

9 SEP 1960



258250

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 20 de Mayo de 1960, con el N^o 258.250

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de LAKESIDE LABORATORIES, INC., entidad norteamericana, establecida en 1.707 East North Avenue, Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS QUIMICOS"

=====

Este invento se refiere a la producción de compuestos químicos. Más en particular, este invento está relacionado con nuevos procedimientos de producir composiciones químicas que posean actividad antiespasmódica y sobre el sistema nervioso central.

5

De acuerdo con el presente invento, se ha descubierto

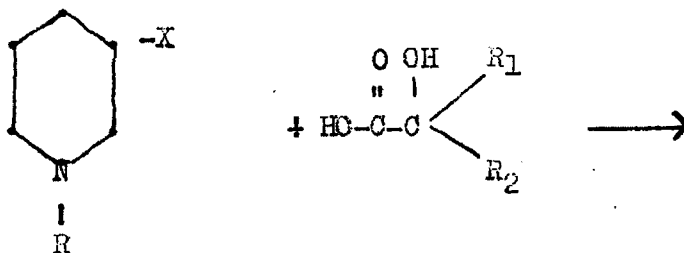
258250



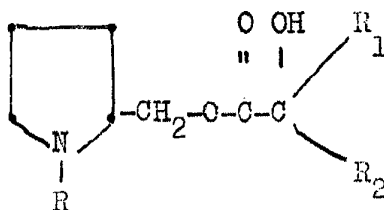
que una N-alcoholo inferior-3-halopiperidina puede hacerse reaccionar con un ácido glicólico dicíclico en condiciones no básicas formando un glicolato dicíclico de N-alcoholo o alcoholo inferior-2-pirrolidilmetilo. Esta reacción puede representarse como sigue:

5

10



15



"Ester pirrolidílico"

20

en donde X es un halógeno reactivo y, en particular, cloro, bromo o yodo, R es un grupo alcoholo inferior o un grupo fenilo-alcoholo inferior, como el bencilo o fenetilo, y R₁ y R₂ son grupos cíclicos, como el fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 2-tienilo y grupos en los que $\begin{matrix} R_1 \\ \diagup \\ -C \\ \diagdown \\ R_2 \end{matrix}$ representa los grupos xantenilo y fluorenilo.

25

Es sorprendente que tenga lugar una contracción del anillo con un reactivo ácido como son los ácidos glicólicos sustituidos, ya que en la práctica anterior solamente se conoce la contracción de anillos con reactivos básicos. Así, una

30 contracción del anillo con la N-etil-3-cloropiperidina y ami-

258250



nas han sido descritas por Reitsema en el J. Am. Chem. Soc. 71, 2041 (1949) y con otros reactivos básicos por Paul y col. en el Bull. Soc. Chim. 1958. 736. Por otra parte, la contrac-
5 dicción del anillo mediante un reactivo ácido estaba en contra-
dicción con la práctica anterior que indica que la N-etil-2-
hidroximetilpirrolidina experimenta una expansión del anillo
por tratamiento con cloruro de tionilo y produce N-etil-3-
cloropiperidina según demostraron Fuson y col. en el J. Am.
Chem. Soc. 70, 2760 (1948) y con anhídrido acético formando
10 N-etil-3-acetoxipiperidina, según se indicó en la cita de Paul
y Col. anterior.

Como ejemplos representativos de las N-alcoholo infe-
rior y aralcoholo-3-halopiperidina, que pueden utilizarse en
el procedimiento de este invento, están la N-metil-3-cloro-
15 piperidina, N-propil-3-bromopiperidina, N-butil-3-cloropipe-
ridina, N-bencil-3-bromopiperidina y N-fenetil-3-cloropipe-
ridina.

Algunos de los glicolatos dicíclicos que pueden utili-
zarse en el procedimiento son el ácido bencílico, ácido fenil-
20 ciclohexil-glicólico, ácido fenil-ciclopentilglicólico, ácido
fenil-2-tienil-glicólico, ácido diclohexil-glicólico, ácido
diciclopentil-glicólico y ácido 2-tienil-ciclohexil-glicóli-
co.

La reacción se efectúa fácilmente mezclando íntimamen-
25 te los productos reaccionantes en un medio líquido no básico
de reacción, inerte, apropiado, como el alcohol isopropílico
anhidro, y calentando la mezcla a temperatura elevada, por -
ejemplo, a reflujo. En general, ha de tenerse cuidado de evi-
tar temperaturas excesivamente elevadas, por ejemplo, superio-
30 res a unos 100° C, ya que la calefacción excesiva provoca la

253250



5 isomerización del compuesto pirrolidinmetílico al ester 3-
piperidílico. La temperatura a la que tiene lugar esta iso-
merización variará, evidentemente, para la base libre de que
se trate. Sin embargo, operando cuidadosamente y mediante el
empleo de temperaturas mínimas de reacción, no existe dificul-
tad para llevar a cabo la reacción. Evidentemente, para efec-
tuar la reacción a reflujo, se emplea un disolvente apropiado
con un punto de ebullición lo suficientemente bajo para lle-
var a cabo la reacción o reflujo sin provocar, asimismo, esta
10 isomerización en una extensión perjudicial.

Una vez que se ha terminado la reacción, la mezcla de
reacción se concentra a sequedad en vacío, se añade sobre agua,
se acidula y se extrae con éter. Después de neutralización de
la solución acuosa, puede extraerse con éter, secarse los extrac-
15 tos etéreos y eliminar el éter por destilación produciendo el
glicolato dicíclico de N-alcoholo o aralcoholo inferior, 2-pi-
rrolidinmetilo. La base libre no se separa por destilación, ya
que las temperaturas de destilación necesarias provocan la iso-
merización del ciclo de pirrolidilo al grupo piperidina.

20 Las sales de las bases terciarias por adición de ácido
se producen fácilmente poniendo en contacto la base libre con
un ácido apropiado en presencia de un disolvente como la ace-
tona, benceno, etanol, isopropanol o éter. Son ácidos típicos
que pueden emplearse, el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico,
25 ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico y ácido benzoí-
co.

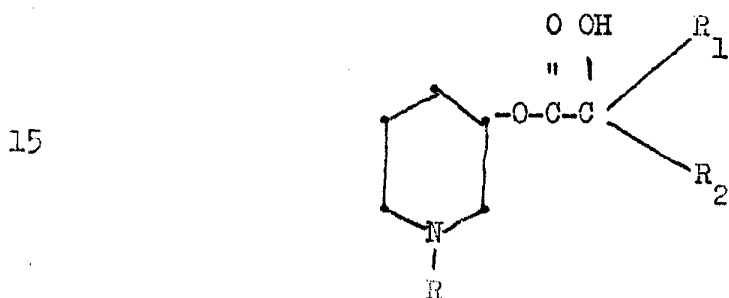
Las sales de amonio se forman con facilidad poniendo en
contacto la base libre con un agente de alcoholación inferior en
presencia de un disolvente apropiado como, por ejemplo, el éter
anhidro. La sal deseada se forma rápidamente y, en general, pre-
30

258250



5 cipita de la solución. Los agentes de alcoholación inferiores como el bromuro de metilo, cloruro de metilo, yoduro de metilo, los correspondientes halogenuros de etilo y el sulfato de dimetilo y sulfato de dietilo son reactivos representativos que pueden emplearse para formar las sales de amonio de los mismos.

Además de la formación de un glicolato dicíclico de N-alcoholo o aralcoholo inferior-2-pirrolidilmetilo, se forman también, simultáneamente, en la reacción cantidades importantes de un glicolato dicíclico de N-alcoholo o aralcoholo inferior-3-piperidilo de fórmula:



"Ester piperidílico"

20 en la que R, R₁ y R₂ tienen el significado asignado anteriormente. Así, en la reacción de la N-etil-3-cloropiperidina con ácido fenilciclopentilglicólico de un 50 a un 80% del producto es fenilciclopentil-glicolato de N-etil-2-pirrolidinmetilo y un 20 a 50% es fenilciclopentil-glicolato de N-etil-3-
25 piperidilo, aunque, normalmente, el compuesto de pirrolidilo es un 65-75% y el compuesto de piperidilo un 25-35% del producto. El punto de fusión de dichas mezclas es muy constante en el intervalo de 185-192° C, y no puede elevarse por recristalización.
30 ción.

258250



Análogamente, por reacción de la N-etil-3-cloropiperidina con ácido bencílico se forma el bencilato de N-etil-2-pirrolidilmetilo que contiene un 55% en peso de bencilato de N-etil-3-piperidilo.

5 En general, no es necesario separar los productos en los componentes individuales, ya que las mezclas tienen importantes aplicaciones como tales y porque el aislamiento es extraordinariamente engorroso. Las sales por adición de ácido y las sales de amonio cuaternarias de los compuestos que forman las
10 mezclas se preparan fácilmente según se indicó antes.

Los compuestos, en forma de sales por adición de ácido o sales cuaternarias de amonio, separadamente o en mezclas según se forman en la reacción descrita, son de utilidad como agentes antiespasmódicos. Las sales por adición de ácido son, asimismo, agentes analépticos (estimulantes centrales) de utilidad.
15 dad.

La mezcla de clorhidrato de fenilciclopentil-glicolato de N-etil-2-pirrolidilmetilo (68% en peso) y clorhidrato de fenilciclopentil-glicolato de N-etil-3-piperidilo (32% en peso) es varias veces más potente como composición antiespasmódica que la atropina en el ileón de cobaya. Además, la composición posee una pronunciada actividad analéptica (estimulante central) en animales.
20

Los ejemplos que siguen se presentan para ilustrar el procedimiento de este invento.
25

Ejemplo I

Reacción del ácido fenilciclopentil-glicólico con N-etil-3-cloro-piperidina

30 Una mezcla formada por 108,9 g (0,50 moles) de ácido

258250



fenilciclopentil-glicólico, 81,1 g (0,55 moles) de N-etil-3-cloropiperidina y 625 cc. de alcohol isopropílico se calentó a reflujo durante 18 horas.

5 La solución se concentró a sequedad en vacío mediante un baño de vapor. El residuo se disolvió en 1000 cc de agua (pH 5) y se extrajo dos veces con 100 cc de éter. Los extractos etéreos se desecharon.

10 La solución acuosa se neutralizó y se saturó con bicarbonato sódico. El aceite se separó de la capa acuosa, que se extrajo tres veces con 200 cc de éter.

Los extractos etéreos combinados y el aceite se secaron brevemente sobre sulfato magnésico anhidro. El éter y los materiales de bajo punto de ebullición se eliminaron por destilación utilizando un baño de vapor y una trampa de agua.* El
15 residuo pesó 157 g (95%).

El residuo se disolvió en 750 cc de acetona y se aciduló con ácido clorhídrico etéreo a pH 2. El sólido se separó por filtración, se lavó con acetona y se secó a 100° C. Rendimiento: 111,5 g (60,7%), p.f. 179-181°C.

20 91 g del precipitado bruto se recrystalizaron de 550 cc de acetonitrilo, la solución se trató con carbón, se clarificó por filtración y se dejó cristalizar a temperatura ambiente.

25 * Debe tenerse mucho cuidado de no calentar la base libre por encima de 100° C, ya que durante la calefacción de la base libre a temperatura superior a 100°C tiene lugar la conversión del compuesto de pirrolidilmetilo al de 3-piperidilo. La isomerización completa tiene lugar a 170° C.

258250



El análisis en el infrarrojo demostró que el producto estaba formado por un 68% de clorhidrato de fenilciclopentil-glicolato de N-etil-2-pirrolidilmetilo y 32% de clorhidrato de fenilciclopentil-glicolato de N-etil-3-piperidilo. El sólido se aisló por filtración, p.f. 188-189° C, rendimiento: 52 g.

Análisis calc. para $C_{20}H_{30}ClNO_3$: Cl, 9,66; N, 3,81
encontrado: Cl, 9,65; N, 3,80

Reacción de N-etil-3-cloropiperidina con ácido bencílico

Una mezcla formada por 44 g (0,30 moles) de N-etil-3-cloropiperidina y 68,4 g (0,30 moles) de ácido bencílico disuelta en 400 cc de alcohol isopropílico se calentó a reflujo durante 12 horas y, a continuación, se concentró en vacío dando un producto gomoso amarillo. El residuo gomoso, se disolvió en agua y los ésteres básicos se liberaron por adición de 55 g de carbonato potásico. La mezcla alcalina acuosa se extrajo con éter, los extractos etéreos se secaron con carbonato potásico y el éter se separó por filtración. El aceite residual se convirtió en clorhidrato en alcohol isopropílico por medio de ácido clorhídrico etéreo, y el precipitado se separó por filtración; rendimiento: 100 g (89%), p.f. 153-155° C. Por recristalización de 500 cc de alcohol isopropílico, se obtuvieron 66 g de precipitado insoluble que contenía 45% de clorhidrato del bencilato de N-etil-2-pirrolidilmetilo, 55% del clorhidrato del bencilato de N-etil-3-piperidilo (por análisis en el infrarrojo), p.f. 163-167° C. Las aguas madres de la recristalización se concentraron a sequedad y el residuo se aisló, p.f. 145-147° C, rendimiento: 25 g. Por análisis infrarrojo se demostró que se trataba del clorhidrato del bencilato de N-etil-2-pirrolidilmetilo puro.

El precipitado, que funde a 163-167° C, se recristalizó una vez de 150 cc de etanol y el material insoluble (15 g)

258250



se recristalizó nuevamente de 75 cc de etanol; rendimiento: 25 g, p.f. 191-192°C. El análisis en el infrarrojo demostró que se trataba del clorhidrato del bencilato de N-etil-3-piperidilo puro.

5 Pueden realizarse diversos cambios y modificaciones del invento y en la extensión en que dichas variaciones incorporen el espíritu del mismo debe entenderse que se hallan incluidas dentro de los límites de las reivindicaciones adjuntas.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 29 de Septiembre de 1959, bajo el Número 843.067, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

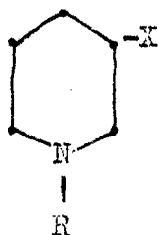
- N O T A -

20

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

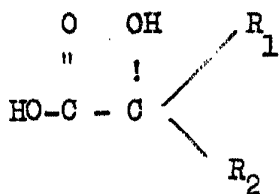
25



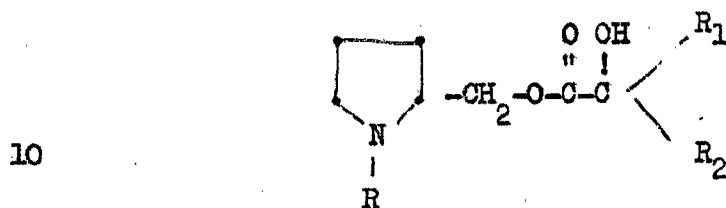
30

con un compuesto de la fórmula

258250



5 en condiciones de reacción no básicas, para producir un compuesto de la fórmula



10 donde R es un miembro del grupo consistente en grupos alcohilo inferior y fenilo-alcohilo inferior y R_1 y R_2 son miembros del grupo consistente en grupos fenilo, 2-tienilo, ciclohexilo y ciclopentilo y X es un halógeno reactivo.

15 2º.- Un procedimiento que comprende hacer reaccionar una N-alcohilo inferior-3-halopiperidina con ácido fenilciclopentilglicólico en condiciones de reacción no básicas, para formar fenilciclopentilglicolato de N-alcohilo inferior-2-pirrolidil-metilo.

20 3º.- Un procedimiento que comprende hacer reaccionar N-etil-3-cloropiperidina con ácido fenilciclopentilglicólico en condiciones de reacción no básicas, para formar fenilciclopentilglicolato de N-etil-2-pirrolidil metilo.

25 4º.- Un procedimiento que comprende hacer reaccionar una N-alcohilo inferior-3-halopiperidina con ácido bencílico en condiciones de reacción no básicas, para formar bencilato de N-alcohilo inferior-2-pirrolidil metilo.

30 5º.- Un procedimiento que comprende hacer reaccionar N-

258250



etil-3-cloropiperidina con ácido bencílico en condiciones de reacción no básicas, para formar bencilato de N-etil-2-pirro-
lidil metilo.

5 59.- Un procedimiento para la producción de compuestos químicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 9 SEP. 1960

P.A.
Alfredo de...
Por...

AVS/...