



272322

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

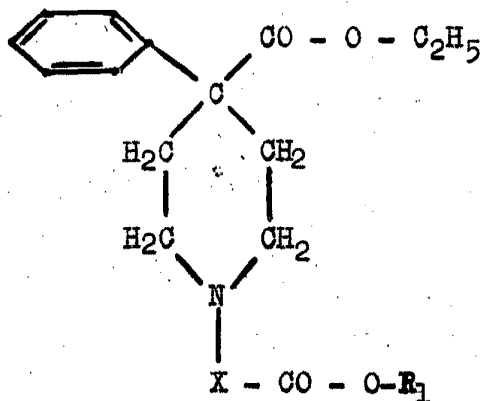
Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piperidina dotados de valiosas propiedades farmacológicas,

Se ha descubierto, de manera sorprendente, que
5. los derivados de piperidina de la fórmula general



272322

5.



10.

en la que

15.

R_1 significa hidrógeno o un radical alifático, aromático, aralifático o heterocíclico, en cuyos radicales los grupos metileno ocasionales pueden estar substituídos por oxígeno y como substituyentes pueden existir grupos de alkilo inferior así como, en anillos de carácter aromático, átomos de halógeno, grupos nitro o grupos acetilamino,

X significa un radical alqueno, de cadena recta o ramificada, con 1 a 4 átomos de carbono,

20.

25.

así como sus sales con ácidos, poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad amortiguadora del sistema nervioso central, antitusiva, analgésica y espasmolítica; al mismo tiempo que toxicidad relativamente escasa. Potencian además la acción de otros medicamentos, en particular de los narcóticos. Pueden administrarse tal como

30.



272322

son o en forma de sus sales por vía peroral, y en forma de las soluciones acuosas de sus sales, también por vía parentérica.

Son aptos además como productos intermedios para la preparación de otras materias de acción analgésica. En

5. los compuestos de la fórmula general I, R_1 es, por ejemplo, hidrógeno, un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-hexilo, n-octilo, n-dodecilo, metoxietilo, etoxietilo, alilo, metalilo o crotilo, o un radical fenilo, bencilo, alfa-fenil-etilo, beta-fenil-etilo, alfa-metil-beta-fenil-etilo, gamma-fenil-propilo, beta-fenoxi-etilo o beta-benciloxi-etilo cuyo anillo bencénico puede estar substituído por ejemplo, por uno o varios radicales de alquilo o alcoxi inferior o átomos de halógeno y/o un grupo acetamido o nitro.
10. Por lo demás, R_1 es, por ejemplo, un radical tetrahidrofurfurilo, furil-(2)-metilo, piperidinoetilo, pirrolidil-(1)-etilo, 1-metil-piperidilo-(4), 1-metil-piperidil-(2)-etilo, 1-metil-piperidil-(3)-metilo, alfa-piridilo, beta-piridilo, gamma-piridilo, beta(gamma'-piridilmercapto)-etilo, beta- $\sqrt{4}$ -metil-piperazinil-(1) $\sqrt{7}$ -etilo, morfolino-etilo, pirimidilo-(2),
15. 4,6-dimetoxipirimidilo-(2), 2,6-dimetil-pirimidilo-(4), 2,6-dimetoxipirimidilo-(4) o beta- $\sqrt{4}$ -metil-pirimidil-(2)-mercapto $\sqrt{7}$ -etilo.
- 20.

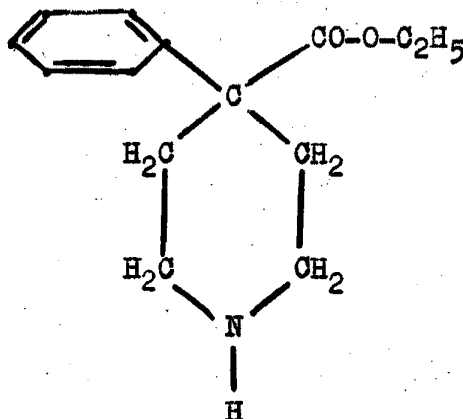
25. X es, por ejemplo, el radical metileno, etileno, etilideno, 1,2-propileno, trimetileno, 1,2-butileno, 2,3-butileno, 1,3-butileno, 1,3-isobutileno o tetrametileno.

30. Los radicales R_1' que se han indicado en los que precede, representan únicamente ejemplos para ilustrar el invento, pero éste no se limita en absoluto a la preparación de compuestos que contengan tan sólo los radicales mencionados.



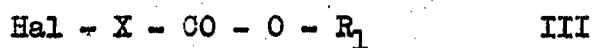
213322
Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

5.



10.

15. con ácidos halogenalcánicos o sus ésteres, de la fórmula general



20. formulas en las que

Hal significa un átomo de halógeno, en particular cloro o bromo, y

R_1 y X tienen el significado expresado antes.

25. La reacción se efectúa eventualmente en presencia de agentes fijadores de ácidos, inorgánicos u orgánicos, como por ejemplo el carbonato sódico o el carbonato potásico y respectivamente de bases orgánicas terciarias como la trietilamina, la tribulamina, la dimetilanimilina o la piridina y en presencia o ausencia de un disolvente orgánico



inerte, como por ejemplo el benceno, el tolueno, el xileno, el metanol, el etanol, la dimetilformamida o la decalina en caliente, por ejemplo a la temperatura de ebullición de los disolventes mencionados. El material de partida de la fórmula II y muchos de la fórmula general III son ya conocidos, mientras otros pueden prepararse de manera análoga.

Los compuestos de la fórmula general I se transforman, si se desea, en sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, de manera ya de sí conocida. Ácidos apropiados para la formación de las sales son, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico y el ácido mandélico.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto exponer con mayor detalle la preparación según este invento de los nuevos compuestos. En ellos, las partes significan partes en peso, y éstas se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están registradas en grados Celsius.

E J E M P L O 1.

5,3 partes de carbonato de 4-fenil-4-carbetoxi-piperidina (carbonato del éster etílico del ácido 4-fenil-isonipecotínico, preparado según Thorp and Walton, J. Chem. Soc. 1948, 559) se tratan con 50 volúmenes de benceno y la mezcla se hace hervir en reflujo hasta que toda la sustancia ha entrado en solución, con desprendimiento de anhídrido carbónico. Luego se instila a 20° una solución de 1,22 par-



21222

- tes de éster etílico del ácido cloracético en 20 volúmenes de benceno y a continuación se hierve la mezcla reaccional en reflujo durante 15 minutos. Después del enfriamiento, se filtra el clorhidrato de 4-fenil-4-carbetoxi-piperidina precipitado, se concentra el filtrado en vacío hasta sequedad, se recoge el residuo en 500 volúmenes de éter y se sacude la solución etérea, repetidamente, con solución de hidróxido sódico 2-n. Una vez lavada la solución etérea con agua hasta neutralidad, se la trata con anhídrido carbónico sólido en exceso y se separa el carbonato de 4-fenil-4-carbetoxi-piperidina así precipitado. El filtrado etérea se concentra y queda entonces la 1-(carbetoximetil)-4-fenil-4-carbetoxi-piperidina, que hierve a 136-137° bajo presión de 0,03 mm de Hg.
5. De manera análoga se obtienen:
10. - la 1-(alfa-carbetoxipropil)-4-fenil-4-carbetoxi-piperidina, de punto de ebullición 158-161°/0,0001; punto de fusión del clorhidrato (en metanol/éter): 111-113°;
20. - el clorhidrato de 1-(beta-carbofenoxi-etil)-4-fenil-4-carbetoxi-piperidina, de punto de fusión 152-154° (en metanol/éter);
- el clorhidrato de 1-(beta-carbo-tercibutoxi-etil)-4-fenil-4-fenil-4-carbetoxi-piperidina;
- y la 1-carboximetil-4-fenil-4-carbetoxi-piperidina, de punto de fusión 153-154° (véase el ejemplo 2).
- 25.

E J E M P L O 2.

30. 5,3 partes de carbonato de 4-fenil-carbetoxi-piperidina se disuelven en 50 volúmenes de metanol y se hierven en reflujo hasta que cesa el desprendimiento de anhídrido carbónico. Después del enfriamiento se añaden



202322

- 1,8 partes de ácido cloracético, y a continuación se deja reposar la mezcla durante varios días a temperatura ambiente. Luego se destila en vacío el disolvente, se trata el residuo con 30 volúmenes de solución 1-n de hidróxido sódico y se le extracta por dos veces con éter, a fin de separar la 4-fenil-4-carbetoxi-piperidina que no ha reaccionado. La solución acuosoalcalina se filtra por una columna de 160 partes de Amberlite IRC 50 (forma H⁺) y se la lava consecutivamente con 2000 volúmenes de agua, y los filtrados reunidos se concentran en vacío hasta sequedad. La 1-carboximetil-4-fenil-4-carbetoxi-piperidina así obtenida se recristaliza en benceno. Punto de fusión, 153-154° (véase el ejemplo 1).
- E J E M P L O 3.
15. Una mezcla de 5,28 partes de carbonato de 4-fenil-4-carbetoxi-piperidina en 100 volúmenes de decalina seca se calientan durante 15 minutos hasta ebullición, con lo que se produce disolución. Luego se añaden 15,6 partes de éster etílico del ácido gamma-bromobutírico, 2,5 partes de carbonato potásico seco y 0,1 parte de yoduro potásico y con exclusión del agua se calienta durante 2 horas hasta ebullición en el refrigerador de reflujo. Después del enfriamiento se diluye con 200 volúmenes de éter y se extrae repetidamente con ácido clorhídrico diluido y enfriado con hielo. La base oleosa que se precipita de la solución clorhídrica por adición de NaOH concentrado, a temperatura de 0-5°, se extrae con éter; el éter se lava con solución de sosa y luego con agua, y después de secar con sulfato sódico, se evapora. La 1-(gamma-carbetoxipropil)-4-fenil-4-carbetoxi-piperidina que queda hierve a 195-200° bajo presión de 10⁻⁴ mm. La sal ma-



44322

leica funde, después de recristalización en metanol/éter, a 111,5-113,5°.

5. La 1-(gamma-carbometoxipropil)-4-fenil-4carbetoxi-piperidina, obtenida de manera análoga, hierve a 169-171° bajo presión de 10⁻⁴ mm. Su maleato funde a 117-118,5° (metanol/éter).

De manera análoga a la de los ejemplos precedentes se obtienen:

10. - la 1-(beta-carbetoxietil)-4-fenil-4carbetoxi-piperidina, de punto de ebullición 140-141/0,01; punto de fusión del clorhidrato, 140-141°;
- la 1-(beta-carboxi-etil)-4-fenil-4carbetoxi-piperidina, de punto de fusión 142-143°;
15. - la 1-(beta-carbometoxi-propil)-4-fenil-4-carbetoxi-piperidina, de punto de ebullición 157-159/0,001; punto de fusión del clorhidrato, 115-117°;
- la 1-(beta-carbetoxi-isopropil)-4-fenil-4-carbetoxi-piperidina, de punto de ebullición 170-175°/0,0001; punto de fusión del clorhidrato (en metanol/éter), 145-147°;
20. - la 1-(beta-carbometoxietil)-4-fenil-4-carbetoxi-piperidina, de punto de fusión 45-47°;
- la 1-(beta-carbobenciloxietil)-4-fenil-4-carbetoxi-piperidina, de punto de ebullición 180-190°/0,01 mm;
- y la 1-(beta-carbofurfuriloxietil)-4-fenil-4-carbetoxi-piperidina;
25. punto de fusión del clorhidrato, 118-120°.



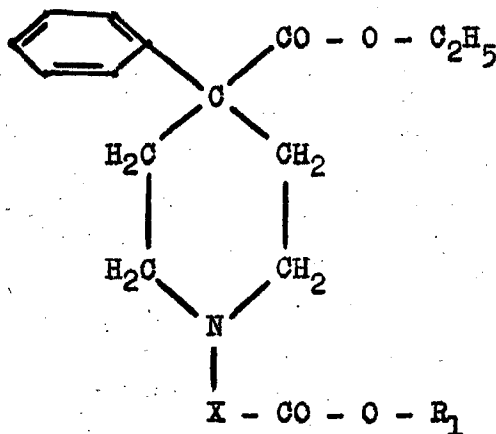
272322

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza Nº 13 251/60 del 25 de noviembre de 1.960.

- 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piperidina, de la fórmula general

10.



15.

en la que

20.

R_1 significa hidrógeno o un radical alifático, aromático aralifático o heterocíclico, en cuyos radicales los grupos metileno ocasionales pueden estar reemplazados por oxígeno y como substituyentes pueden estar presentes grupos de alquilo inferior así como, en anillos de carácter aromático, átomos de halógeno,

25.

212322

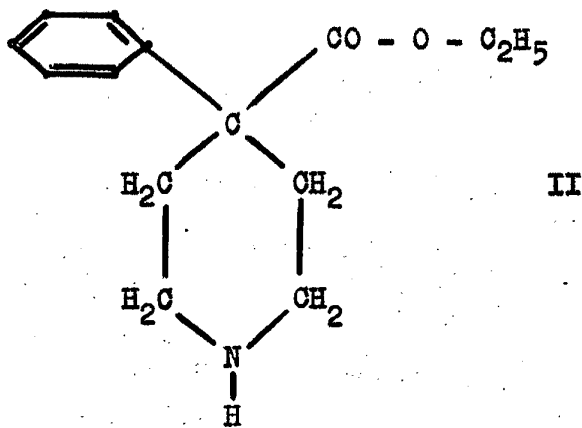


grupos nitro o grupos acetilamino, y

X significa un radical alquileo, de cadena recta o ramificado, con 1 a 4 átomos de carbono, así como de sus sales, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

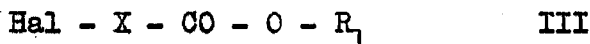
5.

10.



15.

con un ácido halogenalcancarboxílico o su éster, de la fórmula general



20.

en la que Hal significa un átomo de halógeno.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piperidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diez páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

25.

Madrid, a 24 de noviembre de 1.961.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES

P. P.