



315256

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 1,2,3,6-TETRAHIDRO-PIRIDINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

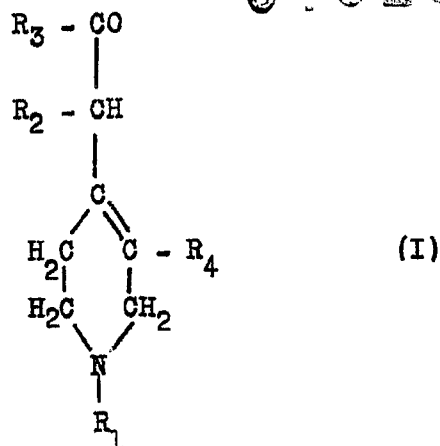
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 1,2,3,6-tetrahidropiridina con propiedades valiosas farmacológicamente.

5. Se ha hallado sorprendentemente, que los derivados de 1,2,3,6-tetrahidropiridina que corresponden a la fórmula general I,



315256

5.



en la que

10.

$R_1$  significa hidrógeno, un radical alquilo con 8 átomos de carbono a lo sumo, un radical alquenilo con 3-5 átomos de carbono o un radical fenilalquilo con 7-9 átomos de carbono,

$R_2$  significa hidrógeno o el radical metilo,

15.

$R_3$  significa un radical alquilo con 4 átomos de carbono a lo sumo, el radical fenilo, un radical fenilalquilo con 7-9 átomos de carbono, el radical estirilo o junto con  $R_2$  un radical trimetileno a hexametileno eventualmente sus-

20.

tituido por metilo y

$R_4$  significa hidrógeno o el radical metilo,

y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial una actividad analgésica característica en aplicación oral, así

25.

como parentérica y fuerte actividad antitusígena. En contra-



posición a otros analgésicos no poseen propiedades parasin-  
paticolíticas, ya que más bien actúan para simpaticomimeti-  
camente. Al mismo tiempo son relativamente poco tóxicas y  
por ello son adecuadas, por ejemplo para calmar y suprimir  
5. dolores de diferentes orígenes y también la tos irritativa.  
En los compuestos de la fórmula general I y las correspon-  
dientes materias de partida citadas  $R_1$  está representado  
por ejemplo por hidrógeno, radicales alquilo como el radi-  
cal metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-  
10. butilo, butilo secundario, n-amilo, isoamilo, n-hexilo o  
n-octilo, por radicales alqueno, como el radical alilo,  
crotilo o gamma, gamma-dimetilalquilo, por radicales fenil-  
alquilo, como el radical bencilo, beta-fenil-etilo, o  
gamma-fenil-propilo.  $R_3$  es por sí solo por ejemplo el ra-  
15. dical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobu-  
tulo, butilo secundario, butilo terciario, fenilo, bencilo,  
alfa-metil-bencilo, alfa-fenil-etilo, beta-fenil-etilo o es-  
tirilo (radical beta-fenil-vinilo).

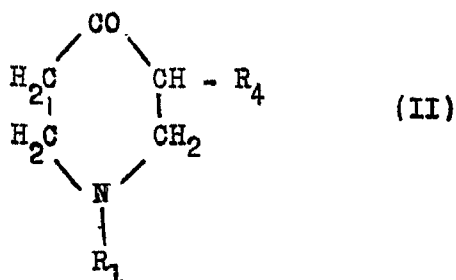
$R_3$  forma además junto con  $R_2$ , por ejemplo el radi-  
20. cal trimetileno, tetrametileno, 1-metil-tetrametileno,  
pentametileno o hexametileno.

Los compuestos de la fórmula general III se pueden  
preparar, como se ha hallado, en una forma sorprendentemen-  
te sencilla al hacer reaccionar a elevada temperatura en  
25. presencia de una materia básica o ácida, presente, en fase



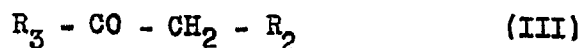
homogénea o heterogénea, una 4-piperidona de la fórmula general II,

5.



10.

con una cetona de la fórmula general III



en donde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I.

15.

Como agentes de condensación básicos, pueden entrar en consideración por una parte bases inorgánicas como hidróxido sódico y bases orgánicas como piperidina, piperacina y en medio acuoso o en ausencia de disolventes asimismo alcoholatos alcalinometálicos, y por otra parte intercambiadores de iones, de preferencia aquellos con grupos de amonio

20.

cuaternario, como por ejemplo Amberlite IRA 400 ( $\text{OH}^\ominus$ ), pero también los debilmente básicos, como Amberlite IR 4B, que pueden utilizarse en forma adicional o eventualmente también en procedimiento continuo. Como medio reaccional puede

315256



utilizarse según la solubilidad de las materias de partida, por ejemplo agua, un alcohol conteniendo agua y a continuación también un alcohol inferior exento de agua u otro disolvente polar.

5. Como ejemplos de agentes de condensación ácidos, son de citar las sales de amonio como por ejemplo el acetato amónico, solo o en combinación con ácido acético glacial y eventualmente un disolvente inerte, como por ejemplo benceno, así como intercambiadores de iones ácidos, como por ejemplo Amberlite IR 120 (forma H<sup>+</sup>), en agua o en un alcohol inferior conteniendo agua como medio reaccional.

15. Las condensaciones se efectúan de preferencia a temperatura de ebullición del medio de reacción empleado, es decir la zona de temperatura ventajosa se halla entre unos 80 y 120°. A temperaturas inferiores de 60° y por debajo se obtienen como productos reaccionales en general los compuestos hidroxílicos correspondientes, que en lugar de un doble enlace cíclico contienen en posición 4 un grupo hidroxílico y un átomo de hidrógeno adicional en posición 3 del núcleo de piridina. De acuerdo con la naturaleza, el inicio del desdoblamiento de agua no es solamente dependiente de la temperatura reaccional sino también del tipo de las materias de partida, del agente de condensación y del disolvente, así como de la concentración y de la duración de la reacción, de forma que el límite de temperatura
- 20.
- 25.

315256



inferior citado de 80° para la formación de compuestos insaturados de la fórmula general I, lo mismo que el límite citado por encima de 60° para la formación de compuestos hidroxil correspondientes, únicamente son de estimar como normas.

5.

Sorprendentemente y para realizar el procedimiento previamente citado es decisiva la determinación de que en mezclas de cetonas de las fórmulas generales II y III que contienen ambas, no solamente grupos carbonilo aptos para reacción, sino también grupos metileno, se propone bajo las condiciones diferentes de la condensación

10.

aldólica las mismas condiciones de los componentes reaccionales frente a una determinada mezcla de condensación, de forma que los compuestos de la fórmula general I se producen como productos principales, mientras que en condiciones aldólicas con 2 componentes de reacción diferentes son de prever en general solamente productos de reacción uniformes, cuando se condensa un aldehído con una cetona o con otro aldehído de tipo diferente.

15.

20.

En los materiales de partida de la fórmula general II se trata de la 4-piperidona y 3-metil-4-piperidona eventualmente sustituida según la definición en la posición 1.

Los compuestos de esta fórmula general ya son conocidos y además preparables en forma análoga. Las cetonas adecuadas de la fórmula general III son por ejemplo metil-alquil-cetonas con grupos alquilo de cadena rectilínea o ramificada, como por ejemplo acetona, butanona, metil-n-propil-ceto-

25.



315256

- na, metil-isopropil-cetona, metil-n-butil-cetona, metil-isobutil-cetona, metil-butil secundario-cetona y pinacolina en cuya utilización se originan compuestos con un átomo de hidrógeno  $R_2$ ; además la dietilcetona, y etil-alquilo secundario-cetonas como etil-isopropil-cetona, que forman
5. compuestos de la fórmula general I con un grupo metilo como  $R_2$ , y además cicloalcanonas como ciclopentanona, ciclohexanona, 2-metil-ciclohexanona, cicloheptanona y ciclooctanona, así como cetonas aromático-alifáticas y aralifático-alifáticas, como acetofenona, propiofenona, bencil-metil-cetona, (alfa-fenil-etil)-metil-cetona, (beta-fenil-etil)-metil-cetona, (gamma-fenil-propil)-metil-cetona y benzalacetona.
- 10.

- Como ácidos inorgánicos y orgánicos, que pueden entrar en consideración para formación de sal con las bases de acuerdo con la invención para la preparación de materias cristalinas de actividad analgésica y antitusígena, y en parte también para la purificación de las bases, son de citar por ejemplo: el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácidonetandisulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético
15. 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.
- 20.
- 25.

Los ejemplos siguientes aclaran la realización del



315256

procedimiento de acuerdo con la invención sin embargo no representan sus únicas formas de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

E J E M P L O 1

5. 11,3 g (0,1 mol) de 1-metil-4-piperidona se hierven durante 15 horas en el separador de agua con 21,6 g (0,3 moles) de 2-butanona, 4 g de acetato amónico y 5,2 g de ácido acético glacial en 60 cc de benceno absoluto. Luego se evapora el benceno, el residuo se sitúa alcalino y
10. se extrae con cloroformo. La solución de cloroformo se seca y se evapora. Mediante destilación al alto vacío, se obtiene la 1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-butanona como aceite de punto de ebullición<sub>0,01</sub> 65-75°.
15. El destilado anterior se disuelve en acetona y se trata bajo agitación paulatinamente con tanta solución saturada de ácido cítrico en acetona, que la solución reacciona ácido (pH 4). El citrato precipitado de la 1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-butanona se filtra y recristaliza en metanol/acetona. Punto de fusión
20. 135-136°.



315256

EJEMPLO 2

Análogamente al ejemplo 1 se obtienen bajo utilización de las materias de partida correspondientes, por ejemplo los compuestos siguientes:

5. la 1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-propanona, punto de ebullición<sub>0,01</sub> 65 - 68°, citrato, punto de fusión 153 - 154°.  
la 1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-pentanona, punto de ebullición<sub>0,01</sub> 60 - 67, citrato, punto de fusión 134-136°.
10. la 1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-3-metil-2-butanona, citrato, punto de fusión 122 - 123°;  
la 1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-hexanona, citrato, punto de fusión 117 - 119°;
15. la 1-(1',3'-dimetil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-propanona, citrato punto de fusión 120°;  
la 2-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-ciclohexanona, citrato, punto de fusión 126-129°;  
la 2-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-6-metil-ciclohexanona, punto de fusión 95 - 96°;
20. la 1-(1'-n-propil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-propanona, clorhidrato, punto de fusión 148 - 149°;  
la 1-(1'-n-hexil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-propanona;
25. la 1-(1'-bencil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-propanona, clorhidrato, punto de fusión 184-186°;



315256

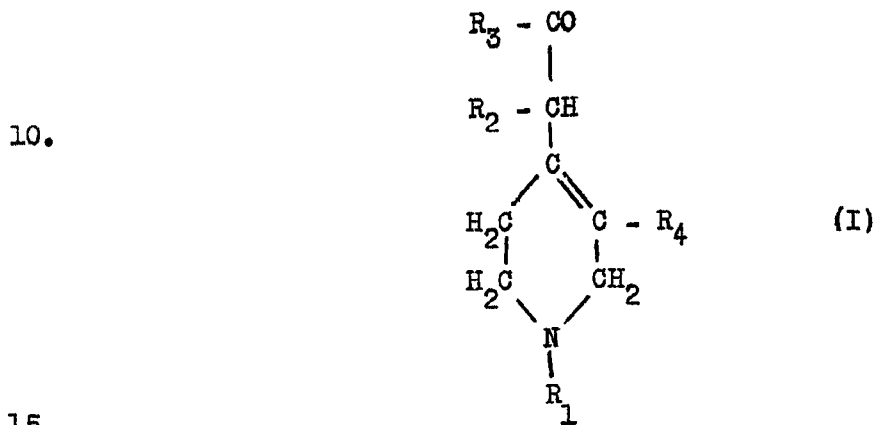
- la 1-[1'-(beta-feniletíl)-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil]-  
2-propanona, clorhidrato, punto de fusión 177-179°;
- la 1-(1'-alil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-propa-  
nona, punto de ebullición <sup>0,01</sup> 74 - 80°, citrato, punto de  
5. fusión 75 - 78°;
- la alfa-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-aceto-  
fenona, citrato, punto de fusión 143-145°;
- la 1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-3-fenil-  
2-propanona;
10. la 1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-3-benci-  
liden-2-propanona;
- la 3-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-buta-  
nona, citrato, punto de fusión 104-105°, y
- la 2-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-3-penta-  
15. nona, citrato, punto de fusión 101-102°.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 9201/64 del 13 de Julio de 1964.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, que corresponden a la fórmula general I,



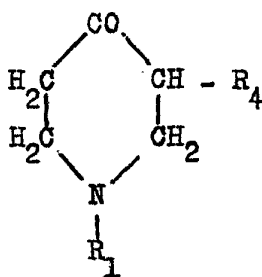
en la que

$R_1$  significa hidrógeno, un radical alquilo con 8



315256

- átomos de carbono a lo sumo, un radical alqueno con 3 - 5 átomos de carbono, o un radical fenilalquilo con 7 - 9 átomos de carbono,
5.  $R_2$  significa hidrógeno o el radical metilo,  
 $R_3$  significa un radical alquilo con 4 átomos de carbono, a lo sumo, el radical fenilo, un radical fenilalquilo con 7 - 9 átomos de carbono, el radical estirilo, o junto con  $R_2$  un radical trimetileno a hexametileno eventualmente sustituido por metilo, y
10.  $R_4$  significa hidrógeno o el radical metilo,  
y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar a elevada temperatura en presencia de una materia básica o ácida presente, en fase homogénea o heterogénea, una 4-piperidona de la fórmula general
15. II



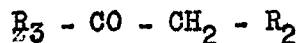
(II)

20.

con una cetona de la fórmula general III



315256



(III)

en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen la significación arriba citada

y en caso deseado el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma con un ácido inorgánico u orgánico, en

5. una sal.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 1,2,3,6-tetrahidro-piridina.

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

Madrid, a 12 JUL 1957

p. a.

JAI ME ISERN

P. D.

*[Handwritten signature]*