxi-fenil)-
piperidona-(4), 26 g de yoduro de metilo y 65 ml de acetona
se hacen reaccionar como se describe en el ejemplo 1. Rendi-
miento: 8,5 g 1-metil-2,2-dimetil-6-(3', 4', 5'-trimetoxi-
fenil)-piperidona-(4) (62,5% del teórico); F. 125 - 128°
120 (de éter). El hidrocloreuro correspondiente funde a 166 - 168°
(descomp.).

- 6 - 255574



6 FEB 1950

4) 1-metil-2,2-dimetil-6-(3', 4',-dietoxi-fenil)-piperidona-(4)

125

Por reacción de 28 g de 2,2-dimetil-3', 4'-dietoxi-fenil-piperidona-(4) con 56 g de yoduro de metilo en 140 ml de acetona (cfr. ejemplo 1) se obtienen 20,9 g de 1-metil-2,2-dimetil-6-(3', 4'-dietoxi-fenil)-piperidona-(4) (71,5% del teórico); F. 67 - 70° (de ciclohexano). F. del hidrocioruro 165 - 166° (descomp.).

130

5) 1-metil-2,2-dimetil-6-(3'-metoxi-4'-oxi-fenil)-piperidona-(4)

135

Si se hacen reaccionar 15 g de 2,2-dimetil-6-(3'-metoxi-4'-oxi-fenil)-piperidona-(4) (preparado según Anker, Cook y Heilbron, J. Chem. Soc. 1945, 919) con 30 g de yoduro de metilo en 75 ml de acetona, se obtienen 9,3 g de 1-metil-2,2-dimetil-6-(3'-metoxi-4'-oxi-fenil)-piperidona-(4) (59% del teórico) F 129 - 131° (de éter). El hidrocioruro correspondiente funde a 147 - 151° (descomp.).

140

6) 1-metil-2,2-dimetil-6-(3', 4'-metilendioxi-fenil)-piperidona-(4)

145

12g de 2,2-dimetil-6-(3', 4'-metilendioxi-fenil)-piperidona-(4), 24 g de yoduro de metilo y 60 ml de acetona se hacen reaccionar como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 9,1 g de 1-metil-2,2-dimetil-6-(3', 4'-metilendioxi-fenil)-piperidona-(4) (72% del teórico); F 143 - 147° (de ligroina). El hidrocioruro correspondiente funde a 150 - 152°.

7) 1-metil-2,2-dimetil-6-(p-tolil)-piperidona-(4)

150

De 10 g de 2,2-dimetil-6-(p-tolil)-piperidona-(4), 20 g de yoduro de metilo y 50 ml de acetona se obtienen en forma análoga a lo explicado en el ejemplo 1, 6,15 g de 1-metil-



5 FEB. 1960

2,2-dimetil-6-(p-tolil)-piperidona-(4) (58% del teórico);
F 63 - 65°.

8) 1-metil-2,2-dimetil-6-(p-clorfenil)-piperidona-(4)

155 34,0 g de 2,2-dimetil-6-(p-clorfenil)-piperidona-
(4), 68,0 g de yoduro de metilo y 170 ml de acetona se ca-
lientan 3 horas a ebullición. Después del enfriamiento se
aspira la papilla cristalina (K₁) precipitada, se la suspen-
de en agua, se la hace alcalina con lejía de sosa diluida y
se extrae con éter. De los extractos de éter lavados y se-
160 cos se pueden recuperar por evaporación del disolvente y
machacando el residuo con ligroina 11,0 g del producto de
partida: 2,2-dimetil-6-(p-clorofenil)-piperidona-(4); F. 69 -
71°. El filtrado de acetona que queda después de la separa-
ción del precipitado K₁ se libra del disolvente por vacío;
165 se lava el residuo con ligroina y se le recoge en una nucha.
De este modo se obtienen 12,7 g de 1-metil-2,2-dimetil-6-
(p-clorfenil)-piperidona-(4) del F. 116 - 118°; rendimiento
35% del teórico (o bien 52% referido a la sustancia de parti-
da que ha entrado en reacción). El hidrocloreuro correspondien-
170 te funde a 155 - 157°).

9) 1-metil-2,2-dimetil-6-(3', 4'-metilendioxi-fenil)-
piperidona-(4)

175 5 g de piperoniliden-óxido de mesitilo en alcohol
se hacen reaccionar con metilenaamina en exceso bajo calenta-
miento transitorio. Después del filtraje se concentra con
precaución por evaporación y el producto de la reacción se
recoge en ácido diluido y éter. Se alcalinizan las partes
ácido-acuosas separadas y se extraen con éter. Los extractos
de éter secos suministran después de la separación del disol-
180 vente un residuo, el cual recristaliza a partir de ligroina.



255574

y funde a 143 - 146°. El hidrocioruro - preparado como de costumbre - de la 1-metil-2,2-dimetil-6-(3', 4'-metilendioxi-fenil)-piperidona-(4) funde a 150 - 152°.

10) 1-metil-2,2-dimetil-6-(p-nitrofenil)-piperidona-(4)

185

10 g de 2,2-dimetil-6-(p-nitrofenil)-piperidona-(4)

(preparado según Antrick, Annalen 227, 365/1885), 120 ml de acetona, 8 g de yoduro de metilo y 2,2 g de carbonato sódico se calientan 8 horas a ebullición. Después de la concentración por

190

evaporación del disolvente aproximadamente hasta la mitad del volumen de partida, se deja enfriar, se aspira la papilla cristalina precipitada y se lava bien con agua y, acto seguido, con un poco de acetona/eter. De esta manera se obtienen 9,4 g de 1-metil-2,2-dimetil-6-(p-nitrofenil)-piperidona-(4) del F. 167 - 170°; rendimiento 89,5% del teórico. Después de disolver y precipitar a partir de metiletilcetona, la combinación funde a 174 - 175°.

195

El hidrocioruro correspondiente, preparado por solución de la base en tetrahidrofureno y adición de ácido clorhídrico alcohólico, tiene un punto de fusión de 171 - 174°.

200

Las piperidonas-(4) 2,6-sustituidas empleadas como productos de partida en los ejemplos 1,3,4,6,7,8 y no descritas hasta ahora en la literatura, se preparan según el siguiente método:

205

100 g de oxalato ácido de diacetonaamina y 100 g de la correspondiente oxocombinación (R₄-CHO) se calientan a ebullición durante 45 horas en 1 litro de etanol al 96% con agitación simultánea. Se deja enfriar el contenido del matraz y se aspira la papilla cristalina (N) precipitada. A este precipitado



- 9 -

955374

210 se le suspende luego en agua, se le alcaliniza con lejía de
sosa diluida y se le agita varias veces con éter. Los extractos
de éter reunidos lavan, secan y concentran por evaporación.
De esta manera se obtiene la mayoría de las veces un producto
de reacción bastante puro para el tratamiento ulterior. En caso
215 dado las piperidonas pueden recristalizar a partir de éter,
ciclohexano o ligroina.

220 El filtrado obtenido después de la separación de N
se concentra al vacío hasta aproximadamente 1/3 de su volúmen
y se recoge en agua, o bien en ácido clorhídrico diluido y éter
(eventualmente bajo adición de cloruro sódico sólido). De la
fase etérea se puede recuperar, después del lavado a neutra-
lidad, secado y separación del disolvente, el aldehído (R_4CHO)
que no ha reaccionado o que se ha empleado en exceso. La fase
ácido acuosa se alcaliniza con lejía de sosa diluida y se extrae
225 varias veces con éter. El residuo obtenido por evaporación
del extracto de éter lavado a neutralidad y secado, contiene
más cantidad de las piperidonas deseadas, las cuales pueden ser
depuradas por destilación y/o cristalización.



255574

230

Piperidona-(4)

Punto de fusión
o ebullición

Rendimiento(% del T.
sobre el oxalato áci-
do de diacetonaamina)

2,2-dimetil-6-veratril-

F. 70 - 73°

25 - 30

Kp_{0,3}: 169-175

Kp_{0,6}: 184-187

235

2,2-dimetil-6- $\overline{\text{3',4',5'}}$ -
(trimetoxi)-fenil $\overline{\text{7}}$ -

F. 133 - 136°

22

2,2-dimetil-6- $\overline{\text{3',4'}}$ -(die-
toxi)-fenil $\overline{\text{7}}$ -

Kp_{0,3}: 170-177°

20

2,2-dimetil-6- $\overline{\text{3',4'}}$ -(me-
tilendioxi)-fenil $\overline{\text{7}}$ -

77 - 79°

29

240

2,2-dimetil-6- $\overline{\text{p-tolil}}$ -

Kp_{0,4}: 130-140°

35 - 40

2,2-dimetil-6- $\overline{\text{p-clorfenil}}$ -

F. 71 - 74°

39

LA.



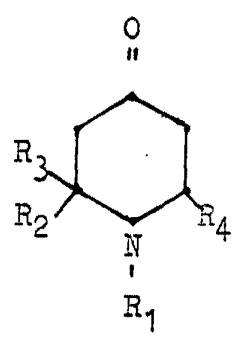
255574

. - . N O T A . - .

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la preparación de nuevas piperidonas-(4) 1,2,6-sustituidas de la fórmula general

245



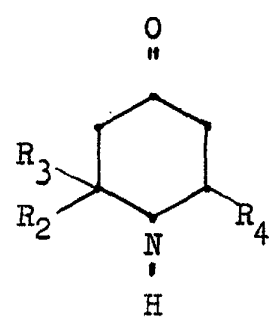
250

en que R₁ significa un resto alquilo bajo o un resto aralquilo (eventualmente sustituido), R₂ y R₃ representan restos bajos de alquilo, en donde uno de ambos sustituyentes puede ser también hidrógeno, y R₄ significa un resto fenilo sustituido una o varias veces por restos bajos de alquilo, halógeno, grupos de nitro-hidroxi, alcoxi, aralcoxi o metilendioxi,

255

o de sus sales, caracterizado porque en forma en sí ya conocida, o bien, se alcoholan o aralcoholan piperidonas de la fórmula

260



265

