

CASE 2116

321800



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

= . =

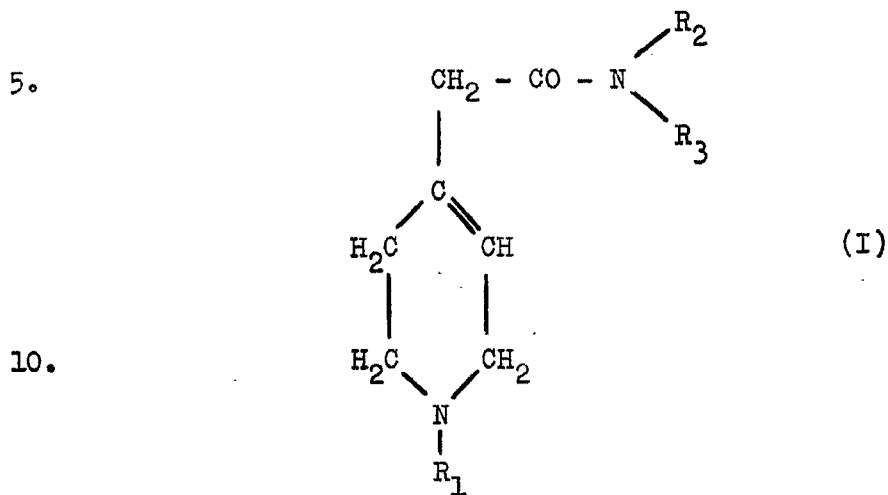
MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5. Se ha hallado, sorprendentemente, que los derivados de la 1,2,3,6-tetrahidro-piridina que corresponden a la



fórmula general I



15.

en la que

- 20.
- R_1 significa un radical alquílico o alquénílico con 4 átomos de carbono a lo sumo o un radical fenilalquílico con 10 átomos de carbono a lo sumo,
- R_2 significa hidrógeno, un radical alquílico con 6 átomos de carbono a lo sumo o un radical fenílico, y
- 25.
- R_3 significa hidrógeno o un radical alquílico con 3 átomos de carbono a lo sumo,
- y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, poseen pro-



321800

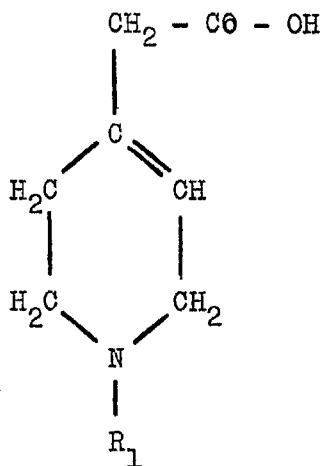
- propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad analgésica, desde media hasta fuerte, en aplicación oral y parentérica, así como actividad antitusígena. En contraposición a los otros analgésicos conocidos, no tienen propiedades parasimpaticolíticas, sino que más bien actúan parasimpaticomiméticamente. Son igualmente de manera sorprendente poco tóxicas y por ello resultan adecuadas para mitigar y suprimir dolores de orígenes diferentes, así como también la tos irritativa.
- 5.
10. En los compuestos de la fórmula general I y en los materiales de partida correspondientes que se indican más adelante, R_1 está materializado por ejemplo mediante radicales alquílicos, como el radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico
15. secundario; mediante radicales alquénlicos, como el radical alílico, cortílico o metalílico; o mediante un radical fenilalquílico, como el radical bencílico, p-metilbencílico, 2-fenil-etílico, 3-fenil-propílico o 4-fenil-butílico.
20. El símbolo R_2 es, por ejemplo, hidrógeno, el radical metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario, tercibutílico, pentílico, isopentílico o hexílico; o el radical fenílico.
- El símbolo R_3 es hidrógeno o el radical metílico, etílico, propílico, o isopropílico.
25. Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de sus sales con ácidos inorgánicos



321800

y orgánicos, se hace reaccionar un ácido de la fórmula general
II

5.



(II)

10.

15.

en la que R_1 tiene la significación
antes indicada,

o un derivado funcional apto para reacción de uno de tales
ácidos, con una amina de la fórmula general III,

20.



25.

en la que R_2 y R_3 tienen la significación
antes indicada,

321800



o con uno de sus derivados funcionales aptos para reacción, y, si se desea, el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

- En la realización del procedimiento anterior, se
5. hace reaccionar, por ejemplo, un ácido de la fórmula general II con una amina de la fórmula general III en presencia de una carbodiimida, como por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida, en un disolvente inerte, como por ejemplo tetrahidrofurano. Además, se deja reaccionar los ácidos de la fórmula general
 10. II con aminas de la fórmula general III, para llegar a sales amónicas, que al calentar con agentes desdobladores de agua, como por ejemplo el anhídrido fosfórico en disolventes orgánicos inertes, como por ejemplo el benceno o el toluol, se transforman en amidas de la fórmula general I.
 15. Los radicales alquílicos inferiores, como por ejemplo el éster metílico o el éster etílico, de los ácidos de la fórmula general II, producen, al calentar con aminas de la fórmula general III, las amidas substituídas correspondientes de la fórmula general I. Como otros derivados
 20. funcionales aptos para reacción de los ácidos de la fórmula general II son apropiados los haluros, como tales o como hidroháluros, y además los anhídridos, especialmente los anhídridos mixtos con ésteres de ácido carbónico. Estos derivados funcionales se hacen reaccionar con una amina de
 25. la fórmula general III, de preferencia en presencia de un

321800



- agente ligador de ácido, por ejemplo una base orgánica terciaria fuerte, como la trietilamina, la piridina o la s-colidina, que puede utilizarse en exceso también como medio reaccional, o en presencia de un exceso de los componentes reaccionales de la fórmula general III en presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo el benceno, el tetrahidrofurano o la dimetilformamida. Como modificación de la reacción de los haluros de ácido con aminas de la fórmula general III, en presencia de
- 5.
10. agentes ligadores de ácido, se cita la reacción de los haluros de ácido con bases orgánicas terciarias apropiadas, en especial la trietilamina, en un disolvente orgánico inerte, filtración del clorhidrato formado y reacción de la cetena o bien el dímero de la cetena existente en la solución con
15. la amina deseada de la fórmula general III

Los ésteres aptos para reacción de los ácidos de la fórmula general II son, por ejemplo, el éster p-nitro-fenílico y el éster cianometílico, que se hacen reaccionar con aminas de la fórmula general III en un disolvente orgánico inerte, y en caso necesario bajo calentamiento. En

20. condiciones iguales se hacen reaccionar las 1-imidazolidas de los citados ácidos con aminas de la fórmula general III.

Como derivados funcionales aptos para reacción de las aminas de la fórmula general III, que pueden hacerse

25. reaccionar directamente con ácidos de la fórmula general II, se citan los isocianatos e isotiocianatos derivados de aminas

321800

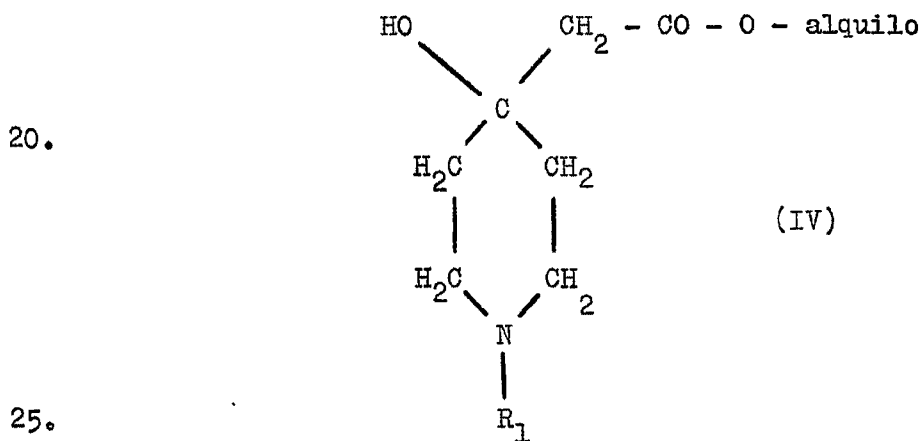


- de la fórmula general III con un átomo de hidrógeno como R_3 . Estos se calientan con los ácidos de la fórmula general II hasta que se libera la dosis equimolar de anhídrido carbónico o bien el oxisulfuro de carbono. Las reacciones de isocianatos e isotiocianatos pueden realizarse en presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte, de punto o zona de ebullición bastante elevado. En lugar de los isocianatos pueden asimismo substituirse los mismos en una fase previa, es decir hacer reaccionar en especial las acidas de ácidos
5. carboxílicos de la fórmula R_2 -COOH con ácidos de la fórmula general II, bajo calentamiento, en disolventes orgánicos inertes apropiados. Además, se hace reaccionar, por ejemplo, derivados N-clorocarbonílicos de aminas de la fórmula general III, en especial de aquellas con radicales R_2 y R_3
10. diferentes de hidrógeno, con sales, por ejemplo sales alcalinas, de ácidos de la fórmula general II en presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte, y la mezcla reaccional se calienta hasta que se libera la dosis equimolar de anhídrido carbónico de los anhídridos primarios formados de
15. ácido carboxílico y ácido carbámico. En especial, de las aminas de la fórmula general III, con radicales R_2 y R_3 diferentes de hidrógeno, se derivan las monoalquilesteramidas de ácido sulfuroso y las fenilenesteramidas de ácido fosfórico, que en la reacción con ácidos de la fórmula general II
20. en disolventes orgánicos, como por ejemplo la piridina, el dioxano y la dimetilformamida, o bien benceno, dan las amidas deseadas de la fórmula general I.
- 25.

321800



- Los ácidos particulares de la fórmula general II son conocidos y además preparables de manera análoga, en especial mediante condensación de las 4-piperidonas correspondientes substituidas de la definición de R_1 , con ésteres
- 5. alquílicos de ácido cianacético según Knoevenagel, por ejemplo mediante cocción en presencia de acetato amónico y ácido acético en benceno, e hidrólisis del éster alquílico de ácido 4-piperiliden-cianacético N-substituido bajo descarboxilación y desdoblamiento de agua simultáneos, por ejemplo mediante
 - 10. cocción con ácido clorhídrico concentrado. Una ulterior posibilidad de preparación para los ácidos de la fórmula general II, consiste en la condensación de 4-piperidonas 1-substituidas con ésteres alquílicos de ácido alfa-bromo-acético mediante zinc, según Reformatzky, para llegar a los
 - 15. hidroxieésteres de la fórmula general IV,



321800



- en la que R_1 tiene la significación
arriba indicada, y el radical alquílico es
de preferencia un radical etílico o metílico,
desdoblando a continuación el agua e hidrólisis, a menos que
5. los ésteres alquílicos inferiores obtenidos de los ácidos de
la fórmula general II puedan reaccionar directamente con
aminas de la fórmula general III.

- Como sales pueden entrar en consideración, por
ejemplo, las sales con el ácido clorhídrico, el ácido bromhi-
10. drico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido
metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxi-
etansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido
tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido
salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y
15. el ácido embónico, como materias activas en lugar de las
bases libres.

- El ejemplo que sigue especifica más detalladamente
la realización del procedimiento de preparación según la
invención; sin embargo, no representa la única forma de
20. realización del mismo. Las temperaturas están indicadas en
grados centígrados.

EJEMPLO

- 17 g de ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-
25. -piridinacético (preparado según S.M. Mac Elvain y R.E.
Lyle, J. Am. Soc. 72, 384-389 (1950)), se tratan en un

321800



balón de fondo redondo con 40 cc de cloruro de tionilo, con lo que se desarrolla inmediatamente ácido clorhídrico. Una vez interrumpida la reacción, la mezcla se calienta todavía durante 10 minutos a 30° y luego, en el evaporador de rotación, se concentra a 25-30°.

El cloruro bruto que permanece del ácido antes citado es enfriado, a -60°, en 150 cc de cloroformo y se trata con 25 cc de etilamina, con lo que la temperatura se eleva a 50°. Después de 15 minutos de agitación, sin adición de calor, se evapora la mezcla reaccional en vacío, se trata el residuo con hielo, se alcaliniza con lejía de sosa y se agota con cloroformo. La solución clorofórmica se seca y concentra. La etilamida del ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinacético que permanece hierve a 120°/0,005 Torr y se deja cristalizar en éter; punto de fusión 72-75°. Para la elaboración del citrato se disuelve la base en un poco de acetona, se trata gradualmente la dosis calculada de una solución cítrica acetónica y el citrato precipitado se filtra; punto de fusión, 139-140°.

De manera análoga se preparan:

la metilamida del ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinacético; punto de ebullición, 120°/0,01 Torr; punto de fusión, 67-68°; punto de fusión del citrato, 141-142°;

la propilamida del ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piri-

321800



dinacético; punto de ebullición, 120-125°/0,01 Torr; punto de fusión, 55-58°; punto de fusión del citrato, 90-92°;

la dimetilamida del ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-
5. -piridinacético; punto de ebullición, 105-110°/0,02 Torr;
punto de fusión del citrato, 117-118°; maleato, 117°;

la dietilamida del ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-
-piridinacético; punto de ebullición, 105-110°/0,01 Torr;
10. punto de fusión del citrato, 94-96°.

= . =



321800

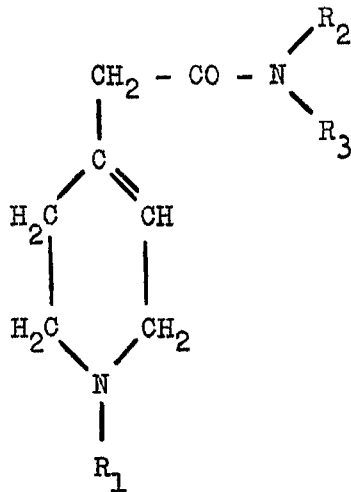
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza Nº 603/65 del 15 de enero de 1.965.

5.

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

10.



15.

(I)

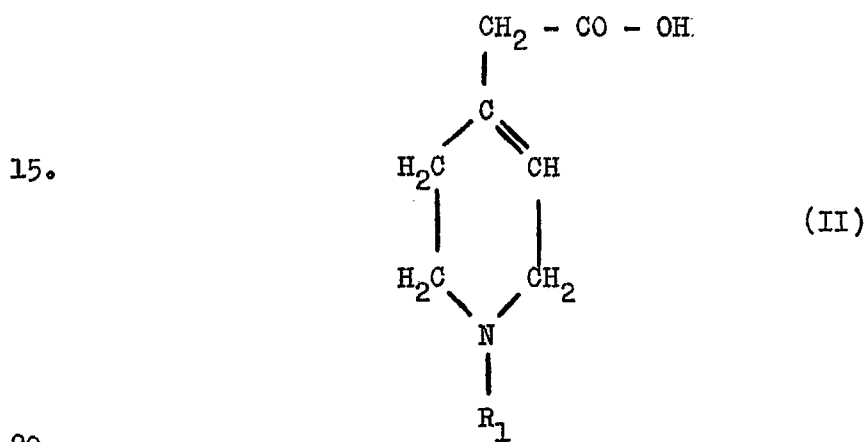
20.

en la que

R_1 significa un radical alquílico o alquénfílico con 4 átomos de carbono a lo sumo, o un radical

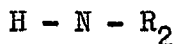


- fenilalquílico con 10 átomos de carbono a lo sumo,
5. R_2 significa hidrógeno, un radical alquílico con 6 átomos de carbono a lo sumo o un radical fenílico, y
- R_3 significa hidrógeno o un radical alquílico con 3 átomos de carbono a lo sumo,
10. y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque un ácido de la fórmula general II,



- en la que R_1 tiene la misma significación antes indicada,
- o un derivado funcional apto para reacción de uno de tales
25. ácidos, se hace reaccionar con una amida de la fórmula general III

321800



'

R_3

(III)

5. en la que R_2 y R_3 tienen la misma significación antes indicada,
- o con uno de sus derivados funcionales aptos para reacción o, si se desea, transformar el compuesto obtenido de la fórmula general I en una sal con un ácido inorgánico u
10. orgánico.

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

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 14 de enero de 1.966.

p. a.

JAIME ISERN