

27 ABR. 1965 308669

P- 28.489
D 43.367 IVd/12p



1965

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

PATENTE D E INVENCION

formulada el 28 de Enero de 1.965, con el núm. 308.669

e n

E S P A Ñ A

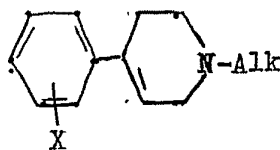
por VEINTE años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORKALS
ROESSLER, entidad alemana, establecida en Weissfrauenstrasse
9, Frankfurt (Main), República Federal Alemana, por:

" PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE FENILTETRAHIDROPIRIDINAS
SUSTITUIDAS O SUS SALES "

El invento presente se refiere a la fabricación de
nuevas feniltetrahidropiridinas sustituidas y sus sales. Las
bases libres corresponden a la fórmula general

5



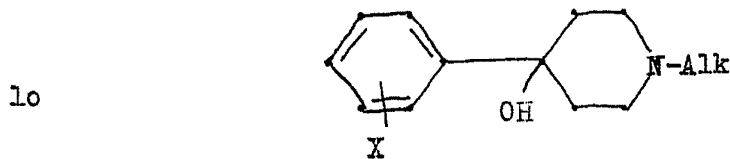
en la que X significa un átomo de halógeno que se encuentra en
la posición 2, 3 ó 4, preferentemente un átomo de cloro, o el
10 radical trifluorometilo, y Alk, un radical alcohilo, en espe -



cial de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente un radical metilo.

Los compuestos poseen cualidades farmacológicas valiosas terapéuticamente y son en especial adecuados para su empleo como productos vermífugos bien tolerados.

Los compuestos arriba citados se producen deshidratando alcoholes terciarios con la fórmula general



en la que X y Alk tienen el significado arriba mencionado, de manera en sí conocida, en presencia de un agente que elimina el agua.

La transformación de las bases libres en las sales tiene lugar por tratamiento con ácidos orgánicos o inorgánicos terapéuticamente aprovechables, tales como hidrácidos halogenados, ácido fosfórico, ácido acético, ácido maléico, ácido fumárico y similares.

En la deshidratación pueden emplearse como agentes que eliminan el agua, por ejemplo, anhídrido de ácido acético, cloruro de acetilo, cloruro de tionilo, ácidos toluenosulfónicos ácido sulfúrico u óxido de aluminio, cloruro cálcico, hidróxidos alcalinos y similares.

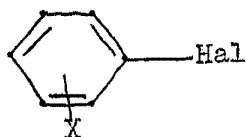
Convenientemente se realiza la reacción a temperatura elevada y se trabaja eventualmente en presencia de un agente disolvente. Como tales son aplicables, por ejemplo, cloroformo, tolueno, ácido acético glacial y similares.

Para la producción de los alcoholes terciarios em-



pleados como materiales de partida puede procederse por ejemplo de tal modo, que en primer lugar a partir de un compuesto de la fórmula general

5



en el que X tiene el significado arriba mencionado y Hal representa un átomo de halógeno, que es más activo que el átomo de halógeno X, se transforma en un compuesto orgánico metálico, por ejemplo en un compuesto de "Grignard" o en el compuesto de litio, y se hace reaccionar éste según métodos en sí conocidos con una N- alcoholopiperidona-4.

15

Ejemplo 1º

63 partes de N-metil-4(m-clorofenil)-piperidol-(4) se disuelven en 630 partes de ácido acético glacial. A continuación se añaden a gotas 63 partes en volumen de ácido sulfúrico. Después se hierve la preparación durante 5 minutos a reflujo, se la refrigera, vierte sobre hielo y trata en medio alcalino con éter. Como residuo de evaporación se obtienen 53 partes de N-metil-4(m-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina..

El clorhidrato, que funde entre 220 y 224°C, se precipita en isopropanol.

El material de partida se obtiene como sigue: m-cloro-bromo-benceno se hace reaccionar con magnesio en éter, de la manera usual, a bromuro de m-clorofenilmagnesio y éste es puesto en reacción añadiendo gota a gota la cantidad equivalente de N-metilpiperidona-(4). Después de la descompo



sición con solución acuosa de cloruro amónico se seca la capa de éter y se destila. A 146 hasta 150°C/1 mm se separa N-metil-4-(m-clorofenil)-piperidol-(4) como un aceite claro.

5

Ejemplo 2º

13 partes de N-metil-4-(m-clorofenil)-piperidol-(4), disueltas en 100 partes de cloroformo, se adicionan con 20 partes de cloruro de tionilo. Después de 4 horas de ebullición a reflujo se concentra y se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 7 partes de clorhidrato de la N-metil-4-(m-clorofenil)1,2,3,6-tetrahidropiridina con el punto de fusión 220 hasta 224°C.

10

Ejemplo 3º

15

15 partes de N-metil-4-(m-trifluorometilfenil)-piperidol-(4) son disueltas en 150 partes de cloroformo. La solución es saturada con gas de ácido clorhídrico, se adiciona con 23 partes de cloruro de tionilo y se hierve durante 4 horas a reflujo. La carga es concentrada hasta sequedad y el residuo es recristalizado en isopropanol.

20

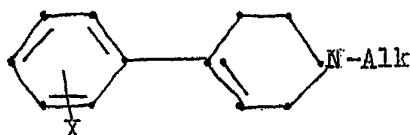
Se obtienen 8 partes de clorhidrato de N-metil-4-(m-trifluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina. El punto de fusión se halla entre 240 y 245°C. El N-metil-4-(m-trifluorofenil)piperidol-(4) empleado como material de partida se obtiene de modo análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 1º, partiendo de m-trifluorometil-bromobenceno y N-metil-piperidona(4).

25

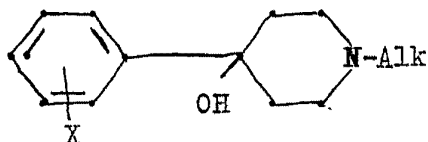


5 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de la presente solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los si-
guientes:

10 1.- Procedimiento para la fabricación de fenilte-
trahidropiridinas sustituidas o sus sales de la fórmula ge-
neral



15 en la que X significa un átomo de halógeno que se halla en
la posición 2, 3 ó 4, preferentemente un átomo de cloro, o
el radical trifluorometilo, y Alk significa un radical al-
coholo, preferentemente un radical metilo, caracterizado
porque se deshidratan alcoholes terciarios de la fórmula ge-
20 neral.



25 en la que X y Alk tienen el significado arriba indicado, de
manera en sí conocida, en presencia de un agente que elimi-
na el agua.

30 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque se trabaja a elevada temperatura y eventual-
mente en presencia de un agente disolvente.



27 ABR 1965

3.- Procedimiento para el tratamiento de la tiasis, que consiste en administrar al animal que padece ésta una cantidad fisiológicamente activa de una composición preparada por el procedimiento de las reivindicaciones 1 y 2.

5

4.- Procedimiento para la fabricación de feniltetrahidropiridinas sustituidas o sus sales.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de seis hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 ABR 1965

Alfonso de Elizaburu
Por Poder