



278519

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 TETRAHIDROPIRIDINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de tetrahidropiridina, así como a los nuevos compuestos preparables según este procedimiento, los cuales están dotados de valiosas propiedades farmacológicas.

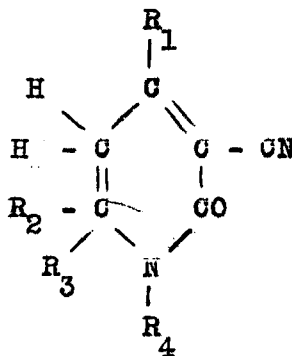
5.

Se ha descubierto, sorprendentemente, que se pueden preparar de manera sencilla derivados de tetrahidropiridina de la fórmula general



278519

5.



I

10. en que

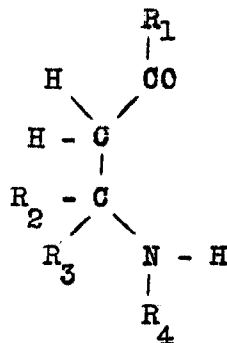
$R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  independientemente unos de otros, significan un radical alquilo con 5 átomos de carbono a lo sumo y

$R_4$  significa un radical alifático, cicloalifático o aralifático, sustituido o insustituido, con 10 átomos de carbono a lo sumo,

15.

si se condensa un compuesto de la fórmula general

20.



II

25.



278519

con cloruro o bromuro de ácido cianacético. La condensación se produce por lo general ya a temperatura ambiente o por debajo de ella. Por ejemplo, los componentes de la reacción, de preferencia en un disolvente orgánico inerte a-

5. apropiado, como por ejemplo el éter dietílico, el dioxano o el tetrahidrofurano, se tratan con un agente ligador de ácido, como por ejemplo con una base orgánica terciaria, verbigracia la trietilamina. Los compuestos preparables conforme a este invento poseen, según se ha descubierto,
10. excelente actividad sedante, amortiguadora del sistema nervioso central, analgésica y antiflogística, tanto en aplicación parentérica como peroral.

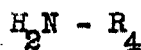
- En los compuestos de la fórmula general I y en los materiales de partida de la fórmula general II,  $R_4$  es,
15. por ejemplo, un radical alifático como el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, n-amilo, isoamilo, alilo, metalilo, crotilo, beta-hidroxietilo, 2,3-dihidroxi-propilo, gamma-metoxi-propilo o gamma-isopropoxi-propilo, beta-dimetilaminoetilo,
20. gamma-dimetilamino-propilo o gamma-dietilaminopropilo; un radical cicloalifático como el radical ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; o un radical aralifático como el radical bencilo, o-, m- o p-clorobencilo, o-, m- o p-metilbencilo, p-metoxi-bencilo, 3,4-dimetoxi-
25. -bencilo, 3,4-metilendioxi-bencilo, alfa-fenil-etilo, beta-fenil-etilo o gamma-fenil-propilo. Los radicales alquilo insustituídos mencionados en primer lugar, entran también en consideración como representantes de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ .

- Los materiales de partida de la fórmula general II
30. se obtienen por adición de aminas primarias no aromáticas,



278519

de la fórmula general



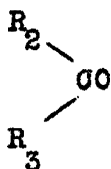
III

5. en que

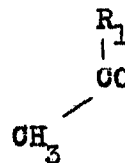
$\text{R}_4$  tiene el significado expresado antes, a compuestos oxo insaturados en alfa,beta, como por ejemplo el óxido de mesitilo, la benzalacetona y sus homólogos y productos de substitución. Los compuestos oxo insaturados

10. en alfa,beta necesarios pueden prepararse a su vez, por ejemplo, mediante condensación de compuestos de la fórmula general

15.



con



IV

V

20.

en que

$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  tienen el significado expresado antes.

25.

Los compuestos de la fórmula general I preparables según este invento sirven en particular para el tratamiento de las enfermedades reumáticas, así como para suprimir o mitigar los dolores de diverso origen y para el tratamiento de los estados de excitación y tensión psíquicas.

30.

cas.





278519

la general I en agua, si es preciso con ayuda de un intermediario apropiado de disolución, como el benzoato sódico y/o el propilenglicol. Según la finalidad que se prevea para el empleo, entran también en consideración como inter-

5. mediarios de disolución materias con actividad antiflogística y/o analgésica propia, como el salicilato sódico o las sales sódicas de la 1,2-difenil-4-n-butyl-3,5-dioxo-pirazolidina o de la 1-(1-hidroxifenil)-2-fenil-4-n-butyl-3,5-dioxo-pirazolidina. Sirven además para la aplicación parentérica las emulsiones de compuestos de la fórmula general I que contienen como emulgente preparados lecitínicos, por ejemplo.
- 10.

Los ejemplos que siguen explican con mayor detalle la preparación según este invento de compuestos de la fórmula general I. En esos ejemplos, las partes significan partes en peso, y éstas se refieren a los volúmenes como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están expresadas en grados Celsius.

- 15.
20. E J E M P L O 1.
- a) 77 volúmenes de óxido de mesitilo se tratan con 51 volúmenes de alilamina y se dejan en reposo durante 15 a 30 minutos. Luego se disuelve la mezcla en ácido clorhídrico 2-n, refrigerando, y esta solución se extrae con éter por dos veces. A continuación se alcaliniza la solución ácida con lejía sódica concentrada, refrigerando al mismo tiempo, se sacude con éter la amina que se ha separado y se evapora la solución etérea a temperatura ambiente y bajo presión reducida. La 4-alilamino-4-metil-pentan-2-ona bruta que queda en forma de aceite se pasa directamente a ul-
- 25.
- 30.



278519

terior reacción.

- b) 94 partes del producto bruto anterior se disuelven en 820 volúmenes de éter anhidro y se trata esta solución con 306 volúmenes de trietilamina. A continuación se instala, a temperatura de  $-10^{\circ}$  a  $-20^{\circ}$  y agitando, una solución de 63,5 partes de cloruro de ácido cianacético en 635 volúmenes de éter absoluto y se prosigue la agitación de la mezcla, en principio, durante 90 a 120 minutos a la mencionada temperatura. Seguidamente se separa por filtración del clorhidrato de trietilamina, que contiene considerables cantidades de 5,6-dihidro-1-alil-3-ciano-4,6,6-trimetilpiridona-(2) bruta, y se concentra el filtrado en vacío. La mezcla separada por filtración se disuelve en agua, se filtra la substancia no disuelta, se la disuelve en cloroformo, se lava esta solución con agua, se la seca y se la concentra. Se combinan los dos residuos de la evaporación, que se componen de 5,6-dihidro-1-alil-3-ciano-4,6,6-trimetilpiridona-(2) bruta, y se recrystaliza en acetona/agua.
5. Punto de fusión,  $113^{\circ}$ .
- 10.
- 15.
- 20.

E J E M P L O 2.

- a) 9,8 partes de 2-metil-2-penten-4-ona se agitan a temperatura ambiente, durante 30 minutos, con 10,7 partes de bencilamina. Luego se trata con ácido clorhídrico 2-n en exceso, al mismo tiempo que se refrigera bien, y se extrae con éter. Seguidamente se alcaliniza la solución ácida, refrigerando bien, con lejía sódica concentrada y se recoge en éter la base precipitada. Se destila el éter a  $30^{\circ}$  bajo presión reducida y el aceite que queda se pasa en bruto a la ulterior elaboración.
- 25.
- 30.



275519

- b) 30,5 partes del producto bruto anterior se disuelven en 300 volúmenes de éter absoluto y se añaden 73 volúmenes de trietilamina. Agitando energicamente, se instilan en el curso de 5 minutos, a temperatura de -15° a -25°, 15,1 partes de cloruro cianacético en 150 volúmenes de éter absoluto y a continuación se prosigue la agitación de la mezcla durante 2 horas a temperatura de -10° a -30°. Luego se filtra la mezcla reaccional y se concentra el filtrado, con lo que cristaliza la 1-bencil-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidropiridona-(2).

- Después de reocrystalizar de acetona/éter, este producto funde a 146-148°. Se obtiene otra cantidad de este compuesto si se disuelve en agua el clorhidrato de la trietilamina, que queda en forma de torta de filtro y que contiene todavía 1-bencil-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidropiridona-(2), se recoge en cloroformo la substancia no disuelta, se lava con agua la solución, se seca ésta y se la evapora.

De manera análoga se preparan:

- 20. -- la 1-etil-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidropiridona-(2), de punto de fusión 138-141°;
- la 1-propil-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidropiridona-(2), de punto de fusión 108-110°;
- 25. -- la 1-isopropil-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidropiridona-(2), de punto de fusión 181-183°;
- la 1-butil-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidropiridona-(2), de punto de fusión 116-117°;
- 30.



278519

- la 1-isobutil-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-piridona-(2), de punto de fusión 119-121<sup>o</sup>;
- 5. - la 1-pentil-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-piridona-(2), de punto de fusión 118-119<sup>o</sup>;
- la 1-hexil-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-piridona-(2), de punto de fusión 70-71<sup>o</sup>;
- 10. - la 1-ciclohexil-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-piridona-(2), de punto de fusión 184-186<sup>o</sup>;
- la 1-octil-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-piridona-(2), de punto de fusión 66-68<sup>o</sup>;
- la 1-fenetil-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-piridona-(2), de punto de fusión 125-126<sup>o</sup>;
- 15. - la 1-dimetilamino-etil-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-piridona-(2), de punto de fusión 125-126<sup>o</sup>;
- la 1-dimetilamino-propil-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-piridona-(2), de punto de fusión 111-113<sup>o</sup>;
- 20. - la 1-alil-3-ciano-4-etil-6,6-dimetil-5,6-dihidro-piridona-(2), de punto de fusión 101<sup>o</sup>;
- y la 3-ciano-1,4,6,6-tetrametil-5,6-dihidro-piridona-(2), de punto de fusión 139-141<sup>o</sup>.
- 25.

E J E M P L O 3.

- a) Se adiciona alilamina a 3-etil-hexan-3-ona-5 de la manera descrita en los ejemplos 1, a) y 2, a).
- 30. b) 2,9 partes de la 3-etil-3-alilamino-hexan-5-ona



278519

- bruta así obtenida se disuelven en 40 volúmenes de éter absoluto y se añaden a esta solución 8,43 volúmenes de trietilamina. Con agitación enérgica, se instilan a  $-20^{\circ}$  y en el curso de dos minutos 1,66 partes de cloruro de
5. ácido cianacético en 17 volúmenes de éter absoluto. Luego se prosigue la agitación de la mezcla a temperatura de  $-10^{\circ}$  a  $-20^{\circ}$  durante 2 horas y se la deja que se caliente hasta  $20^{\circ}$  en el curso de 2 horas.

- Se filtra la mezcla reaccional y se evapora el
10. filtrado, con lo que queda la 1-alil-3-ciano-4-metil-6,6-dietil-5,6-dihidro-piridona-(2).

De manera análoga a la expuesta en los ejemplos precedentes se preparan:

15. - el 1-(2'-cloro-bencil)-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-piridon-(2), de punto de fusión  $220-222^{\circ}$ ,  
- el 1-(4'-cloro-bencil)-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-piridona-(2), de punto de fusión  $168-170^{\circ}$ ,  
- el 1-(2'-metil-bencil)-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-piridona-(2), de punto de fusión  $160-162^{\circ}$ ,
20. - el 1-(3'-metil-bencil)-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-piridona-(2), de punto de fusión  $239-241^{\circ}$ ,  
- el 1-(4'-metil-bencil)-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-piridona-(2), de punto de fusión  $186-188^{\circ}$ ,
25. - el 1-(2'-metoxi-bencil)-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-piridona-(2), de punto de fusión  $210-212^{\circ}$ ,  
- el 1-(4'-metoxi-bencil)-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-piridona-(2), de punto de fusión  $159-161^{\circ}$ ,

= 11 =



**27519**

- el 1-(3',4'-dimetoxi-bencil)-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-piridona-(2), de punto de fusión 115-116°;
- y el 1-(3',4'-metilendioxi-bencil)-3-ciano-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-piridona-(2), de punto de fusión 170-173°.

5.

= . =

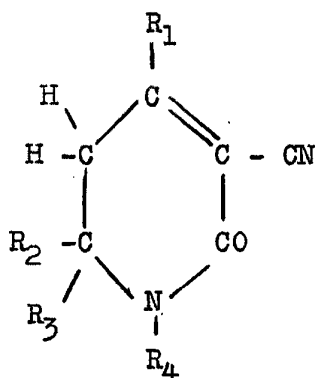
N O T A



Descrito el presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 7291/61 del 22 de Junio de 1961.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de tetrahidropiridina, de la fórmula general

10.



en que

20.

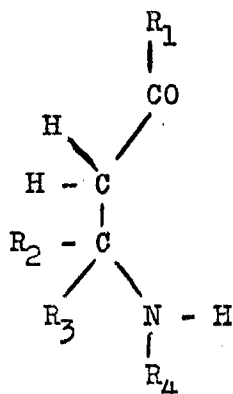
$R_1-$ ,  $R_2-$ , y  $R_3-$ , independientemente unos de otros, significan un radical alquilo con 5 átomos de carbono a lo sumo y



R<sub>4</sub>- significa un radical alifático, cicloalifático o aralifático, sustituido o insustituido, con 10 átomos de carbono a lo sumo,

5. c a r a c t e r i z a d o por el hecho de que se condensa un compuesto de la fórmula general

10.



II

15.

en la cual R<sub>1</sub>-, R<sub>2</sub>-, R<sub>3</sub>- y R<sub>4</sub>- tienen el mismo significado que en la fórmula I con cloruro o bromuro de ácido cianacético.

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

20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de catorce hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañadas



de la documentación reglamentaria.

Madrid, a 20 de Junio de 1962

J.R. GEIGY, A.G.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P P.