



E 2119 A⁺

321806

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

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

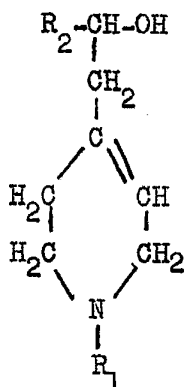
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la síntesis de nuevos derivados de la 1,2,3,6-tetrahidro-piridina dotados de valiosas propiedades farmacológicas.

5. Se ha descubierto, sorprendentemente, que los derivados de la 1,2,3,6-tetrahidro-piridina correspondientes a la fórmula general I

321806



(I)

5.

en la que

R_1 significa un radical alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo o el radical alílico y

10.

R_2 significa un radical alquílicos con 4 átomos de carbono a lo sumo o el radical fenílico,

y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, poseen valiosas propiedades farmacológicas. En particular, manifiestan excelente acción antitusiva, tanto en aplicación oral como en

15.

aplicación parenteral. Además, tienen actividad analgésica suave, que no permite esperar habituación por el empleo de los compuestos como antitusivos ni como analgésicos. A diferencia de otros analgésicos conocidos, carecen de toda propiedad parasimpaticolítica y más bien actúan en sentido para-

20.

simpaticomimético. Al mismo tiempo son relativamente poco tóxicos y por lo tanto resultan aptos, por ejemplo, para mitigar y suprimir el estímulo tusígeno así como dolores de diversa génesis.

25.

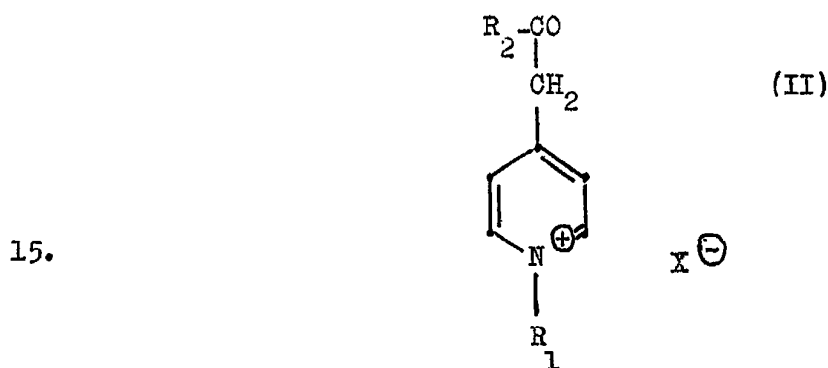
En los compuestos de la fórmula general I y las materias de partida pertinentes que se citan más adelante, R_1 es



321806

- tá materializado, por ejemplo, por radicales alquílicos, como el radical metílico, etílico, n-propílico, n-butílico, isobutílico o butílico secundario, o por el radical alílico. R_2 es, por ejemplo, el radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, butílico terciario o el radical fenílico.
- 5.

- La síntesis de los compuestos de la fórmula general I y de sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos se caracteriza por someterse un compuesto de piridinio de la fórmula general II
- 10.



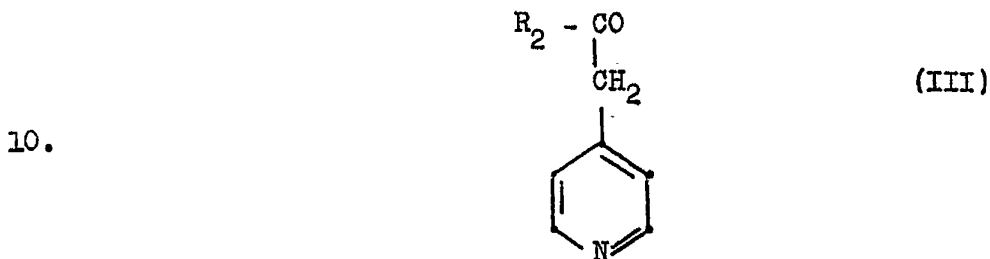
- en la que
20. X^- significa el ión hidroxilo, un anión monovalente o el equivalente normal de un anión y
- R_1 y R_2 tienen el significado expuesto en la fórmula I, a reducción parcial, o sea hasta la absorción del triple de la cantidad molar de hidrógeno, y, si se quiere, transformarse el
25. compuesto obtenido, de la fórmula general I, en una sal con un ácido inorgánico u orgánico. La reducción parcial se efectúa, por ejemplo, mediante un borohidruro de metal alcalino, por e-

321806



jemplo borohidruro sódico o potásico, que puede emplearse en la cantidad teórica o en exceso, en medio acuoso o acuoso-orgánico (por ejemplo, acuoso-metanólico), a la temperatura ambiente o a temperatura moderadamente elevada.

5. Las materias de partida de la fórmula general II se obtienen, por ejemplo, a partir de las cetonas de la fórmula general III



15. donde R_2 tiene el significado expuesto en la fórmula I, de manera ya de sí conocida, por ejemplo mediante cuaternización con un éster reactivo de un compuesto hidroxilo de la fórmula general IV



donde

20. R_1 tiene el significado expuesto en la fórmula I.

Esta cuaternización, por ejemplo con los respectivos haluros o ésteres de ácido p-toluensulfónico, puede efectuarse en disolventes orgánicos apropiados, como metanol, etanol, acetato de etilo, dioxano, acetona o tetrahidrofurano.

25. De las cetonas de la fórmula general III es conocida la 1-(4'-piridil)-2-propanona, y otras de estas cetonas

321806



pueden prepararse de manera análoga.

- En concepto de sales, entran 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-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, 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.

El ejemplo que sigue explica con mayor detalle la realización del procedimiento de síntesis de este invento, pero no constituye en absoluto la única modalidad para llevarlo a cabo. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

15. EJEMPLO

- Se calientan en reflujo durante 3 horas 2,46 g de 4-piridilacetona con 14,2 g de yoduro de metilo en 30 cc de metanol. Luego se evapora la solución en el evaporador giratorio, y el metoyoduro bruto de 4-piridilacetona que queda se somete inmediatamente a la elaboración ulterior.

- Se disuelven 3 g de metoyoduro bruto de 4-piridilacetona en 10 cc de metanol y se trata esta solución, despacio y a 0°, con una solución de 0,392 g de borohidruro sódico en 5 cc de agua y 0,5 cc de lejía 2-n de sosa cáustica. Luego se deja reposar durante la noche a la temperatura ambiente. A continua-

321806



ción se evapora en el evaporador giratorio, se añade un poco de lejía de sosa cáustica concentrada y se extrae por tres veces con cloroformo. Se seca, se evapora y se destila. El alfa,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinetanol hierve a 70-80° / 0,01 Torr. Se disuelve el destilado en acetona y se le trata con solución acetónica de ácido cítrico, hasta alcanzar el pH 3. Se separa por filtración el citrato precipitado y se le recristaliza en metanol/éter. Este citrato funde a 107-110°.

De manera análoga se preparan:

10. - el alfa,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridin-etanol, de punto de ebullición 75-79°/0,01 Torr; punto de fusión del citrato, 107-110°;
- el alfa-metil-1-propil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridin-etanol; punto de fusión del clorhidrato, 154-155°;
15. - el alfa-metil-1-alil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridin-etanol; punto de fusión del clorhidrato, 52-54°.
- el alfa-propil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridin-etanol, de punto de ebullición 69°/0,01 Torr; punto de fusión del citrato, 115-117°;
20. - el alfa-fenil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridin-etanol; punto de fusión del citrato, 84-86°; y
- el alfa-isopropil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridin-etanol; punto de fusión del citrato, 90°.

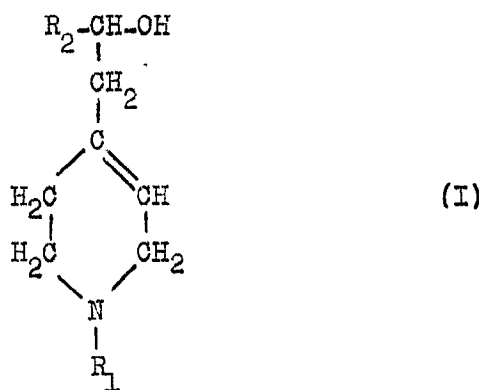


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 606/65 del 15 de Enero de 1965.

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

10.



15. en la que

R_1 significa un radical alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo o el radical alílico y

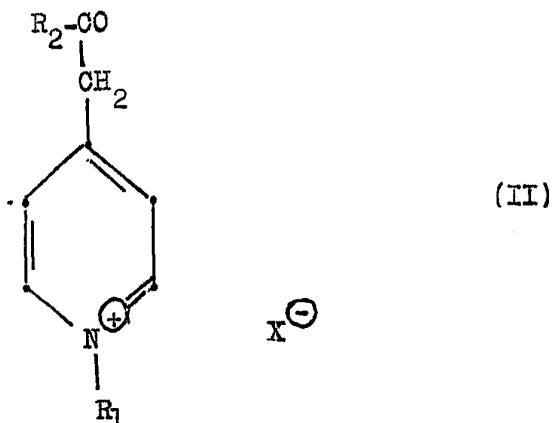
R_2 significa un radical alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo o el radical fenílico,

20. y de sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, que se caracteriza por reducirse parcialmente un compuesto de la fórmula general II

321806



5.



donde

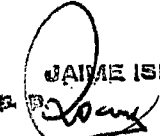
10. X^{\ominus} significa el ión hidróxilo, un anión monovalente o el equivalente normal de un anión y R_1 y R_2 tienen el significado expuesto antes, y, si se quiere, convertirse el compuesto obtenido, de la fórmula general I, en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 14 ENE. 1966

p.a.


 JAIME ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ