

CAS E 2116<sup>+</sup>B

321802



P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA 1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

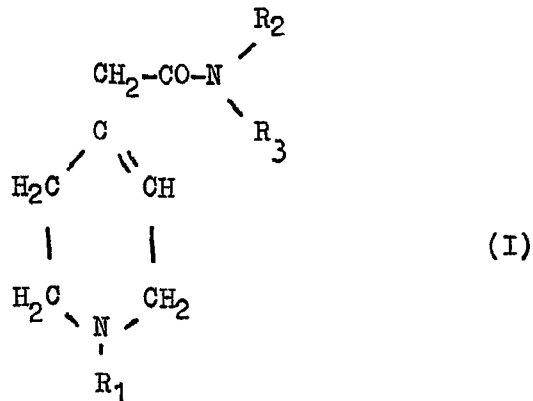
- . -

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

321802



5. en la que

$\text{R}_1$  significa un radical alquílico o alkenílico con 4 átomos de carbono a lo sumo, o un radical fenilalquílico con 10 átomos de carbono a lo sumo,

10.  $\text{R}_2$  significa hidrógeno, un radical alquílico con 6 átomos de carbono a lo sumo o un radical fenílico, y

$\text{R}_3$  significa hidrógeno o un radical alquílico con 3 átomos de carbono a lo sumo,

15. y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad analgésica, desde mediana 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 parasim-



321802

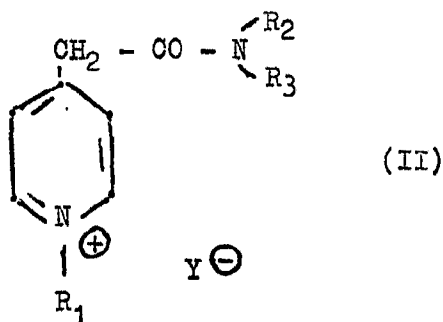
paticomiméticamente. Sorprendentemente son también poco tóxicas y por esto resultan adecuadas para mitigar y suprimir dolores de orígenes diferentes, así como también la tos irritativa.

5. 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 secundario; mediante radicales alkenílicos, como el radical alílico, crotilico o metalílico; o mediante un radical fenilalquílico, como el radical bencílico, p-metilbencílico, 2-fenil-etílico, 3-fenil-propílico o 4-fenil-butílico.
- 10.

15. 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.

20. Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, se reduce parcialmente compuestos piridínicos análogos de la fórmula general II



5. en la que  $Y^{\ominus}$  significa el ion hidroxílico, un anión monovalente o el equivalente normal de un anión polivalente, y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación antes indicada, siendo sin embargo  $R_1$ , de preferencia, el radical metílico o un radical enlazado sobre el grupo metilénico,
- 10.
- y, si se desea, los compuestos obtenidos de la fórmula general I se transforman en sales con ácidos inorgánicos u orgánicos. Se efectúa la reacción, por ejemplo, mediante un hidruro de boro alcalinometálico, verbigracia hidruro de boro sódico o potásico, que puede utilizarse en la dosis teórica o en exceso, en medio acuoso o acuoso-orgánico, por ejemplo acuoso-metanólico, y a temperatura desde la ambiente hasta moderadamente elevada.
- 15.
- Los materiales de partida de la fórmula general II se obtienen, por ejemplo, mediante reacción de derivados funcionales aptos de reacción del ácido 4-piridinacético, verbigracia el éster metílico, con aminas de la fórmula
- 20.



321802

general III,



9. en la que  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  tienen la significación antes indicada,

o con uno de sus derivados funcionales aptos para reacción, y a continuación cuaternización con ésteres aptos para reacción de compuestos hidroxil apropiados, por ejemplo yoduros, bromuros, cloruros, sulfatos o ésteres de ácido p-toluen-sulfónico. Los productos de cuaternización pueden elaborarse ulteriormente sin otra purificación o son purificados eventualmente mediante cristalización.

15. Como sales pueden entrar en consideración, por ejemplo, las sales con el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el 20. ácido mandélico y el ácido embónico, como materias activas en lugar de las bases libres.



321802

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

5.

EJEMPLO

10. a) 1 g de éster metílico del ácido 4-piridinacético se calienta a 150°, durante 4 horas, con 6 cc de hexilamina. Tras el enfriado, se adiciona un poco de agua y un poco de lejía de sosa y se extrae con cloroformo. El extracto se seca y concentra. La hexilamida del ácido 4-piridinacético que permanece, hierve a 210°/0,02 Torr (baño de aire).

15. b) 3 g de la hexilamida anterior se hierven a reflujo durante 3 horas con 10 cc de yoduro metílico en 25 cc de metanol. El yoduro metílico bruto, que precipita al evaporar, de la hexilamida del ácido 4-piridinacético se reduce inmediatamente.

20. c) 1,05 cc del yoduro metílico según b) se agitan, a temperatura ambiente y durante 3½ horas, con 0,225 g de borohidruro sódico en 3 cc de agua y 0,3 cc de lejía de sosa 1-n. Luego la mezcla reaccional se agota con cloroformo, se seca el extracto y se concentra, y se destila el residuo. La hexilamida del ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinacético hierve a 180-190°/0,01 Torr (baño de aire).

De manera similar se preparan:

25. - la amida del ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinacé-

= 7 =  
321802



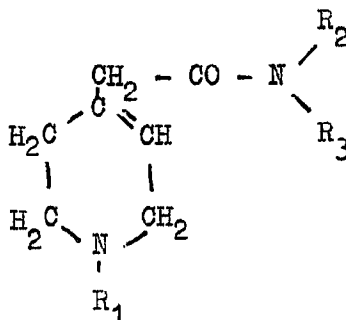
- tico; punto de fusión del citrato, 152-153º,
- la n-butilamida del ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinacético; punto de fusión del maleato, 120º,
5. - la fenilamida del ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinacético; punto de fusión del citrato, 90-92º,
- la etilamida del ácido 1-(beta-feniletíl)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinacético; punto de fusión del clorhidrato, 136º,
10. - la etilamida del ácido 1-(gamma-fenilpropil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinacético; punto de fusión del clorhidrato, 110-113º,
- la dimetilamida del ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinacético; punto de fusión del maleato, 117º,
15. - la etilamida del ácido 1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinacético; punto de fusión del maleato, 110º,
- la etilamida del ácido 1-alil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinacético; punto de fusión del citrato, 76-80º,
20. - la etilamida del ácido 1-n-propil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinacético; punto de fusión del clorhidrato, 112º.



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 603/65 del 15 de enero de 1965:

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



(I)

en la que

10.  $R_1$  significa un radical alquílico o alkenílico con 4 átomos de carbono a lo sumo, o un radical fenilalquílico con 10 átomos de carbono a lo sumo,

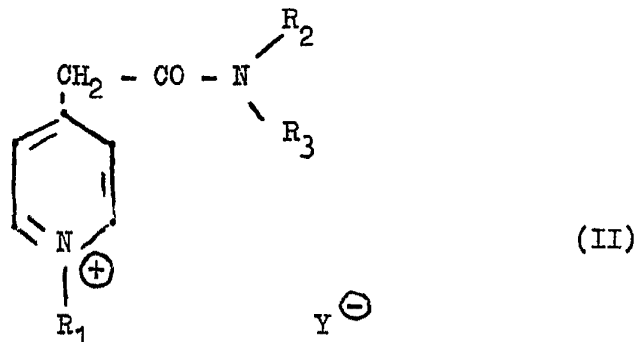


R<sub>2</sub> significa hidrógeno, un radical alquílico con 6 átomos de carbono a lo sumo o un radical fenílico, y

R<sub>3</sub> significa hidrógeno o un radical alquílico con 3 átomos de carbono a lo sumo,

5.

y de sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque se reduce parcialmente un compuesto piridínico de la fórmula general II



10.

en la que Y<sup>⊖</sup> significa el ion hidroxílico, un anion monovalente o el equivalente normal de un anion polivalente, y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen la significación antes indicada; siendo R<sub>1</sub>, sin embargo, de preferencia el radical metílico o un radical enlazado sobre el grupo metilénico,

15.

y, si se desea, se transforma un compuesto obtenido de la fórmula general I en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.



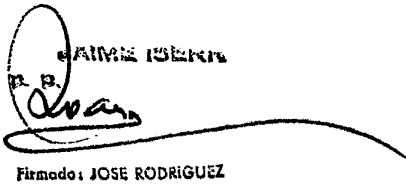
2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 1,2,3,6-tetrahidropiridina.

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

5.

Madrid, a 14 de enero de 1966

p.a.

JAIMÉ ISERKA  
P. B.  
  
Firmado: JOSE RODRIGUEZ