

Case 2119⁺ Div.

321808



321808

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE NUEVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

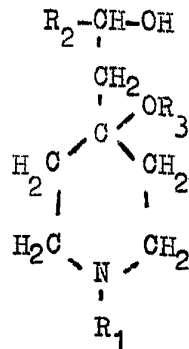
- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la síntesis de nuevos derivados de piperidina dotados de valiosas propiedades farmacológicas.

5. Se ha descubierto, sorprendentemente, que los derivados de piperidina correspondientes a la fórmula general I

321808



(I)

5. en la que

R₁ significa un radical alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo,

R₂ significa un radical alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo o el radical fenílico, y

10. R₃ significa un átomo de hidrógeno o un radical de alcanoilo inferior con 3 átomos de carbono a lo sumo,

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. Al mismo tiempo, son relativamente poco tóxicos y por lo tanto resultan

15.

20.

321808

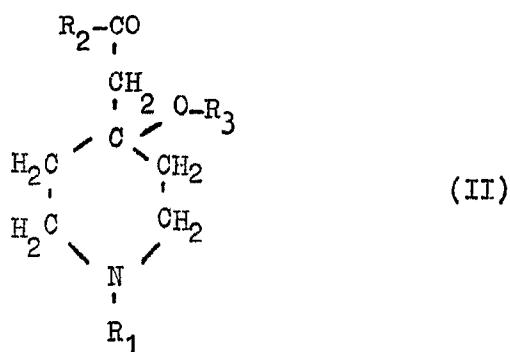


aptos, por ejemplo, para mitigar y suprimir el estímulo tusígeno y asimismo los dolores de diversa génesis.

- En los compuestos de la fórmula general I y las materias de partida pertinentes que se citan más adelante, R_1 está materializado, por ejemplo, por radicales alifáticos, como el radical metílico, etílico, n-propílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario o butílico terciario, o por el radical fenílico. R_3 es, de preferencia, un radical alcanofílico inferior, como por ejemplo el radical acetílico o propionílico, o un átomo de hidrógeno.

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

15.



en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto en la fórmula I,

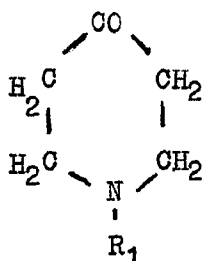


321808

y, si se quiere, por convertirse el compuesto obtenido, de la fórmula general I, en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

5. La reducción puede efectuarse por medio de hidrógeno activado catalíticamente, con gran variedad de condiciones de reacción y de catalizadores. La hidrogenación puede llevarse a cabo, en general, en presencia de catalizadores de metal noble, como paladio sobre carbón, carbonatos o sulfatos de metal alcalinotérreo o platino sobre carbón como materia de soporte, o de catalizadores con esqueleto de aleación, como el níquel de Raney, en los disolventes usuales y hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Pero la reducción puede efectuarse también con un hidruro complejo. Por ejemplo, son aptos el hidruro de litio-aluminio en un disolvente de índole etérea (como el éter dietílico o el tetrahidrofurano) o el hidruro de boro-sodio en un disolvente acuoso o alcalinólico.
- 10.
- 15.

20. Los compuestos de la fórmula general II con hidrógeno como radical R_3 pueden a su vez sintetizarse de modo asombrosamente sencillo haciendo reaccionar una 4-piperidona de la fórmula general III



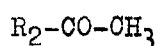
(III)

= 5 =

321808



con una cetona de la fórmula general IV



(IV)

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

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

- 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 de iones básicos, de preferencia los que poseen grupos amónicos cuaternarios, como por ejemplo Amberlite IRA 400 (OH^{\ominus}), 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, según la solubilidad de las materias de partida, por ejemplo agua, un alcohol inferior acuoso y, por último,
- 10.
 - 15.
 - 20.
- también un alcohol anhidro u otro disolvente polar.

Como ejemplos de condensación ácidos, cabe citar las sales amónicas, como por ejemplo el acetato amónico, solas o en combinación con ácido acético glacial

321808



y, en ocasiones, un disolvente inerte, como por ejemplo el benceno; al igual que 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.

5. Las condensaciones se efectúan de preferencia a temperatura desde la ambiente hasta la moderadamente elevada, o sea que la gama preferida de temperatura para la obtención de las materias de partida de la fórmula general II se halla entre unos 20 y 60°.
10. Se puede introducir con facilidad un radical acetílico o propionílico en calidad de radical acílico R₃, mediante reacción de compuestos de la fórmula general II que contienen en concepto de R₃ un átomo de hidrógeno con el anhídrido respectivo, a la temperatura ambiente o a
15. temperatura ligeramente elevada.
20. 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
25. ácido embónico.

Los ejemplos que siguen explican con más detalle la realización del procedimiento de síntesis de este invento, pero no constituyen en absoluto las únicas moda-

321808



lidades para llevarlo a cabo. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

- Se hierve en reflujo durante 20 minutos una
5. solución de 1,1 g de hidruro de litio-aluminio en 15 cc de éter absoluto. Luego se la refrigera hasta 10°, y, agitando y refrigerando, se instilan en ella, despacio, 5 g de 1-(1'-metil-4'-hidroxi-4'-piperidil)-2-propanona en 15 cc de éter absoluto. A continuación se agita la solución reaccional durante 2 horas, a la temperatura ambiente, se la trata a 10° con metanol al 70% y luego con un poco de agua y se filtra por succión. El filtrado se trata con éter y se separa por succión. Se lava el filtrado con éter y se le concentra. Se recoge el residuo en
10. éter, se seca la solución etérea, se la evapora y se cristaliza en éter el residuo. El 1-metil-4-(2'-hidroxi-propil)-4-piperidinol obtenido muestra un punto de fusión de 76-77°. Punto de fusión del citrato, 92°.
- 15.

De manera análoga se prepara:

20. - el 1-metil-4-(2'-hidroxi-pentil)-4-piperidinol; punto de fusión del citrato, 145-146°.

EJEMPLO 2.

- 8,66 g de citrato de 1-(1'-metil-4'-propionoxi-4'-piperidil)-2-butanona se tratan con 20 cc de solución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrae cuatro
25. veces con 30 cc de cloroformo cada vez. Se secan las soluciones clorofórmicas y se las concentra a 20°. La base

321808



- libre que queda (4,81 g) se disuelve en 35 cc de metanol y esta solución se enfría hasta 0° y, agitando bien y refrigerando, se trata a porciones, en el curso de 20 minutos, con 835 mg de hidruro de boro-sodio. A continuación
5. se prosigue durante 10 minutos la agitación de la mezcla reaccional, a la temperatura ambiente, se la trata con 20 g de agua helada y se la extrae seis veces con 30 cc de cloroformo cada vez. Se secan los extractos clorofórmicos y, a 20°, se los concentra en vacío. Se disuelve el residuo en un poco de metanol, se le trata con solución acética de ácido cítrico y se recristaliza en acetona/metanol el citrato precipitado de propionato de 1-metil-4-(2'-hidroxi-butil)-4-piperidilo (citrato de alfa-etil-1-metil-4-propionoxi-4-piperidinetanol). Punto de fusión 148-150°.
- 10.

EJEMPLO 3.

15. Se disuelven en 30 cc de metanol y 10 cc de agua 4,33 g de citrato de 1-(1'-metil-4'-propionoxi-4'-piperidil)-2-butanona, y en una instalación agitadora, se trata esta solución, en 5 minutos, con una solución de 2,28 g de hidruro de boro-sodio en 25 cc de agua y 2,5 cc
20. de lejía sódica 2-n. La temperatura asciende hasta 60°. A continuación, se prosigue la agitación durante 30 minutos todavía, se evapora la solución en el evaporador giratorio, se la alcaliniza con un poco de lejía concentrada de sosa cáustica, se la extrae con cloroformo, se seca y se concentra. De este producto bruto se prepara de la manera ordinaria el citrato de propionato de 1-metil-4-(2'-hidroxi-
- 25.

= 9 =



321808

butil)-4-piperidilo (alfa-etil-1-metil-4-propionoxi-4-
-piperidinetanol). que se recristaliza luego en acetona/
metanol. Punto de fusión 148-150°.

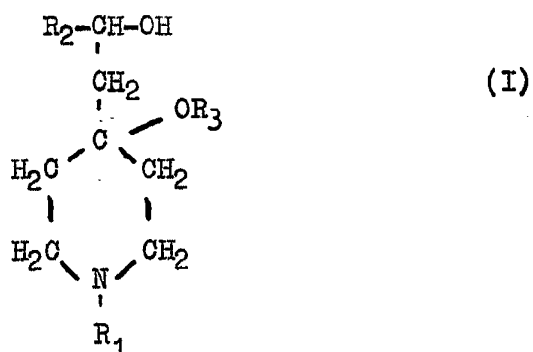
321808



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 606/65 del 15 de enero de 1965:

1. Procedimiento para la síntesis de nuevos derivados de piperidina, de la fórmula general I
- 5.



10.

en la que

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

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

15.

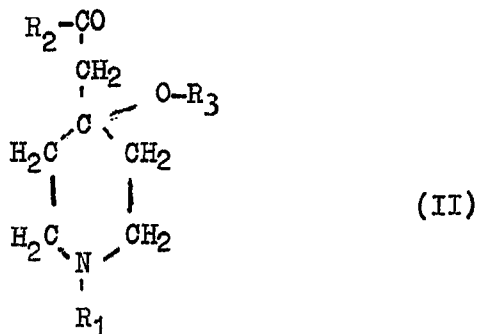
321808



R₃ significa hidrógeno o un radical alcanólico con 3 átomos de carbono a lo sumo,

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

5.



en la que R₁, R₂ y R₃ tienen el significado expuesto en la fórmula I,

10. y, si se quiere, por 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 piperidina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 12 hojas, foliadas y escritas a máquina por una



321808

sola de sus caras.

Madrid, a 14 de enero de 1966

p.a.

JAIME ISERIK

R P