



JUL 1964 302229

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 razón social suiza J. R. GEIGY,
A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

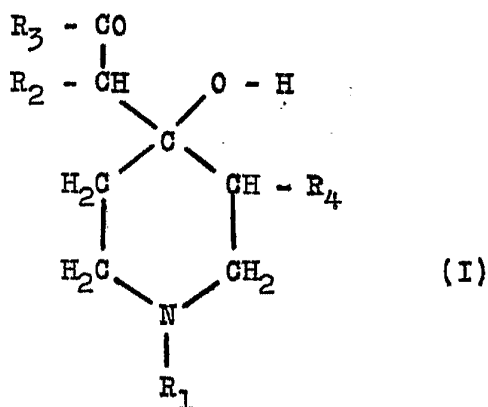
Este invento se refiere a un procedimiento para
la preparación de nuevos derivados de piperidina, dotados de
valiosas propiedades farmacológicas.

Se ha descubierto, sorprendentemente, que los
5. derivados de piperidina de la fórmula general I

302229



5.



10. donde

R_1 significa hidrógeno, un radical alquílico con 12 átomos de carbono a lo sumo, un radical alquehílico con 3 a 5 átomos de carbono, el radical ciclopropilmetílico o un radical fenilalquílico con 7 a 9 átomos de carbono,

15.

R_2 significa hidrógeno o el radical metílico,

R_3 significa un radical alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo, el radical fenílico, un radical fenilalquílico con 7 a 9 átomos de carbono, el radical estirílico o, junto con R_2 , un radical tri-

20.

hasta hexa-metilénico, eventualmente substituído por metilo, y

R_4 significa hidrógeno o el radical metílico,

y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, poseen valiosas

25.

propiedades farmacológicas, en particular excelente actividad analgésica en aplicación oral o parenteral e intensa actividad antitusiva. A diferencia de otros analgésicos, carecen de toda propiedad parasimpaticolítica y actúan más bien en sentido parasimpaticomimético. Al mismo tiempo son relativamente poco tó-



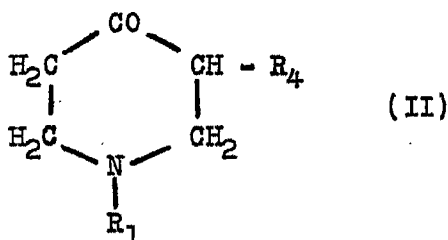
302229

ricos y se prestan en consecuencia, por ejemplo, para aliviar y suprimir los dolores de diversa génesis y también la irritación de la tos.

- En los compuestos de la fórmula general I y en las
5. materias de partida respectivas que se mencionan más adelante, R_1 está materializado, por ejemplo, por hidrógeno, radicales alquílicos como el radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, n-amílico, isoamílico, n-hexílico, n-octílico, n-decílico o n-dodecílico; por radicales alquénílicos como el radical alílico, crotilico, metalílico o gamma, gamma-dimetilalílico; por el radical ciclopropilmetílico; o por radicales fenilalquílicos, como el radical bencílico, beta-fenil-etílico o gamma-fenil-propílico.
10. R_3 , por sí solo, es, por ejemplo, el radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, butílico terciario, fenílico, bencílico, alfa-metil-bencílico, alfa-fenil-etílico, beta-fenil-etílico o estirílico (radical beta-fenil-vinílico).
- 15.

20. R_3 forma además, junto con R_2 , por ejemplo el radical trimetilénico, tetrametilénico, l-metil-tetrametilénico, pentametilénico o hexametilénico.

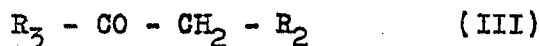
- Los compuestos de la fórmula general I pueden prepararse, según se ha descubierto más adelante, de manera asombrosamente sencilla, haciendo reaccionar una 4-piperidona de
25. la fórmula general II





302229

con una cetona de la fórmula general III



5. donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado expuesto en la fórmula general I,

en presencia de una materia básica o ácida que se halle en fase homogénea o heterogénea.

10. Como agentes de condensación básicos entran en consideración, de una parte, las bases inorgánicas como el hidróxido sódico y las bases orgánicas como la piperidina, la piperazina y, en medio anhidro o en ausencia de disolventes, también los alcoholatos alcalinometálicos; y, de otra parte, cambiadores de iones básicos, preferentemente los que tienen grupos amónicos cuaternarios, como por ejemplo la Amberlite IRA
15. 400 (OH^{\ominus}), pero también los básicos más débiles, como Amberlite IR 4B, los cuales pueden emplearse en adiciones o eventualmente también en proceso continuo. Como medio de reacción puede servir, por ejemplo, según la solubilidad de las materias
20. de partida, agua, un alcohol inferior u otro disolvente polar, acuoso, y por último también un alcohol inferior u otro disolvente polar anhidro.

25. Como ejemplos de agentes de condensación ácidos, cabe mencionar las sales amónicas como, por ejemplo, el acetato amónico, solo o en combinación con ácido acético glacial y eventualmente un disolvente inerte, como por ejemplo benceno; lo mismo que los cambiadores ácidos de iones, como por ejemplo Amberlite IR 120 forma H^{\oplus} , en agua o en un alcohol inferior acuoso como medio de reacción.



302229

- Las condensaciones se efectúan preferentemente a temperatura desde la ambiente hasta la moderadamente elevada, es decir, la gama preferida de temperatura se halla entre unos 20° y 60°. A temperaturas más altas, por ejemplo a la temperatura de ebullición del disolvente o diluyente utilizado, después de ocurrida la formación del compuesto hidroxí se presenta en general desdoblamiento de agua, lo que hace que se origine como producto principal el correspondiente compuesto con ligadura doble cíclica. Naturalmente, la aparición del desdoblamiento de agua depende, no solamente de la temperatura de reacción, sino también de la índole de las materias de partida, del agente de condensación y del disolvente, así como de la concentración y del tiempo de reacción, de modo que el citado límite superior de temperatura, de 60°, para la obtención de los compuestos hidroxí de la fórmula general I debe tomarse únicamente como orientación.
- 5.
- 10.
- 15.

- Sorprendentemente, y para el logro del procedimiento antes expuesto decisiva, es la comprobación de que con mezclas de cetona de las fórmulas generales II y III, que contienen ambas grupos reactivos tanto carbonílicos como metilénicos, en las más diversas condiciones de la condensación aldólica las autocondensaciones de los componentes de la reacción retroceden tanto, respecto a una determinada condensación mixta, que se originan como productos principales los compuestos de la fórmula general I, mientras que en las condensaciones aldólicas con dos componentes de reacción distintas sólo cabe esperar en general productos de reacción en cierto modo homogéneos cuando se condensa un aldehído con una cetona o con otro aldehído de índole distinta.
- 20.
- 25.



302229

- Las materias de partida de la fórmula general II son 4-piperidonas y 3-metil-4-piperidonas, eventualmente substituídas en posición 1 de acuerdo con la definición. Los compuestos de esta fórmula general son ya conocidos y otros son preparables de manera análoga. Materiales de partida apropiados de la fórmula general III son, por ejemplo, las metil-alquilcetonas con grupo alquílico de cadena recta o ramificado, como por ejemplo acetona, butanona, metil-n-propil-cetona, metil-isopropil-cetona, metil-n-butil-cetona, metil-isobutil-cetona, metil-secubutil-cetona y pinacolina, con cuyo empleo se originan compuestos provistos de un átomo de hidrógeno R_2 ; la dietil-cetona y las etil-secualquil-cetonas como la etil-isopropil-cetona, que proporcionan compuestos de la fórmula general I con un grupo metílico como R_2 ; y las cicloalcanonas, como la ciclo-pentanona, la ciclohexanona, la cicloheptanona y la ciclooctanona, lo mismo que las cetonas aromáticoalifáticas y aralifático-alifáticas como la acetofenona, la propiofenona, la bencil-metil-cetona, la (alfa-fenil-etil)-metil-cetona, la (beta-fenil-etil)-metil-cetona, la (gamma-fenil-propil)-metil-cetona y la benzalacetona.

- Con los ácidos inorgánicos y los ácidos orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido metan-sulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido láctico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético y el ácido mandélico, los compuestos de la fórmula general I forman sales que tienen



302229

en parte buena solubilidad en agua.

5. Los ejemplos que siguen ilustran la realización del procedimiento de este invento, pero no constituyen en absoluto la única modalidad para efectuarlo. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

10. A una mezcla de 226 g de 1-metil-4-piperidona y 120 g de acetona en 700 cc de agua, se añaden 300 g de Amberlite IRA 400 (OH⁶), lavada hasta neutralidad, que previamente se ha agitado durante 15 horas con lejía sódica 2-n a temperatura ambiente, y se agita la mezcla durante 20 horas a 30°. Luego se separa por filtración el cambiador de iones y se evapora el filtrado en vacío en el evaporador giratorio. Se recoge el residuo en cloroformo, se seca la solución con sulfato

15. sódico y se la concentra. El producto bruto es destilado en vacío, con lo que se obtiene la 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona, de punto de ebullición₁₂ 125-130°.

20. Para convertirla en el clorhidrato, se disuelve la base anterior en una mezcla de éter e isopropanol 5:1 y se trata la solución con solución de cloruro de hidrógeno en éter absoluto hasta que ya no se precipita más clorhidrato. Se separa éste por filtración y se le recristaliza del isopropanol. Punto de fusión, 125-127°.

25. Para la preparación del citrato se disuelve la base libre en acetona y, agitando, se la trata con una solución saturada de ácido cítrico en acetona hasta que da reacción ácida (pH 4). Se separa por filtración la sal precipitada y se la recristaliza de acetona/metanol. El citrato de 1-(1'-metil-



33239

4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona manifiesta un punto de fusión de 103-105°.

EJEMPLO 2.

5. En una mezcla de 120 g de Amberlite IRA 400 (OH[⊖]), lavada hasta neutralidad y que previamente se ha agitado durante 15 horas con lejía sódica 2-n a temperatura ambiente, y 176 g de acetona se instilan, agitando bien y en el curso de 5 horas, 67,8 g de 1-metil-4-piperidona, a temperatura ambiente, y a continuación se prosigue la agitación de la mezcla durante 19 horas. Luego se separa por filtración el cambiador de iones; se lava con metanol y se concentra el filtrado en vacío, en el evaporador giratorio. El producto bruto se destila en alto vacío y se obtiene así la 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona, de punto de ebullición_{0,01} 75°. (Respecto a las sales, véase el ejemplo 1).
- 10.
- 15.

De manera análoga se preparan:

- la 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-butanona, de punto de ebullición_{0,01} 95°; punto de fusión del citrato, 145-146°;
20. la 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-pentanona, de punto de ebullición_{0,003} 119-121°; punto de fusión del citrato, 126-128°.
- la 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-hexanona, de punto de ebullición_{0,01} 116-118°;
25. la 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-3-metil-2-butanona, de punto de ebullición_{0,005} 85°; punto de fusión del citrato, 132-134°;
- la 2-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-ciclohexanona, de punto de ebullición_{0,01} 125°; punto de fusión, 95-96°;



1934

300229

- la 2-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-ciclopentanona, de punto de ebullición_{0,003} 115-118^o; punto de fusión, 70^o; punto de fusión del citrato, 157-158^o;
5. la 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-3-fenil-2-propanona, de punto de ebullición_{0,003} 132-135^o;
- la alfa-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-acetofenona, de punto de ebullición_{0,01} 123-125^o; punto de fusión del clorhidrato, 146-147^o;
10. la 2-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-3-pentanona, de punto de ebullición_{0,008} 95-100^o; punto de fusión del citrato, 130-132^o;
- la 1-(1',3'-dimetil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona; punto de fusión del citrato, 120^o;
- la 1-(1',3'-dimetil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-butanona; punto de fusión del citrato, 140^o; y
15. la 1-(1'-alil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-butanona, de punto de ebullición_{0,01} 79-83^o; punto de fusión del citrato, 66-67^o.

EJEMPLO 3:

20. Se agitan a 50^o, durante 24 horas, 17,4 g de acetona con 18,9 g de 1-bencil-4-piperidona y 15 g de Amberlite IRA 400 (OH^o), lavada hasta neutralidad y que se ha agitado previamente durante 15 horas con lejía sódica 2-n, a temperatura ambiente. Luego se separa por filtración el cambiador de
25. iones, se le lava con metanol, se concentra el filtrado en vacío en el evaporador giratorio y se destila el residuo en alto vacío. La 1-(1'-benzil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona hierve a presión de 0,01 mm y temperatura de 125^o. El clorhidrato, preparado de manera análoga a la del ejemplo 1, funde a 166-168^o.



229

- De manera análoga se obtiene, con empleo de 20,3 g de l-(beta-fenil-etil)-4-piperidona la l-1'-(beta-fenil-etil)-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona, punto de fusión del clorhidrato, 127-129°; y con empleo de 14,1 g de l-n-propil-4-piperidona, la l-(1'-n-propil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona, de punto de ebullición_{0,01} 80-82°, punto de fusión del clorhidrato, 137-139°.

EJEMPLO 4.

10. Se depositan en un matraz 17,4 g de acetona y 20 g de Amberlite IR 4B. Luego se instilan, agitando y en el curso de 5 horas, 11,3 g de l-metil-4-piperidona y seguidamente se agita la mezcla reaccional durante 19 horas. Se separa por filtración el cambiador de iones, se le lava con metanol, se concentra el filtrado en vacío y se destila el residuo en vacío. La l-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona pasa a 80° bajo presión de 0,005 mm. Véase el ejemplo 1.

EJEMPLO 5.

20. En 23,2 g de acetona y 20 g de Amberlite IRA 400 (Forma OH⁶) en 20 cc de metanol, se instilan, agitando y en el curso de 5 horas, 11,3 g de l-metil-4-piperidina y a continuación se agita la mezcla durante 19 horas todavía. Se separa por filtración el cambiador de iones y se le lava con metanol. El filtrado se concentra en el evaporador giratorio y la l-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona que queda se destila en alto vacío. Punto de ebullición_{0,001} 70-85°; véase el ejemplo 1.



302229

EJEMPLO 6.

5. A 11,3 g de 1-metil-4-piperidona y 5,8 g de acetona se añaden, agitando, 0,10 g de metilato sódico, lo que hace que la mezcla reaccional se caliente hasta 40°. Después de 8 horas de reposo a temperatura ambiente, se disuelve en 80 cc de cloroformo la mezcla reaccional, ahora viscosa, y se extrae la solución con un poco de agua, así como dos veces con solución saturada de cloruro sódico. Luego se seca la solución cloroformica con sulfato sódico, se la concentra y se destila el residuo en alto vacío, lo que da la 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona, de punto de ebullición_{0,05} 80°; véase el ejemplo 1.

EJEMPLO 7.

15. En una solución de 7,2 g de acetona en 50 cc de lejía sódica 2-n se instilan, en el curso de 5 horas, 11,3 g de 1-metil-4-piperidona. Se agita la mezcla 24 horas más, se la extrae luego con cloroformo, se seca la solución cloroformica con sulfato sódico y se la evapora. Con la destilación del residuo se obtiene la 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona, de punto de ebullición_{0,001} 70-85°; véase el ejemplo 1.

EJEMPLO 8.

25. a) En una mezcla de 29,2 g de benzilidenacetona y 20 g de Amberlite IRA 400 (forma OH^o, tratada previamente como en los ejemplos anteriores) en 60 cc de metanol, se instilan a 40-50° y en el curso de 4 horas 11,3 g de 1-metil-4-piperidona y seguidamente se agita la mezcla reaccional a 40-50° durante 15



17 JUL

3 2229

horas todavía, Se separa por filtración el cambiador de iones, se le lava con metanol y se evapora el filtrado en el evaporador giratorio. Con la destilación del residuo en alto vacío pasa la 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-3-benciliden-2-propanona a 0,01 Torr y 131-155°. El citrato, preparado de ma-

5. nera análoga a la de los ejemplos anteriores, funde a 165-167°.

b) De manera análoga se obtiene, a partir de 11,3 g de 1-metil-4-piperidona y 22,4 g de 2-metil-ciclohexanona, la

10. 2-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-6-metil-ciclohexanona, de punto de ebullición_{0,002} 119-127° y punto de fusión 125-126°.

EJEMPLO 9:

En una mezcla de 21,6 g de 2-butanona y 30 g de Amberlite IR 120 (Forma H⁶) en 60 cc de agua, se instilan, a

15. 60°, agitando y en el curso de 3 horas, 11,3 g de 1-metil-4-piperidona. A continuación se agita la mezcla a 60° durante 13 horas. Después de filtrar y de evaporar el filtrado, queda un aceite que en la destilación en alto vacío da la 1-(1'-

20. metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-butanona, de punto de ebullición_{0,005} 80-83°. El citrato preparado a partir de ella funde a 145-146°; véase el ejemplo 2.



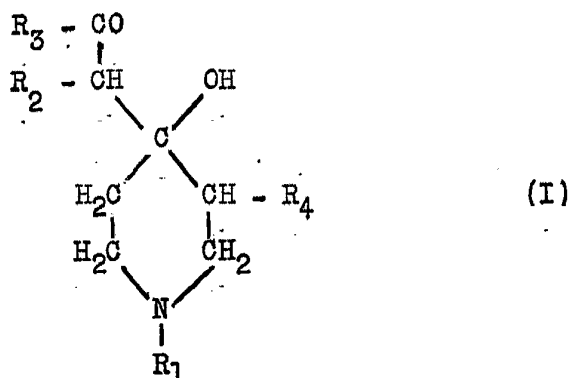
NOTA

302229

Hecha la descripción del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 9052/63 del 19 de Julio de 1963.

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

10.



donde

- 15. R_1 significa hidrógeno, un radical alquílico con 2 a 12 átomos de carbono a lo sumo, un radical alquénílico con 3 a 5 átomos de carbono, el radical ciclopropilmetílico o un radical fenilalquílico con 7 a 9 átomos de carbono.
- 20. R_2 significa hidrógeno o el radical metílico,
 R_3 significa un radical alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo, el radical fenílico, un radical fenilalquílico con 7 a 9 átomos de carbono, el ra-

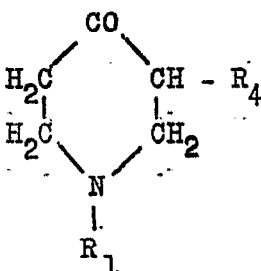


302229

dical estirílico o, junto con R_2 , un radical trimetilénico hasta hexametilénico, eventualmente substituido por metilo, y

R_4 significa hidrógeno o el radical metílico,

5. y de sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado por hacerse reaccionar una 4-piperidina de la fórmula general II



10.

(II)

con una cetona de la fórmula general III



15. donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado expuesto antes, en presencia de una materia básica o ácida presente en forma homogénea o heterogénea, y por convertirse, si se quiere, en una sal con un ácido inorgánico u orgánico el compuesto de la fórmula general I obtenido.

20.

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

302229



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañadas de la documentación que se expresa en el índice.

5.

Madrid, a 17 de Julio de 1964.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAIME ISENA

p. p.