



PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 1948/I. 37/FR/MK.

310920

*Memoria Descriptiva*  
*sobre*

"Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos piperidínicos".

=====

*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos de fórmula I (véase hoja de fórmulas) a sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, y a sus procedimientos de obtención. Como

5. los compuestos de fórmula I llevan en el anillo pi-

310920



1935

- 2 -

peridínico dos átomos de carbono asimétricos, se pueden presentar en forma de dos racematos.

- De acuerdo con la invención, el procedimiento de obtención consiste en que, una amina piperidílica
5. de fórmula II se reacciona con un halogenuro del ácido 3,3-difenil propiónico. De acuerdo con este procedimiento se obtiene un producto intermedio de fórmula III en la cual X es uno de los radicales  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}$ , o  $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}$  o  $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}$ .
10. Según la presente invención se parte de la 1-metil-3-fenil-4-amino-piperidina (II) que ya posee dos átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, se puede presentar en forma de dos racematos distintos. Estos se pueden separar en caso dado, según uno de los
15. métodos usuales, tal como por ejemplo cromatografía, destilación, cristalización fraccionada de sus sales, etc. Los dos racematos de la 1-metil-3-fenil-4-amino-piperidina se pueden seguir elaborando en forma unitaria, con lo que los productos finales de fórmula I se obtienen asimismo como racematos unitarios. Las
20. reacciones se pueden efectuar también con la mezcla de los racematos de ambas 1-metil-3-fenil-4-amino-piperidinas epímeras, donde naturalmente, los productos finales se obtienen asimismo como mezcla que - al igual
25. que las aminas de partida - se pueden separar según uno de los métodos usuales. Según el procedimiento, en el producto intermedio de fórmula III, donde X significa el grupo  $-\text{CONH}-\text{CH}$ ; en caso dado se puede -si se parte de la mezcla de las aminas II- efectuar una separación
30. de ambos racematos en ésta etapa y realizar la reduc-



ción en los productos racémicos intermedios (III, X como arriba mencionado).

5. La 1-metil-3-fenil-4-amino-piperidina se obtiene si la 1-metil-3-fenil-4-oxopiperidina racémica, ya conocida, se transforma en su oxima y éste se reduce según uno de los métodos usuales; como medios de reducción entran en consideración: hidruro de litio aluminio, borohidruro sódico, sodio en alcohol, hidrógeno catalíticamente activado, etc. En la reducción se obtiene generalmente una mezcla de ambos racematos de la 1-metil-3-fenil-4-amino-piperidina; el porcentaje de la composición de la mezcla estereoisómera puede variar según las condiciones de reducción.
- 10.

15. La reacción de la 1-metil-3-fenil-4-amino-piperidina con un halogenuro del ácido 3,3-difenil-propiónico, se efectúa ventajosamente en un disolvente inerte tal como benceno, tolueno, cloroformo, etc., a temperatura ambiente o temperatura ligeramente elevada, en caso dado en presencia de un aceptor de ácido. La reducción de las amidas de ácido obtenidas (fórmula III, X =  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}$ ) se puede efectuar por ejemplo con hidruro de litio aluminio o con diborano en tetrahidrofurano anhidro.
- 20.

25. Los compuestos de fórmula I se desconocían hasta ahora. A temperatura ambiente, son materias sólidas cristalizadas o aceitosas que con ácidos inorgánicos y orgánicos forman sales estables, en la mayoría de los casos bien cristalizadas. Ejemplos de éstas sales son el hidrocloruro, el hidrobromuro, el sulfato, el metanosulfonato, el p-toluenosulfonato, el maleinato, el
- 30.



fumarato, el malato, el tartrato, el benzoato, el hexahidrobenzoato, etc.

- Los compuestos de fórmula I se destacan por sus interesantes efectos farmacodinámicos sobre el corazón y la circulación. Poseen especialmente un destacado efecto dilatador de los vasos coronarios, que se puede demostrar en el corazón aislado bajo riego. Además tienen propiedades anélgésico locales. En comparación con su eficacia, la toxicidad de los compuestos es relativamente reducida. Se pueden emplear en la terapia, ante todo para el tratamiento continuo de la angina pectoris y de molestias asténico cardíacas.
- 5.
- 10.

- Para la terapia de insuficiencias coronarias se proponen distintos compuestos, entre ellos un preparado cuya constitución muestra cierto parecido con los elementos de la estructura de los productos del presente procedimiento. En comparación con éstos se destaca el compuesto del ejemplo I con igual caudal del flujo coronario - por una dilatación de los vasos coronarios periféricos más débil, es decir, por una especificación más elevada del efecto coronario. Tienen la ulterior ventaja de no mostrar tendencia hacia un efecto inótropo negativo - es decir, reductor de la fuerza muscular cardíaca - y restringe ligeramente los  $\beta$ -receptores del sistema adrenérgico. De esta manera se puede reducir algo en los enfermos de la coronaria, el indeseado tono simpático, sin que se presente la insuficiencia cardíaca observada ocasionalmente después de bloqueadores eficaces de los  $\beta$ -receptores. Finalmente, el margen entre la dosis de mantenimiento eficaz peroral
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

y la cronicamente compatible pero sin embargo ya claramente tóxica (margen terapéutico), es en el nuevo compuesto múltiples veces mayor. Teniendo en consideración el parecido ya mencionado de ciertos elementos de la estructura no eran de esperar tales diferencias cualitativas.

5.

Ejemplo 1:      4- $\int$ N-(3,3-difenil propil)-amino $\int$ -  
1-metil-3-fenil-piperidina/isómero A

10.      En un matraz de sulfuración se disuelven 40,3 g de 1-metil-3-fenil-4-amino-piperidina (mezcla de isómeros, por ejemplo 76 - 83°/0,07 mm Hg) en 130 ml de cloruro metilénico. Se enfría con agua de hielo y en el plazo de 2 1/2 horas se gotea una solución de 51,3 g de cloruro del ácido 3,3-difenil-propiónico en 150 ml de cloruro metilénico a 5°. La solución de reacción clara, teñida de amarillo, se agita a continuación a temperatura ambiente durante 18 horas y después se calienta durante 1 hora al reflujo hasta hervir. Se evapora el cloruro metilénico,
- 15.
20.      el residuo se disuelve en 200 ml de agua, la solución se mezcla con un exceso de solución de carbonato potásico saturada y el aceite precipitado se recibe en cloruro metilénico. Se lava la solución cloruro metilénica una vez con agua, a continuación se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente; se obtiene así un aceite viscoso amarillo. Este se comatografía, para su separación en los dos componentes epímeros, en 2,7 kg de óxido de aluminio neutro, eluyéndose el isómero A' de la 4- $\int$ N-(3,3-difenil-propionil)-amino $\int$ -1-metil-3-fenil-piperidina con mezclas de ben-
- 25.
- 30.

ceno/éter de petróleo/éter, el isómero B' con mezclas de cloruro metilénico/etanol. La fracción intermedia, eluida con éter puro, contiene una mezcla de ambos isómeros.

5. P.f. del isómero A': 127-129°, después de recristalizar en éter.

P.f. del isómero B': 166-168°, después de recristalizar en benceno/éter de petróleo.

10. 21,0 g de 4- $\int$ N-(3,3-difenil-propionil)-amino $\int$ -1-metil-3-fenil-piperidina del p.f. 127-129° (así llamado isómero A') se hierven al reflujo hasta hervir durante 16 horas con 4,0 g de hidruro de litio aluminio en 1300 ml de éter absoluto. Se enfría y se mezcla con éster etílico del ácido acético hasta que se haya consumido el medio de reducción en exceso.

15.

Después se agrega solución saturada de sulfato sódico hasta que el precipitado obtenido se encuentre en una forma granulada, filtrable, Se filtra de el precipitado y el filtrado se seca sobre sulfato sódico.

20. Después de evaporar el disolvente representa el producto de reducción obtenido un aceite viscoso amarillo; éste se recibe en poco etanol y la solución se mezcla con 52,6 ml de solución etanólica 2-n de ácido clorhídrico hasta la reacción ligeramente ácida al rojo congo. Se presenta una cristalización espontánea que se completa mediante adición de un poco de éter. Después de dejar reposar en la nevera se filtra el dihidrocloreuro de la 4- $\int$ N-(3,3-difenil-propil)-amino $\int$ -1-metil-3-fenil-piperidina; p.f. 287-289° (descomp.)

25.

30. Para transformarle en la base libre se disuel-



- ven 3 g del dihidrocloruro en 5 ml de agua, se mezcla con 10 ml de solución saturada de carbonato potásico y el aceite precipitado se extrae varias veces con éter. Los extractos etéricos reunidos se lavan con solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y entonces se evapora el disolvente. El residuo aceitoso se destila en alto vacío; por ejemplo  $195^{\circ}/0,1$  mm Hg (temperatura medida en el baño de aire). El aceite viscoso obtenido tampoco cristaliza después de reposar durante largo tiempo.
- 5.
- 10.

Los productos de partida se pueden obtener de la siguiente manera:

a) 1-metil-3-fenil-4-oximino-piperidina

- En un matraz de sulfitación se gotea a una solución de 20,0 g de 1-metil-3-fenil-4-oxo-piperidina rac. en 25 ml de metanol, agitando, una solución de 8,8 g de hidrocloreuro de amina hidroxílica en 25 ml de metanol a una temperatura de  $15^{\circ}$ . Después se agita durante 18 horas a temperatura ambiente, se calienta durante breve tiempo hasta hervir, se enfría y se filtra. Se obtienen 20,2 g de hidrocloreuro de la 1-metil-3-fenil-4-oximino-piperidina; después de recrystalizar en metanol funde el compuesto a  $232^{\circ}$  bajo descomposición. Para transformarlo en la base libre se disuelve el residuo de filtración en bruto, el hidrocloreuro de la 1-metil-3-fenil-4-oximino-piperidina, en poca agua, se mezcla la solución con solución saturada de carbonato potásico y se filtra el producto, que al principio se separa como aceite, pero que pronto cristaliza totalmente en forma dura. Después de recrystalizar en meta-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



nol/etanol funde la 1-metil-3-fenil-4-oximino-piperidina a 156-157°.

b) 1-metil-3-fenil-4-amino-piperidina.

5. 13,1 g de 1-metil-3-fenil-4-oximino-piperidina se disuelven en 180 ml de metanol y se hidrogenan con níquel-Raney como catalizador, bajo agitación; la hidrogenación se efectúa a 55°/5 atm. Después de 30 minutos asciende la recepción de hidrógeno a 3050 ml, lo que corresponde al 95% de la teoría y entonces se para.
10. Después de enfriar se filtra del catalizador el filtrado, se evapora y el residuo se destila en alto vacío bajo atmósfera de nitrógeno con lo que se obtiene una mezcla de isómeros de la 1-metil-3-fenil-4-amino-piperidina con el p.e. 76-83°/0,07 mm. Hg. como aceite incoloro fácilmente móvil.
- 15.

Ejemplo 2: 4-N-(3,3-difenil-propil)-amino-1-metil-3-fenil-piperidina/isómero B.

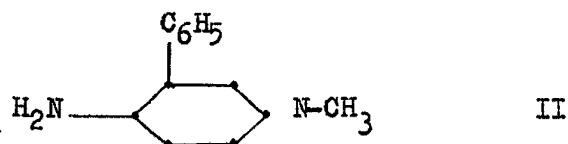
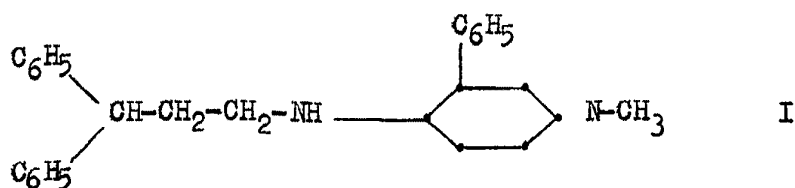
20. 5,4 g de 4-N-(3,3-difenil propionil)-amino-1-metil-3-fenil-piperidina del p.f. 166-168° (así llamado isómero B') se calientan en 400 ml de tetrahidrofurano abs. con 2,5 g hidruro de litio-aluminio durante 24 horas al reflujo hasta hervir. Se enfría y se mezcla con éster etílico del ácido acético, hasta que el medio de reducción en exceso se haya consumido.
25. Después se agrega solución saturada de sulfato sódico hasta que el precipitado obtenido tenga una forma granulosa y filtrante. Se filtra de el precipitado y el filtrado se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente, el producto de reducción obtenido es un aceite amarillo viscoso; éste se recibe
- 30.

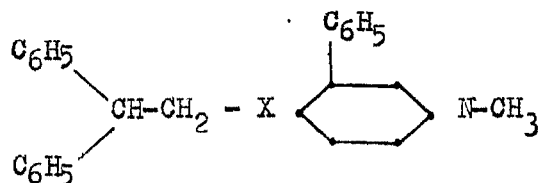


5. en un poco de etanol y la solución se calienta hasta hervir con 3,3 g de ácido maleico. Se obtiene entonces un precipitado incoloro, que, después de dejar reposar en el refrigerador, se filtra. Después de recristalizar en metanol se obtienen cristales incoloros p.f. 205° (formación de burbujas); 1 molécula de base liga 2 moléculas de ácido maleico.

10. El maleinato se transforma en la base libre disolviendo 5,0 g de la sal en 15 ml de agua y mezclando con 20 ml de solución saturada de carbonato potásico.

15. El aceite precipitado se extrae varias veces con éter, los extractos etéricos reunidos se lavan con solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora. El residuo forma un aceite amarillo viscoso que cristaliza al reposar. Después de recristalizar en acetona funde la base a 97-98°.



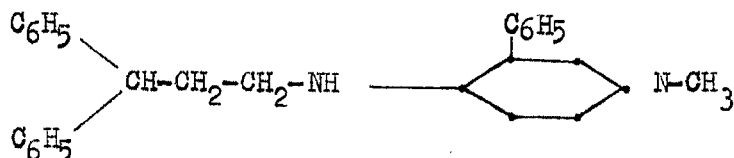


I.I.I.

NOTA

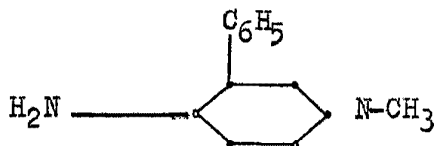
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha 26 de marzo de 1964, bajo el número 3992/64, acogiéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS PIPERIDINICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- "Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos piperidínicos" de fórmula I,





y de sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar amina piperidílica de fórmula II



5. con un halogenuro del ácido 3,3-difenil-propiónico, y el producto de reacción, en caso dado después de separación en sus dos racematos, se reduce.

2ª.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque como medios de reducción entran en consideración: hidruro de litio aluminio, borohidruro sódico e hidrógeno activo.

10. 3ª.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa ventajosamente en un disolvente inerte tal como benceno, tolueno ó cloroformo.

15. 4ª.- "Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos piperidínicos", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid

24 MAR. 1965

SANDOZ S.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET