



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

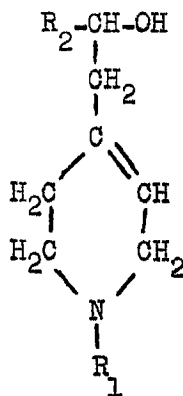
Este invento se refiere a un procedimiento para la
síntesis de nuevos derivados de la 1,2,3,6-tetrahidro-piridina
dotados de valiosas propiedades farmacológicas.

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

321807



5.



(I)

en la que

10. 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,

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

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

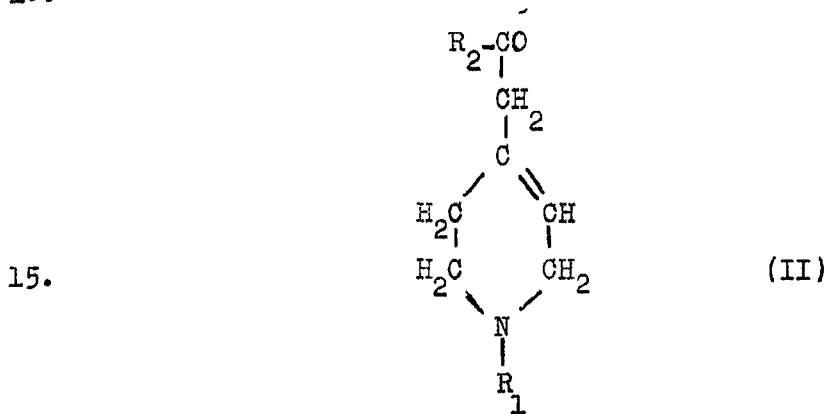
25. En los compuestos de la fórmula general I y las materias de partida pertinentes que se citan más adelante, R_1

321807



está materializado, por ejemplo, por radicales alquílicos, como el radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico o butílico secundario, o por el radical alílico. R₂ es, por ejemplo, el radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, butílico terciario o el radical fenílico.

La síntesis de los compuestos de la fórmula general I y de sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos se caracteriza por reducirse parcialmente un compuesto de la fórmula general II



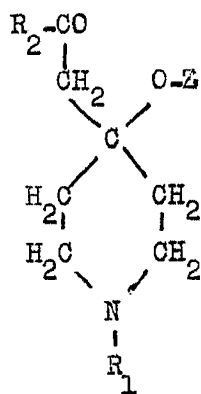
20. donde R₁ y R₂ tienen el significado expuesto en la fórmula I, y, si se quiere, convertirse el compuesto obtenido, de la fórmula general I, en una sal con un ácido inorgánico u orgánico. La reducción parcial se efectúa de la manera más sencilla empleando agentes de reducción que notoriamente no atacan, o difícilmente atacan, los enlaces dobles, como por ejemplo borohidruros de metal alcalino en medio reaccional acuoso, acuoso-orgánico (en particular, acuoso-metanólico) o alcanólico, así



- como hidruro de litio-aluminio o diborano en un disolvente orgánico que contenga por lo menos un átomo de oxígeno ligado estereamente, como por ejemplo éter dietílico o tetrahidrofuran o, respectivamente, éter dimetílico de dietilenglicol, a temperaturas entre 0° aproximadamente y la temperatura de ebullición del medio reaccional empleado, pero no más de unos 100°. La reducción parcial puede efectuarse también por medio de hidrógeno activado catalíticamente, en medio orgánico o acuoso-orgánico. En calidad de catalizador, es apto, por ejemplo, acetato de plomo-CaCO₃-paladio en etanol, desactivado parcialmente in situ por adición de quinolina (catalizador de Lindlard; véase *Helv. Chim. Acta* 30, 1923 (1947)). Las hidrogenaciones se efectúan por ejemplo a la temperatura ambiente y con presión normal y se interrumpen después de absorbida la cantidad fundamentalmente equimolar de hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula general II mencionados antes pueden sintetizarse a partir de compuestos de la fórmula general III

20.



(III)

25.

donde

321807



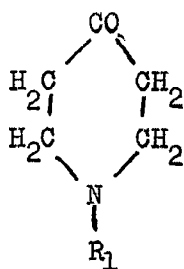
Z significa un átomo de hidrógeno o un radical alcanoílo inferior y

R₁ y R₂ tienen el significado expuesto en la fórmula I, por disociación de Z-OH. Para esta disociación pueden hallar

- 5. empleo agentes desdobladores de agua del tipo de los haluros de ácido inorgánico, como por ejemplo el tricloruro fosfórico, el oxicloriguro fosfórico o el cloriguro de tionilo: o anhídridos y haluros de ácido orgánico, como por ejemplo el anhídrido acético, el anhídrido de ácido ftálico, el cloriguro de acetilo y
- 10. el bromuro de acetilo; y otras materias de por si acilantes, como por ejemplo el isocianato de fenilo, a temperatura que va desde la moderadamente elevada hasta la/ebullición.

Los compuestos de la fórmula general III con hidrógeno como radical Z pueden a su vez sintetizarse de manera asombrosamente sencilla haciendo reaccionar una 4-piperidona de la fórmula general IV

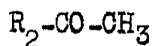
20.



(IV)

con una cetona de la fórmula general V

25.



(V)

321807



donde R_1 y R_2 tienen el significado expuesto en la fórmula general I,

en presencia de una materia básica o ácida que se halle en fase homogénea o heterogénea.

5. En concepto de agentes de condensación básicos entran en consideración, de una parte, bases inorgánicas, como el hidróxido sódico, y bases orgánicas, como la piperidina y la piperacina; y en medio anhidro o en ausencia de disolventes, también los alcoholatos de metal alcalino; y por otra parte, cambiadores
10. de iones básicos, de preferencia los que poseen grupos amónicos cuaternarios, como por ejemplo Amberlite IRA 400 (OH^-), pero también otros más débilmente básicos, como Amberlite IR 4B, que pueden emplearse por partidas o, eventualmente, también en procedimiento continuo. Como medio para la reacción pueden servir,
15. según la solubilidad de las materias de partida, por ejemplo agua, un alcohol inferior acuoso y por último también un alcohol inferior/^{anhidro}u otro disolvente polar.

Como ejemplos de agentes de condensación ácidos, cabe citar las sales amónicas, como por ejemplo el acetato amónico, solas o en combinación con ácido acético glacial y en ocasiones un disolvente inerte, como por ejemplo el benceno; así como los cambiadores de iones ácidos, como por ejemplo Amberlite IR 120 forma H^+ , en agua o en un alcohol inferior acuoso como medio para la reacción.

25. Las condensaciones se efectúan de preferencia a temperatura desde la ambiente hasta la moderadamente elevada. A temperaturas más altas, después de efectuada la formación del compuesto hidroxilado se produce en general desdoblamiento de agua,



321807

con lo cual se origina directamente como producto principal el correspondiente compuesto con enlace doble cíclico, o sea una materia de partida de la fórmula general II. Esto constituye una modificación, a veces ventajosa, del procedimiento expuesto antes; pero la separación de la condensación de aldol propiamente dicha y del desdoblamiento de agua en dos operaciones distintas no significa en todos los casos una obtención más complicada de los compuestos de la fórmula general II a partir de los compuestos de las fórmulas generales IV y V, sino que en ocasiones puede ser ventajosa por lo que atañe al rendimiento de materia de partida pura de la fórmula general II.

Se puede introducir con facilidad un radical acíclico Z, por ejemplo un radical acetílico o propionílico, mediante reacción de compuestos de la fórmula general III que contienen en concepto de Z un átomo de hidrógeno con el anhídrido respectivo, a la temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada.

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 oxtálico, 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.

Los ejemplos que siguen explican con más detalle la realización del procedimiento de síntesis de este invento, pero

321807



no constituyen en absoluto las únicas modalidades para llevarlo a cabo. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

- Se disuelven en 170 cc de metanol 17 g de 1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-butanona y se trata esta solución, despacio, a 10° y agitando, con una solución de 3,9 g de borohidruro sódico en 40 cc de agua y 4 cc de lejía de sosa cáustica. A continuación se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas todavía. Luego se evapora en vacío,
5. se trata el residuo con lejía concentrada de sosa cáustica, hasta reacción alcalina, y se extrae con cloroformo. Se seca la solución clorofórmica, se la filtra, se la concentra y se destila el residuo. El alfa-etil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridin-etanol (1-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-butanol) hierve a 81-86°/0,02 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 93-95°.
10. De manera análoga se preparan:
15. - 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°;
20. - el alfa-metil-1-propil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridin-etanol;
25. punto de fusión del clorhidrato, 154-155°;
- el alfa-metil-1-alil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridin-etanol; pun-

321807



to de fusión del clorhidrato, 52-54°;

- al 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°;

5. - 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°;

EJEMPLO 2

10. Se disuelven 1,5 g de hidruro de litio-aluminio en 25 cc de éter absoluto y se hierve la solución en reflujo durante 20 minutos. Luego, refrigerando y agitando a 10°, se instala despacio, en el curso de 15 minutos, una solución de 4,8 g de 1-(1-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-4'-piridil)-2-propanona
15. en 15 cc de éter absoluto. A continuación se prosigue la agitación de la mezcla durante 3 horas, a la temperatura ambiente, y luego se enfría hasta 10°, se descompone con 7 cc de metanol al 70%, se trata con un poco de agua y se filtra. Se concentra el filtrado, se disuelve el residuo en cloruro de metileno, se seca la solución, se la concentra y se destila el residuo. El
20. alfa,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridin-etanol- hierve a 75-77°/0,01 Torr; punto de fusión del citrato, 107-110°.

321807

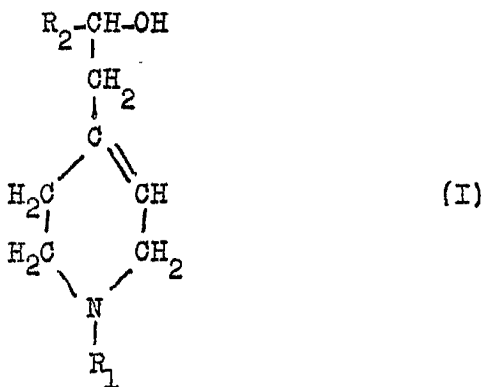


NOTA

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

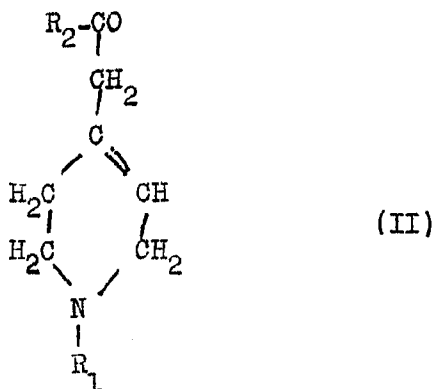
20. y de sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, que se carac-

321807



teriza por reducirse parcialmente un compuesto de la fórmula general II

5.



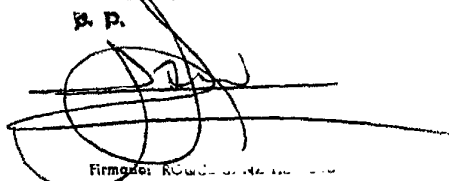
10. donde R₁ y R₂ tienen el significado expuesto en la fórmula I, y, si se quiere, convertirse el compuesto obtenido, de la fórmula general I, en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

2. Procedimiento para la síntesis 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 once hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 14 de Enero de 1966
p.a.

JAIME ISERN
B. P.



Firmado: RUC... ..