

Case - 2117+



321803

B 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 PIPERIDINA", a favor de la firma J.R. GEIGY, A.G., entidad suiza, residente en BASILEA (Suiza).

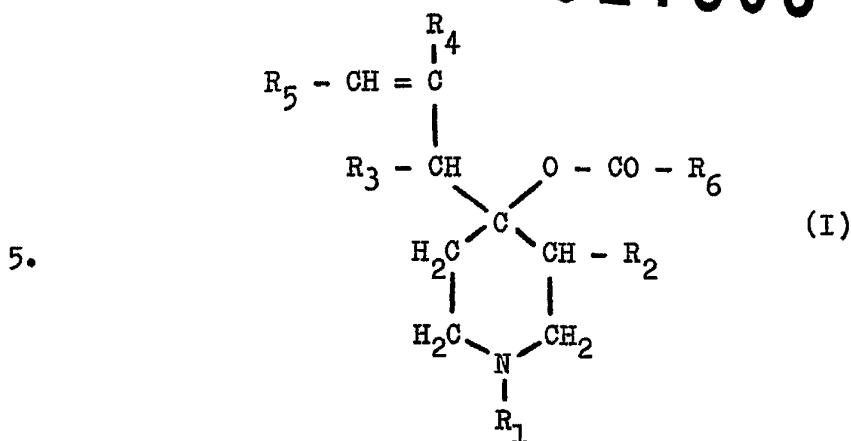
=.=

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piperidina con propiedades valiosas farmacológicamente.

Se ha hallado, sorprendentemente, que los derivados  
5. de piperidina de la fórmula general I,

321803



10. en la que

$R_1$  significa un radical alquílico o alquenílico con 8 átomos de carbono a lo sumo, el radical ciclohexílico, o un radical fenilalquílico con 9 átomos de carbono a lo sumo,

15.  $R_2, R_3, R_4$  y  $R_5$  significan, independientemente entre si, hidrógeno o radicales metílicos, y

$R_6-CO-$  significa el radical acílico de un ácido carboxílico con 3 átomos de carbono a lo sumo,

20. y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad antitusígena así como actividad analgésica en la aplicación oral y parentérica, y al propio tiempo son relativamente poco tóxicos. Por ello resultan apropiados para combatir la tos irritativa, así como también para calmar y curar

25. dolores de diferentes orígenes.

En los compuestos de la fórmula general I y en los materiales de partida correspondientes, que se indican

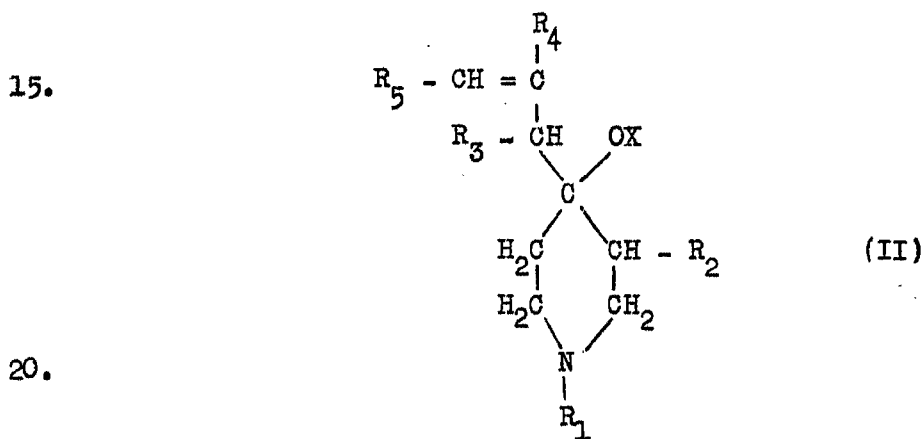
321803



más adelante,  $R_1$  está materializado, por ejemplo, mediante radicales alquílicos, como el radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, n-amílico, isoamílico, n-hexílico o n-octílico; mediante radicales alquenílicos, como el radical alílico, crotilico, o metalílico; por el radical ciclohexílico; por un radical fenilalquílico, como el radical bencílico, 2-fenil-etílico o 3-fenil-propílico.

El radical  $R_6$ -CO- es el radical acílico del ácido acético o del ácido propiónico.

Para la preparación de los compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II,



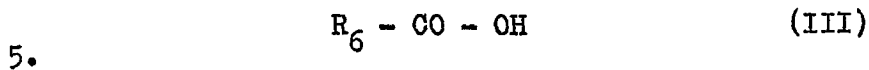
en la que

25. X significa hidrógeno, un catión monovalente o el equivalente normal de un catión polivalente, en especial un ion metálico, y

321803



$R_1, R_2, R_3, R_4$  y  $R_5$  tienen la significación antes indicada, con un derivado funcional apto para reacción de un ácido carboxílico de la fórmula general III,



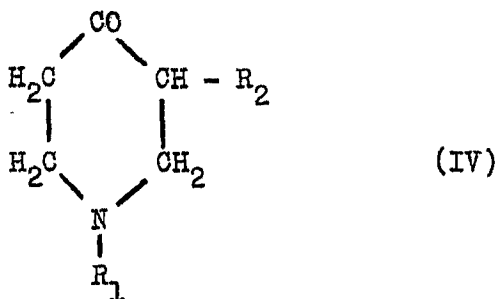
o en presencia de un átomo de hidrógeno como X, asimismo con el ácido libre ó eventualmente con una cetona correspondiente.

Se trata, por ejemplo, un compuesto hidroxil correspondiente a la fórmula general II, o un compuesto metálico del mismo,

10. con un haluro, cianuro, anhídrido o anhídridos mixtos de un ácido carboxílico de la fórmula general III.

Los materiales de partida de la fórmula general II se obtienen, por ejemplo, mediante reacción de las 4-piperidonas de la fórmula general IV,

15.



20.

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen la significación antes indicada,

y de los cuales se conocen diferentes representantes y son pre-

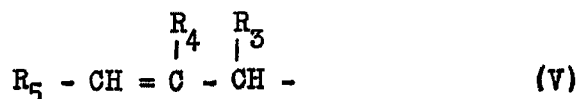
25.

parables otros análogos de los descritos, con compuestos metalo-orgánicos, que contienen radicales alquénlicos de la fórmula

321803



general V,



en la que  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen la significación antes indicada,

5. en especial con haluros alquenilmagnésicos correspondientes, en disolventes del tipo éter según Grignard. Con ello se originan como productos reaccionales inmediatos los compuestos de la fórmula general II, en los que X está materializado
10. por -Mg-halógeno. Estos se hacen reaccionar, de preferencia directamente, con derivados funcionales aptos para reacción de ácidos carboxílicos de la fórmula general III, es decir en lugar de descomponer en forma usual la solución obtenida del producto de la reacción de Grignard en éter dietílico
15. o en otro disolvente tipo éter, se trata con un derivado funcional apto para reacción de un ácido carboxílico de la fórmula general III, que, de preferencia, está disuelto en un disolvente orgánico inerte, exento de agua, como por ejemplo el benceno o el tetrahydrofurano, y la mezcla es
20. calentada, en caso necesario mediante destilación de un disolvente de bajo punto de ebullición de la reacción de Grignard, hasta que finaliza la reacción.

Además, se dejan asimismo preparar los compuestos hidroxilares de la fórmula general II mediante hidrogenación parcial del enlace triple de los compuestos hidroxilares más adelante citados, de la fórmula general VII, similarmente al procedimiento

25.



- to de preparación citado en segundo lugar para los productos finales de la fórmula general I. De esta forma son obtenibles, por ejemplo mediante hidrogenación de los 4-(2'-butenil)-4-piperidinoles 1-substituidos, asimismo los
5. 4-(2'-butenil)-4-piperidinoles substituidos correspondientes, mientras que en la reacción de haluros 2-butenil-magnésicos con piperidonas de la fórmula general IV, a causa de la transformación alílica, se obtienen 4-(1'-metilalil)-4-piperidinoles 1-substituidos.
10. En la acilación de los compuestos hidroxilares libres de la fórmula general II pueden utilizarse los anhídridos y los haluros de ácidos alifáticos inferiores/ <sup>en</sup> exceso al propio tiempo como medios reaccionales; otros agentes de acilación se utilizan en disolventes orgánicos inertes, como
15. por ejemplo el éter dietílico, el tetrahidrofurano o el benceno. Un agente ligador de ácido, por ejemplo una base orgánica terciaria como la piridina o la trietilamina, puede adicionarse en caso necesario, pero no es indispensable para una reacción total. La acilación de los compuestos de la
20. fórmula general II, en los que X está materializado por hidrógeno, se efectúa a temperatura de 0° a unos 100°, para lo que se tratan los productos de partida respectivos de la fórmula general II, con compuestos hidroxilares terciarios, que reaccionen con agentes de acilación a temperaturas todavía
25. elevadas fácilmente bajo desdoblamiento de agua.
- Como sales pueden entrar en consideración, por ejemplo, las sales con el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfuroso, el ácido fosfórico, el ácido

321803

- 7 -



5. metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxi-  
etansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el  
ácido oxálico, el ácido tartárico, el ácido fumárico, el  
ácido maléico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido  
cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido  
fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico.

10. Los siguientes ejemplos ilustran más detalladamen-  
te la realización del procedimiento de preparación según  
la invención; sin embargo, no representan las únicas formas  
de realización. Las temperaturas estén indicadas en grados  
centígrados.

#### E J E M P L O 1

15. En un matraz de cuatro cuellos y 750 cc, se dispo-  
nen 10,2 g de limaduras de magnesio en 30 cc de éter absoluto  
y se adiciona, a gotas, y bajo agitación, un poco de bromuro  
alílico. Apenas iniciada la reacción, se adicionan 100 cc  
de éter absoluto y se añade, a gotas, 50,8 g de bromuro alí-  
lico de tal forma que el éter permanece hirviendo (reflujo) y  
a continuación se agita durante 10 minutos, Luego se adi-  
20. ciona, a gotas, 28,2 g de 1-propil-4-piperidona en 50 cc de  
éter absoluto, se hierve a reflujo durante 15 minutos, se  
elimina la calefacción y se adicionan, a gotas, 109,2 g de  
anhídrido del ácido propiónico en 70 cc de benceno absoluto.  
La solución amarillenta es calentada luego a reflujo durante  
25. 6 horas, se vierte sobre hielo, se acidifica con ácido  
clorhídrico concentrado, y la fase etérea se extrae por



- tres veces con ácido clorhídrico 6-n.. Los extractos ácidos reunidos se alcalinizan con amoniaco concentrado, se agotan cuatro veces con cloroformo, se secan, se concentran y se destilan. La 1-propil-4-alil-4-propionoxi-piperidina hierve a 88)/0,04 Torr. De ello se prepara el clorhidrato en éter absoluto con ácido clorhídrico etérico; punto de fusión, 225-226° (en isopropanol-éter).
- 5.

De manera similar se preparan:

- la 1-propil-4-alil-4-acetoxi-piperidina; punto de ebullición, 75°/0,03 Torr; clorhidrato, punto de fusión 227°;
- 10.
- la 1-metil-4-alil-4-propionoxi-piperidina; punto de ebullición, 70-75°/0,06 Torr; clorhidrato, punto de fusión 157-158°; citrato, punto de fusión 185-185°;
- la 1-metil-4-alil-4-acetoxi-piperidina; punto de ebullición, 59-65°/0,05 Torr; clorhidrato, punto de fusión 167-168°; citrato, punto de fusión 180-181°;
- 15.
- la 1-(2'-fenil-etil)-4-alil-4-acetoxi-piperidina; punto de ebullición, 136-140°/0,02 Torr; clorhidrato, punto de fusión 246°;
- 20.
- la 1-(2'-fenil-etil)-4-alil-4-propionoxi-piperidina; punto de ebullición, 152°/0,05 Torr; clorhidrato, punto de fusión 228-230°;
- la 1-(3'-fenil-propil)-4-alil-4-acetoxi-piperidina; punto de ebullición, 149-154°/0,05 Torr; clorhidrato, punto de fusión 182-183°;
- 25.
- la 1-(3'-fenil-propil)-4-alil-4-propionoxi-piperidina; punto de ebullición, 155-160°/0,01 Torr; clorhidrato, punto de fusión 148-149°;

321803



- la 1-etil-4-alil-4-propionoxi-piperidina; punto de ebullición, 70-72°/0,01 Torr; clorhidrato, punto de fusión 176-177°; citrato, punto de fusión 173-174°;
5. la 1-etil-4-alil-4-acetoxi-piperidina; punto de ebullición, 70/0,01 Torr; clorhidrato, punto de fusión 183°; citrato, 158°;
- la 1,4-dialil-4-acetoxi-piperidina; punto de ebullición, 65-66°/0,015 Torr; clorhidrato, punto de fusión 173-174°;
10. la 1,4-dialil-4-propionoxi-piperidina; punto de ebullición, 87-90°/0,05 Torr; clorhidrato, punto de fusión 205-207°;
- la 1-bencil-4-alil-4-acetoxi-piperidina; punto de fusión del clorhidrato, 197-198°;
- la 1-n-butil-4-alil-4-acetoxi-piperidina; punto de fusión del clorhidrato, 238°;
15. la 1-n-butil-4-alil-4-propionoxi-piperidina; punto de fusión del clorhidrato, 222°;
- la 1-ciclohexil-4-alil-4-acetoxi-piperidina; punto de fusión del clorhidrato, 250°;
- la 1-ciclohexil-4-alil-4-propionoxi-piperidina; punto de fusión del clorhidrato, 234°;
20. la 1-n-octil-4-alil-4-acetoxi-piperidina; punto de fusión del clorhidrato, 221-222°;
- la 1-n-octil-4-alil-4-propionoxi-piperidina; punto de fusión del clorhidrato, 196-197°;
25. la 1-isopropil-4-alil-4-acetoxi-piperidina; punto de fusión del clorhidrato, 220°;
- la 1-isopropil-4-alil-4-propionoxi-piperidina; punto de fusión del clorhidrato, 198-199°;



- la 1-(2'-fenil-etil)-3-metil-4-alil-4-acetoxi-piperidina;  
punto de fusión del maleato, 130-131°;
- la 1-(2'-fenil-etil)-3-metil-4-alil-4-propionoxi-piperidina;  
punto de fusión del maleato, 117-118°, y
5. la 1-metil-4-(2'-butenil)-4-acetoxi-piperidina; punto de fusión del citrato, 192-193°.

### E J E M P L O 2

- En un matraz de cuatro cuellos y 1500 cc, se disponen 14,58 g de limaduras de magnesio en 25 cc de éter absoluto y se añade, a gotas, un poco de bromuro crotilico
10. (1-bromo-2-buteno). A continuación se agita la mezcla reaccional durante 30 minutos, se ceden, en el intervalo de 10 minutos, 11,3 g de 1-metil-4-piperidina en 100 cc de éter absoluto, se hierve la mezcla a reflujo durante 30 minutos,
15. se ceden 50 cc de anhídrido acético y la suspensión amarilla se hierve a reflujo durante 2 horas más. Se vierte luego la mezcla sobre hielo, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y la fase etérea se extrae, por tres veces, con ácido clorhídrico 6-n. Los extractos ácidos reunidos
20. se alcalinizan con amoníaco concentrado, se agotan por cuatro veces con cloroformo, la solución clorofórmica se seca y se concentra y se destila el residuo. La 1-metil-4-(1'-metil-alil)-4-acetoxi-piperidina hierve a 59-65°/0,05 Torr.

- Se prepara el clorhidrato mediante tratamiento de
25. la solución de la base en éter absoluto con ácido clorhídrico etérico; punto de fusión, 198° (acetona)

321803

- 11 -



De manera similar se prepara la 1-metil-4-(1'-metil-alil-4-propionoxi-piperidina, cuyo clorhidrato funde a 207° (en acetona-isopropanol).

E J E M P L O 3

5. a) 5,1 g de limaduras de magnesio se disponen en un matraz de cuatro cuellos y de 350 de capacidad, con 15 cc de éter y se adiciona, ~~ag~~gotas, un poco de bromuro alílico. Se inicia la reacción y se adicionan 60 cc de éter absoluto, y se añade, agotas y bajo agitación, el resto de 25,4 g de bromuro alílico, de modo que el éter permanezca en ebullición (reflujo). A continuación se agita todavía durante 10 minutos, después de lo cual se adicionan lentamente 11,3 g de 1-metil-4-piperidina en 30 cc de éter absoluto. Después de 30 minutos de ebullición bajo reflujo se descompone la mezcla con hielo, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y la fase etérea se extrae, por tres veces, con ácido clorhídrico 6-n. Los extractos ácidos reunidos se alcalinizan con amoníaco concentrado y se extraen con cloroformo, se seca la solución clorofórmica y se concentra y el residuo se 15. destila. El 1-metil-4-alil-4-piperidinol hierve a 60-64°/0,01 Torr; punto de fusión del citrato, 95-97° (en metanol-éter). De manera similar se obtiene el 1-propil-4-alil-4-piperidinol, con punto de ebullición 69-76°/0,02 Torr.
20. b) 7,6 g del producto de a) se hierven a reflujo, durante 3 horas, con 40 cc de anhídrido acético. Luego, la solución reaccional se concentra en el evaporador de rotación, se descompone el residuo con hielo, se alcaliniza fuer-



temente y se agota por cinco veces con cloroformo. La solución clorofórmica se seca y concentra y el residuo se destila. La 1-metil-4-alil-4-acetoxi-piperidina hierve a 112-115°/12° Torr; punto de fusión del clorhidrato, 167-168° (isopropanol-éter).

5.

De manera similar se prepara la 1-metil-4-alil-4-propionoxi-piperidina; punto de fusión del clorhidrato, 157-158° (en isopropanol-éter).

#### E J E M P L O 4

10.

3,5 g de clorhidrato de 1-metil-4-alil-4-piperidinol y 250 cc de ácido p-toluensulfónico se disuelven en 150 cc de cloroformo. Se hace pasar, por esta solución, cetena recién preparada en acetona (aparato según Quadbeck, Angew. Chemie 68, 369 (1956)). El avance de la reacción se

15.

sigue con cromatografía de capa delgada (gel silíceo con 0,5% de lejía de sosa; eluente: metanol). Después de 15 minutos no se aprecia ya material de partida. Durante la reacción se tiñe la solución de amarillo y la temperatura se eleva a unos 40°. Se concentra la solución sobre la mitad

20.

y se extrae, por dos veces, con 100 cc, cada vez, de ácido clorhídrico 2-n. La solución ácida se alcaliniza con carbonato sódico, se extrae el producto precipitado por tres veces con 100 cc, cada vez, de éter y se seca con sulfato sódico exanto de agua. La 1-metil-4-alil-4-acetoxi-piperidina

25.

oleosa se transforma en su citrato; punto de fusión, 181°.

321803

- 13 -



E J E M P L O 5

- En un aparato Grignard se disponen 5,64 g de magnesio en 15 cc de éter absoluto y se ceden 31,3 g de bromuro metálico 2-3 cc. Una vez iniciada la reacción,
5. se adicionan 60 cc de éter y a continuación se adiciona, a gotas y durante 30 minutos, el bromuro metálico restante de modo que la solución hierva. A continuación se calienta a reflujo durante 10 minutos y se adiciona la N-metilpiperidona en 40 cc de éter. Se deja luego reposar la solución
10. y se calienta todavía durante 30 minutos a reflujo. Después se adicionan 50 cc de anhídrido de ácido propiónico en 50 cc de benceno absoluto y se calienta durante 6 horas a reflujo, luego se descompone con hielo y ácido clorhídrico concentrado, se separa la fase ácida y la fase orgánica se agota todavía
15. por dos veces con ácido clorhídrico 2-n. Los extractos acuosos se unen, se alcalinizan con amoníaco concentrado, se agotan por cuatro veces con cloroformo, se secan, se evaporan y destilan. La 1-metil-4-metil-4-propionoxi-
20. -piperidina hierve, bajo 0,04 mm de mercurio, a 60-65°. De ella se prepara de manera usual el citrato y recristaliza en metanol. Funde a 177-178°.

- . . -





de carbono a lo sumo,

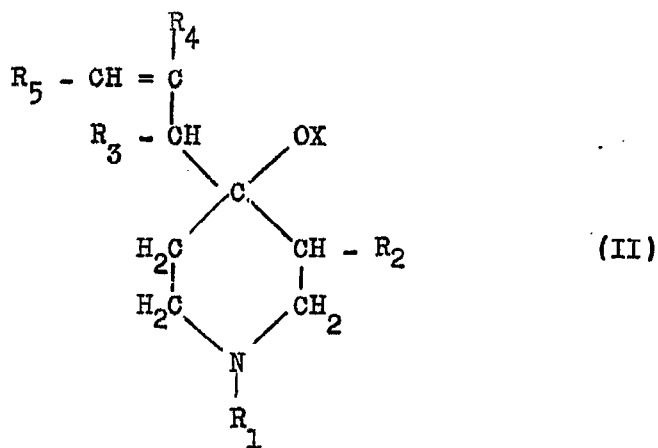
$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  significan, independientemente entre si,  
hidrógeno o radicales metílico, y

$R_6$ -CO- significa el radical acílico de un ácido carboxi-  
lico con 3 átomos de carbono a lo sumo,

5.

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

10.



15.

en la que

X significa hidrógeno, un catión monovalente o el  
equivalente normal de un catión polivalente y

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen la significación antes indicada,

20.

se hace reaccionar con un derivado funcional apto para

reacción de un ácido carboxílico de la fórmula general III,



o en presencia de un átomo de hidrógeno como X, asimismo

con el ácido libre o eventualmente con una cetena correspon-

321803



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

5. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piperidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, acompañadas de la documentación reglamentaria.

10. Madrid, a 9 4 ENE 1966

p.a.

JAIMÉ ISERN

P. P.