



274392

274392

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

a favor de:

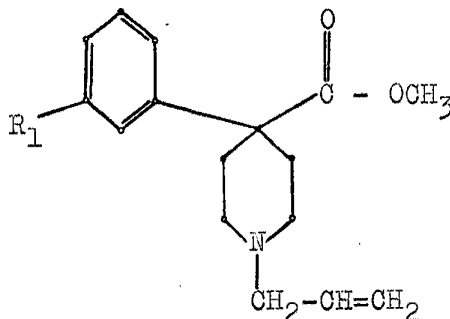
C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en
Ingelheim am Rhein (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA"

- - - -

Memoria descriptiva

La presente invención concierne la obtención de nuevos deri
vados de piperidina de la fórmula general I



y de sus sales ácidas de adición. R₁ representa un átomo de hidró
geno o un grupo hidróxilo.

10

Los nuevos compuestos son obtenidos por métodos en sí conoci

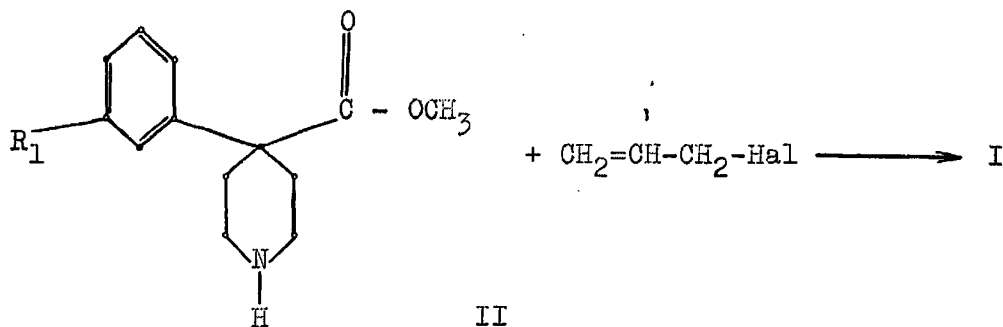
274392



dos, habiendo dado resultados particularmente buenos los siguientes:

1). Alquilación de un derivado secundario de piperidina (II) con halogenuro de alilo según el esquema siguiente

15



20

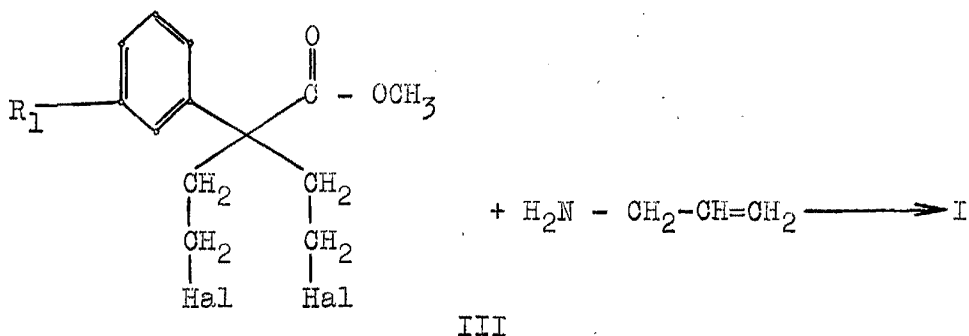
donde el resto R_1 tiene el significado anteriormente indicado.

La alquilación es ejecutada de manera corriente, preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico y de una base débil, como por ejemplo bicarbonato sódico, a temperaturas comprendidas entre 50 y 150° C. Los participantes en la reacción pueden ser empleados en la relación molar 1:1; sin embargo, el medio de alquilación es empleado preferiblemente en exceso.

25

2). Transformación de omega, omega-dihalógeno-pentanos III con alilamina, según el esquema siguiente

30



35

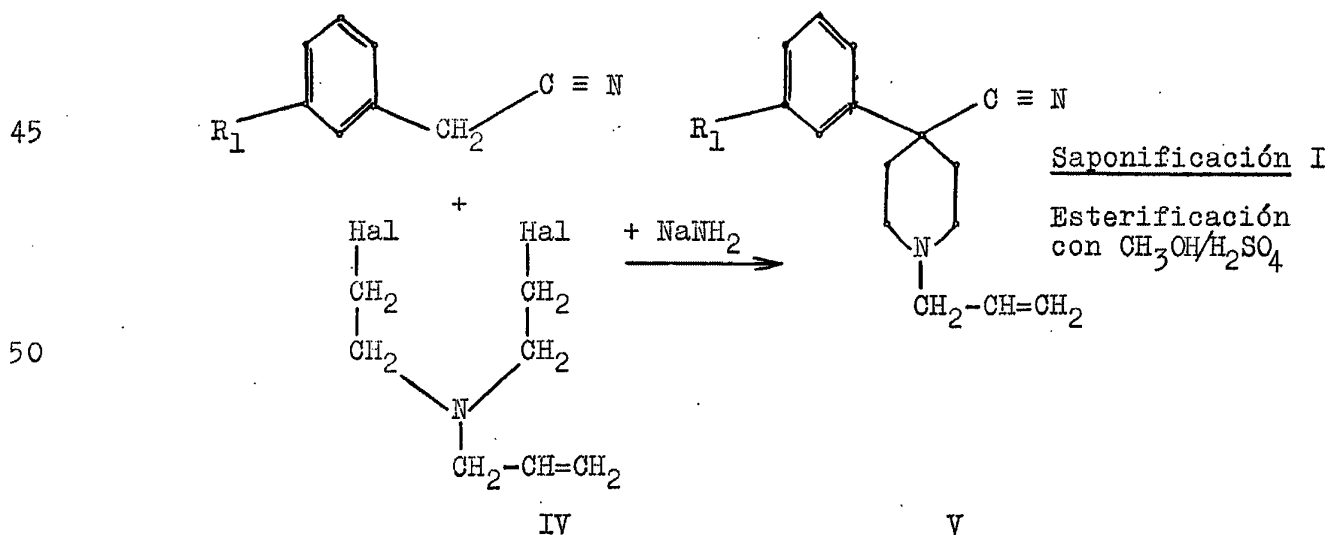
donde el resto R_1 tiene el significado anteriormente indicado.

La transformación es ejecutada de manera corriente, preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico y de un medio básico de condensación, como por ejemplo carbonato de sodio o dimetilamina, a temperaturas comprendidas entre 50 y 150° C.

274392



40 3). Transformación de derivados de cianuro de bencilo con
 beta,beta-(dihalógenoetil)alil-amina terciaria (IV), en presencia
 de amida sódica como medio de condensación, según el esquema si-
 guiente



donde el resto R₁ tiene el significado anteriormente indicado.

55 La transformación es ejecutada de manera corriente, preferi-
 blemente en presencia de amida sódica en polvo y en presencia de
 un disolvente orgánico indiferente, como por ejemplo toluol, a
 temperaturas comprendidas entre 50 y 200° C. Cuando R₁ representa
 un grupo hidróxilo, éste tiene que ser protegido mediante alquila-
 60 ción antes del comienzo de la reacción. Por tratamiento sucesivo
 con ácido bromhídrico, se saponifica el grupo nitrilo del producto
 de reacción V y al propio tiempo se elimina en el resto R₁ el gru-
 po alquilo protector. La esterificación del ácido carboxílico
 libre se verifica de manera corriente con metanol, en presencia
 65 de ácido sulfúrico concentrado.

La (beta,beta-(dihalógenoetil)-alilamina es conocida por la
 literatura, vease C.A. 41, 691i).

70 Eventualmente, los hidrohalegenuros terciarios de piperidina
 obtenibles por este procedimiento pueden ser transformados de
 manera corriente en sales ácidas de adición con otros aniones no



tóxicos, como por ejemplo sulfatos, metansulfatos, tartratos y similares.

Los nuevos derivados terciarios de piperidina son terapéu-
camente valiosos, distinguiéndose por su acción analgésica cen-
tral y/o revelando un antagonismo claramente marcado para la mor-
fina. Los nuevos compuestos de la presente solicitud se distinguen
de manera sorprendente del conocido clorhidrato de 1-alil-4-fe-
nil-4-carbetoxy-piperidina, que no posee propiedades antagónicas
y apenas las posee análgésicas (véase P.J. Costa y D.D. Bonnycas-
tle, Journ. of Pharmacol. experim. Therapie, tomo 113, páginas
310 y siguientes (1957)).

Ejemplo 1

Bromhidrato de 1-alil-4-fenil-4-carbometoxi-piperidina

Se disuelven en 20 ml de etanol 2,2 g (0,010 mol) de 4-fenil-
4-carbometoxipiperidina, se adicionan con 0,95 g (0,011 mol) de
bicarbonato sódico y 1,33 g (0,011 mol) de bromuro de alilo y
se calientan, removiendo, durante una hora con reflujo. Previo
enfriamiento, se filtra, se elimina el alcohol en vacío y se
acidifica el residuo con ácido bromhídrico 2 n. Entonces, se sepa-
ra el bromhidrato de la 1-alil-4-fenil-4-carbometoxipiperidina.
Previo recristalización en agua, se obtienen 3,05 g (90% de la
teoría) de bromhidrato de 1-alil-4-fenil-4-carbometoxipiperidi-
na, de punto de fusión 209 - 211° C.

Ejemplo 2

Clorhidrato de 1-alil-4-(3-hidroxifenil)-4-carbometoxi-piperidina

Se disuelven en 25 ml de etanol 2,35 g (0,010 mol) de 4-(3-
hidroxifenil)-4-carbometoxi-piperidina, se adicionan con 1,26 g
de bicarbonato de sodio (0,015 mol) y 1,33 g (0,011 mol) de bro-
muro de alilo y se calientan removiendo, durante 4 horas, con
reflujo. A continuación se elimina el etanol, se lava el residuo
con cloroformo en un embudo separador (aproximadamente 50 ml) y

274392



se libera, mediante un triple lavado con 30 ml. de agua cada vez, de sales inorgánicas.

105 Se seca la solución de cloroformo sobre sulfato sódico y se elimina en el vacío el disolvente. El residuo, consistente en base cromatográficamente pura, es transformado de la siguiente manera en el clorhidrato: disolución del residuo en unos 30 ml de etanol, tratamiento de la solución con carbón y filtración. A continuación se adiciona la solución con HCl alcohólico hasta una

110 reacción claramente ácida (pH aprox. 2) y se añade éter absoluto hasta el enturbiamiento. Mediante frotamiento y prolongado reposo en el armario frigorífico, se separa por cristalización el clorhidrato, que se filtra por aspiración, se seca y se recristaliza en alcohol/éter. Se obtienen 2,5 g (80% de la teoría) de clorhidrato de 1-alil-4-(3-hidroxifenil)-4-carbometoxi-piperidina, de

115 punto de fusión 192± C.

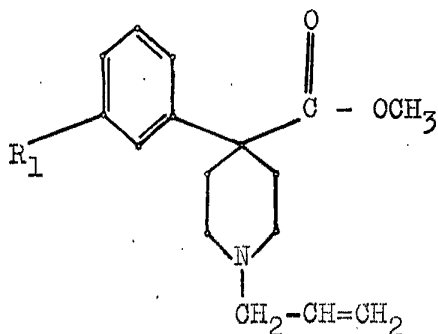
Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 11 de Febrero de 1961, bajo el número B 61 246 IVb/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre

120 Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES
=====

1). Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de piperidina de la fórmula general

125



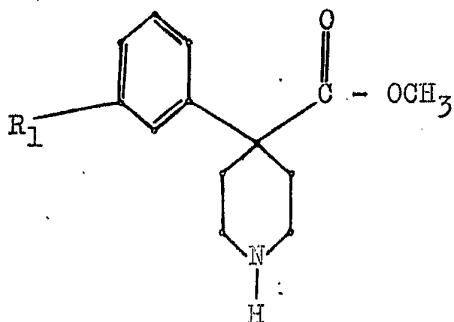
I

130 y de sus sales ácidas de adición, representando R₁ un átomo de hidrógeno o un grupo hidróxilo, caracterizado por transformarse

274392



un derivado secundario de piperidina de la fórmula



II

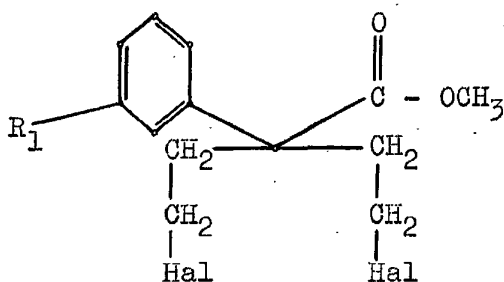
135

con halogenuro de alilo, preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico y de una base débil, como bicarbonato de sodio, a temperaturas comprendidas entre 50 y 150° C, empleándose preferiblemente en exceso el medio de alquilación, transformándose después, eventualmente, los hidrohalegenuros terciarios en sales ácidas de adición con otros aniones no tóxicos, como sulfatos, metansulfonatos y tartratos.

140

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse omega,omega-dihalógenopentanos de la fórmula

145



III

150

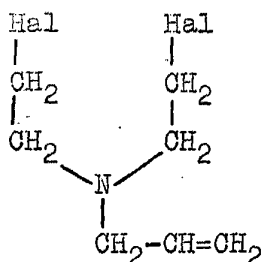
con alilamina, preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico y de un medio básico de condensación, como carbonato de sodio o dimetilanilina, a temperaturas comprendidas entre 50 y 150° C, después de lo cual se transforman eventualmente los hidrohalegenuros terciarios en sales ácidas de adición con otros aniones no tóxicos, como sulfato, metansulfonatos y tartratos.

155

3). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por condensarse beta,beta-(dihalogenoetil)-alilamina terciaria de la fórmula



160

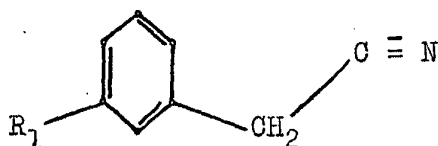


274392

IV

con derivados de cianuro de bencilo de la fórmula

165



con amida sódica, preferiblemente en presencia de amida sódica en polvo y en presencia de un disolvente orgánico indiferente, como toluol, a temperaturas comprendidas entre 50 y 200° C, protegiéndose previamente, de representar R₁ un grupo hidróxilo, dicho grupo por alquilación, tratándose a continuación con ácido bromhídrico, y esterificándose después el ácido carboxílico libre obtenido con metanol, en presencia de ácido sulfúrico concentrado, después de lo cual se transforman eventualmente los hidrogenuros terciarios en sales ácidas de adición con otros aniones no tóxicos, como sulfatos, metansulfonatos y tartratos.

170

175

4). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA.

Esta Memoria consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

180

Madrid, 7 de Febrero de 1962

baw