



283103

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

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

= . =

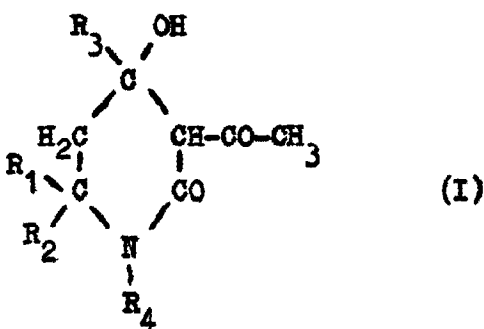
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevas piridonas hidrogenadas, así como a los compuestos obtenibles por este procedimiento, los cuales poseen valiosas propiedades farmacológicas.

5. Se ha descubierto sorprendentemente que se obtienen compuestos de la fórmula general I



283103

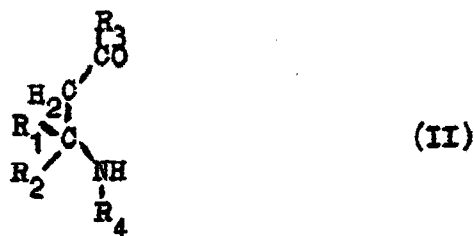


en la que

10.  $R_1, R_2$  y  $R_3$  significan radicales de alquilo inferior, iguales o diferentes, y

$R_4$  significa un radical de alquenilo o alquilo inferior, un radical dialquilaminoalquilo inferior o un radical fenilalquilo o fenilalquenilo, pudiendo el anillo bencénico de estos dos radicales estar substituidos por tres, a lo sumo, radicales del grupo de los radicales de alquilo inferior, los radicales de alcoxi inferior y/o los átomos de halógeno, o por el grupo metilendioxi.

20. si se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II,



en la que  $R_1, R_2, R_3$  y  $R_4$  tienen el significado expuesto antes, con diceteno y se cicliza el producto inmediato de la reacción

233103



si se desea con empleo de una amina terciaria, en particular la trietilamina, , como agente de condensación.

- En los compuestos de las fórmulas generales I y II,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  están materializados, por ejemplo, por radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario, n-amilo o isoamilo.  $R_4$  es, por ejemplo, un radical alquilo, como el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario, n-amilo, isoamilo o n-hexilo; un radical alquenilo, como por ejemplo el radical alilo, metililo o crotilo (= radical 2-butenilo); un radical fenilalquilo, eventualmente modificado según la definición, o un radical fenilalquenilo, como por ejemplo el radical bencilo; un radical metilbencilo; el radical p-isopropilbencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-metilendioxibencilo, beta-feniletilo, 2-metoxi-beta-feniletilo, 3-metoxi-beta-feniletilo, 4-metoxi-beta-feniletilo, 2-metil-beta-feniletilo, 3-metil-beta-feniletilo, 4-metil-beta-feniletilo, 2-fluoro-beta-feniletilo, 3-fluoro-beta-feniletilo, 4-fluoro-beta-feniletilo, 2-cloro-beta-feniletilo, 3-cloro-beta-feniletilo, 4-cloro-beta-feniletilo, 2-bromo-beta-feniletilo, 3-bromo-beta-feniletilo, 4-bromo-beta-feniletilo, 2,4-dimetil-beta-feniletilo, 3,4-dimetil-beta-feniletilo, 3,5-dimetil-beta-feniletilo, 2,4-dimetoxi-beta-feniletilo, 3,4-dimetoxi-beta-feniletilo, 3,4-metilendioxi-beta-feniletilo, 2,4-dicloro-beta-feniletilo, 3,4-dicloro-beta-feniletilo, 3,4,5-trimetoxi-beta-feniletilo, gamma-fenilpropilo o cinamilo; o un radical dialquilaminoalquilo, como por ejemplo el radical beta-dimetilaminoetilo, beta-dietilaminoetilo, gamma-dimetilaminopropilo o gamma-dimetilamino-beta-metilpropilo.

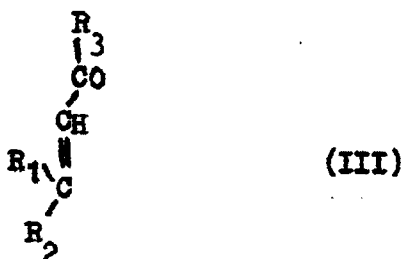
30. para preparar los materiales de partida de la fórmula



283103

general II, se hacen reaccionar de preferencia compuestos de la fórmula general III

5.



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado expuesto antes, con aminas de la fórmula general IV

10.



en la que  $R_4$  tiene el significado expuesto antes,

15.

La adición se desarrolla por lo general a temperatura ambiente o bien con calentamiento suave, a causa de la inestabilidad de los productos de adición, éstos no se aíslan, sino que es ventajoso hacerlos reaccionar in situ con diceteno. Según su capacidad de reacción, se hace actuar el diceteno a temperatura aproximada de 0° a 25° y el cierre del anillo se efectúa por medio de un agente de condensación básico apropiado, en particular la trietilamina, o sin empleo de tal agente, asimismo a temperaturas moderadamente elevadas a lo sumo.

20.

Los compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas. Actúan sobre el sistema nervioso central y poseen en particular actividades analgésica, antipirética, antiflogística y antitusiva.

25.

Los ejemplos que siguen se proponen aclarar con mayor detalle la realización del procedimiento de este invento. Las temperaturas estén expresadas en grados centígrados.

283103



EJEMPLO 1.

11,5 cc de óxido de mesitilo se mezclan con 6,5 cc de etilamina y se agita la mezcla durante 20 minutos, con lo que se produce un ligero calentamiento. A continuación se añaden 15 cc de trietilamina y se instilan a 20° y con buena refrigeración 8 cc de diceteno. Luego se prosigue la agitación de la mezcla reaccional durante 30 minutos, sin refrigeración, y seguidamente se concentra en el evaporador rotativo. El residuo cristaliza a partir de la acetona, con lo que se obtiene la 1-etil-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona, de punto de fusión 134-136°.

De manera análoga se obtiene, porejemplo:

- la 1-isopropil-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona, de punto de fusión 169-171°,
- la 1-(gamma-dimetilamino-propil)-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona, de punto de fusión 94-96°.
- la 1-(beta-fenil-etil)-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona, de punto de fusión 153-154°,
- la 1-(4-metoxi-beta-feniletíl)-3-acetil-4-hidroxi-4-metil-6,6-dietil-2-piperidona,
- la 1-(3,4-dimetoxi-beta-feniletíl)-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona,
- la 1-cinamil-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona, de punto de fusión 145-147°,
- la 1-(4-metoxi-beta-feniletíl)-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona, de punto de fusión 152-153°

EJEMPLO 2.

11,5 cc de óxido de mesitilo y 6,5 cc de etilamina se combinan y se dejan en reposo a 30° durante una hora. Luego se instilan, a 20° y agitando, 8 cc de diceteno y se prosigue la agitación de la mezcla durante 15 minutos más. A continuación se concentra a temperatura de 20-25° en el evaporador rotativo. Al mezclar el residuo con un poco de éter, cristaliza

283103



un producto que es recristalizado a partir de la acetona. La

- 1-etil-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona presenta un punto de fusión de 134-136°. De manera análoga se obtienen:
- la 1-isopropil-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona de punto de fusión 168-170°
  - 5. - la 1-(beta-fenil-etil)-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona, de punto de fusión 153-154°
  - la 1-(gamma-dimetilamino-propil)-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona, de punto de fusión 98-100°
  - 10. - la 1-alil-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona,
  - la 1-(4-metoxi-beta-feniletal)-3-acetil-4-hidroxi-4-metil-6,6-di-etil-2-piperidona, de punto de fusión 95-98°
  - la 1-(2-cloro-beta-feniletal)-3-acetil-4-hidroxi-4-metil-6,6-di-n-butyl-2-piperidona,
  - 15. - la 1-(3,4-dimetoxi-beta-feniletal)-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona,
  - la 1-(3,4,5-trimetoxi-beta-feniletal)-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona, de punto de fusión 163-165°
  - la 1-(3-metil-beta-feniletal)-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona, de punto de fusión 147-149°
  - 20. - la 1-(2,4-dicloro-beta-feniletal)-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona,
  - la 1-(4-fluoro-beta-feniletal)-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona, de punto de fusión 156-158°
  - 25. - la 1-cinamil-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona, de punto de fusión 145-147°, y
  - la 1-(2-cloro-beta-feniletal)-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona, de punto de fusión 140-141°.

EJEMPLO 3.

30. Se agitan durante 1 1/2 horas, con 15 cc de agua, 16,5 cc de propilamina y 23 cc de óxido de mesitilo. Se instila

283103



esta solución, agitando y a temperatura máxima de 20°, en 10 cc de diceteno. Luego se concentra la mezcla inmediatamente en el evaporador rotativo, a temperatura de 20-25°, y por último en alto vacío. Cristaliza así un producto que es recristalizado de la acetona. Es la 1-n-propil-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona, que funde a 108-110°.

5.

De manera análoga se obtienen:

- la 1,4,6,6-tetrametil-3-acetil-4-hidroxi-2-piperidona, de punto de fusión 108-110°,

10.

- la 1-bencil-3-acetil-4-hidroxi-4,6,6-trimetil-2-piperidona, de punto de fusión 131-134°, y

- la 1-etil-3-acetil-4-hidroxi-4-isopropil-6,6-dimetil-2-piperidona, de punto de fusión 144-146°.

= . =

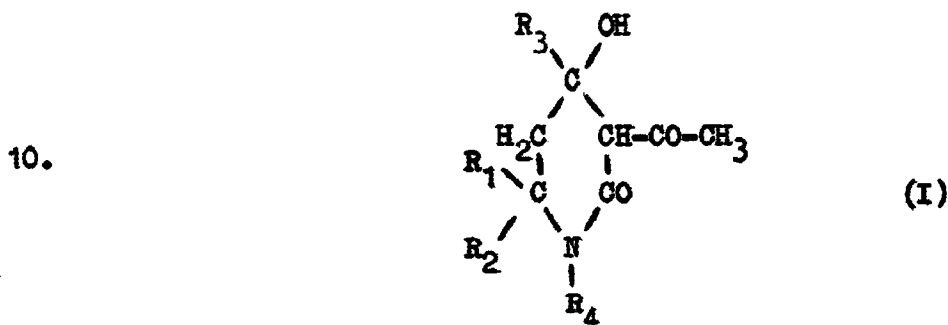


283103

N O T A

Hecha la descripción del presente invento, lo que se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente suiza núm. 14090/61, depositada el 5 de Diciembre de 1.961:

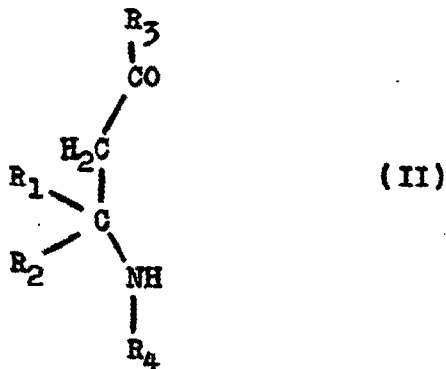
- 5. 1. Procedimiento para preparar nuevos derivados de piridonas hidrogenadas, de la fórmula general I



- 15. en la que
  - $R_1, R_2$  y  $R_3$  significan radicales de alquilo inferior, iguales o diferentes, y
  - $R_4$  significa un radical de alquenilo o alquilo inferior, un radical dialquilaminoalquilo inferior o un radical fenilalquilo o fenilalquenilo, pudiendo el anillo bencénico de estos dos radicales estar substituidos por tres, a lo sumo, radicales del grupo de los radicales de alquilo inferior, los radicales de alcoxi inferior y/o los átomos
- 20.
- 25. de halógeno, o por el grupo metilendioxi,



caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



10.

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado expuesto antes,

15.

con diceteno y se cicliza el producto inmediato de la reacción, empleando potestativamente un agente de condensación y utilizando eventualmente como agente de condensación una amina terciaria.

20.

2. Procedimiento, definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en concepto de agente de condensación se emplea trietilamina.

3. Procedimiento para preparar nuevos derivados de piridonas hidrogenadas.

25.

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

Madrid, a 4 de diciembre de 1.962.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAIMÉ ISERN

P. D.