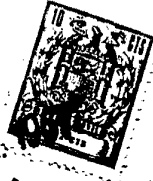


PATENTE DE INVENCION

Case 2370/I  
37/KU/MK.

20 MAR.



338241

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la producción de derivados de la piperidina".

-----

*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

-----

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de piperidina y con procedimientos para su producción.

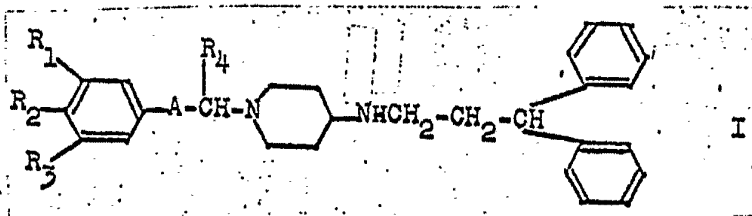
La presente invención proporciona derivados de piperidina de fórmula I,

5.



1967

2370/I



en la que cada una de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un radical metoxi,

o

$R_1$  significa un átomo de

hidrógeno, y

$R_2$  y  $R_3$  juntamente significan

un radical metilendioxi,

A significa un enlace directo o

un radical metileno, y

$R_4$  significa un átomo de

hidrógeno o un radical metilo,

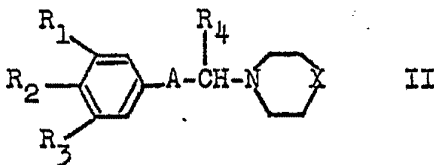
y sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

La presente invención proporciona además el

siguiente procedimiento para la producción de los compuestos

I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se

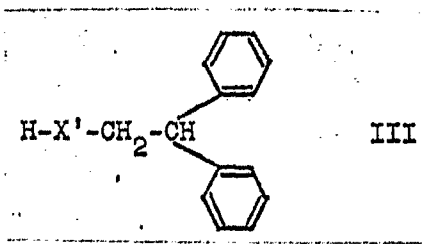
hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



338841



con un compuesto de fórmula III,

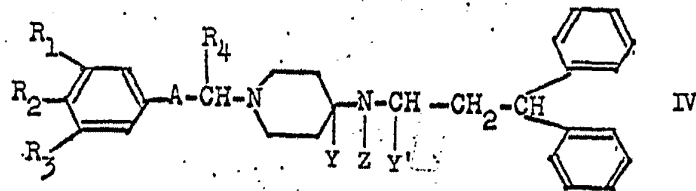


en la que  $R_1$  a  $R_4$  y A tienen los significados arriba indicados, y uno de los símbolos

X y X' significa el radical  $>\text{C}=\text{O}$ .

5 y otro el radical  $>\text{CH-NH}_2$ .

y se reduce la imina resultante de fórmula IV,



en la que  $R_1$  a  $R_4$  y A tienen los significados arriba indicados, y uno de los símbolos

Y e Y' junto con el símbolo Z significa un

10 segundo enlace entre el átomo de carbono y

el de nitrógeno, y otro significa un átomo

de hidrógeno,

y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se efectúa la salificación.

338641



1967 2370/I

Un método preferido para efectuar el procedimiento arriba indicado es como sigue: Se calienta hasta 50-150°C durante 1 a 3 horas una mezcla del componente carbonílico [compuestos de fórmula II en la que X significa el radical

5 >C=O o 3,3-difenilpropionaldehído] y del componente amino [compuestos de fórmula II en la que X significa el radical

>CH-NH<sub>2</sub> o 3,3-difenilpropilamina], preferentemente en un disolvente inerte, por ejemplo benceno o tolueno, a una temperatura que permita la separación del agua, resultante

10 durante la reacción, de la mezcla mediante destilación azeotrópica. Preferentemente no se aísla la imina resultante de fórmula IV, sino se reduce directamente como producto bruto, opcionalmente después de evaporar cualquier disolvente que se halle presente.

15 Esto puede efectuarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador de metal, por ejemplo platino, paladio o níquel de Raney. Con este fin se usa un alcohol inferior o acetato etílico como disolvente, y se efectúa la hidrogenación a la temperatura ambiente o a una temperatura

20 ligeramente elevada y a presión normal o a una presión ligeramente elevada. Sin embargo, la imina también puede ser reducida con hidrógeno nascente, por ejemplo con sodio en un alcohol inferior hirviendo, por ejemplo etanol, propanol o butanol. También puede usarse un hidruro de metal alcalino

25 complejo como agente de reducción. En este caso se trata la

338241



imina en un alcohol inferior a la temperatura ambiente con  
 borohidruro sódico o con hidruro de litio-aluminio en un di-  
 solvente orgánico anhidro que sea inerte bajo las condiciones  
 de la reacción, por ejemplo éter, tetrahidrofurano o dioxano,  
 5 a la temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente  
 elevada.

De acuerdo con otro método del procedimiento,  
 se reduce la imina de fórmula IV in situ. Esta  
 reacción puede efectuarse como sigue: Se trata una mezcla de  
 10 cantidades equimolares del componente carbonílico y del com-  
 ponente amino en un disolvente adecuado, por ejemplo un  
 alcohol inferior o acetato etílico, con gas de hidrógeno en  
 presencia de un catalizador de metal, por ejemplo paladio o  
 platino, después de lo cual se hidrogena la imina resultante  
 15 in situ para dar el producto final I deseado. La reacción se  
 efectúa preferentemente a la temperatura ambiente y a una  
 presión ligeramente elevada.

338641



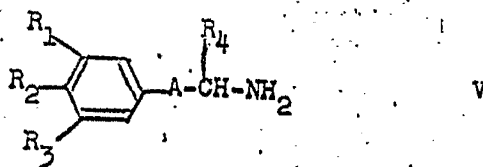
20 MAR. 1951

Los compuestos de fórmula I obtenidos mediante el procedimiento arriba descrito pueden ser aislados en la forma usual y purificados en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización o cromatografía de adsorción.

5 Los compuestos I son compuestos básicos; con ácidos inorgánicos u orgánicos forman sales hidrosolubles, estables, que son cristalinas a la temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fumárico,

10 maleico, malónico, cítrico, tartárico, benzoico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico y ciclohexilsulfámico.

Los compuestos II usados como materiales iniciales pueden producirse de las fenilalquilaminas correspondientes de fórmula V,



15 en la que  $R_1$  a  $R_4$  y A tienen los significados arriba indicados,

las que son conocidas o pueden producirse mediante reacciones conocidas, por ejemplo como sigue:

338.841



20 MAR 1967

1. Reacción del benzaldehído correspondientemente substituido con hidroxilamina, nitrometano o nitroetano y reducción de las oximas o  $\omega$ -nitroestirenos resultantes;
2. Reducción de los benzonitrilos correspondientemente substituidos;
3. Reacción de las acetofenonas o fenilacetonas correspondientemente substituidas con hidroxilamina y reducción de las oximas resultantes.

Luego se hacen reaccionar las fenilalquilaminas de fórmula V con 2 moléculas-gramo de éster etílico del ácido acrílico, y se someten los derivados de N,N-bis-(2-carbetoxi-etilo) resultantes a un cierre de anillo intramolecular mediante tratamiento con un agente de condensación alcalino fuerte, por ejemplo hidruro de litio, seguido por la hidrólisis ácida y la descarboxilación de los derivados resultantes de 3-carbetoxi-4-piperidona para dar compuestos de fórmula II, en la que X significa el radical  $>C=O$ . Los compuestos de fórmula II, en la que X significa el radical  $>CH-NH_2$ , se obtienen haciendo reaccionar los compuestos II correspondientes, en los que X significa el radical  $>C=O$ , con bencilamina o con hidroxilamina y subsiguiente reducción de las iminas u oximas resultantes, por ejemplo con hidrógeno naciente o catalíticamente activado o con hidruro de litio-aluminio; cualquier radical bencilo que se halle presente puede ser disociado mediante hidrogenación sobre paladio.

338241



1967

2370/I

Los compuestos I no han sido descritos hasta ahora en la literatura; poseen propiedades farmacodinámicas valiosas. Así, producen una vasodilatación que conduce a una mejora de la circulación sanguínea periférica y bajo ciertas condiciones a una reducción de la presión sanguínea arterial. Ejercen un efecto vasodilatador especialmente pronunciado sobre los vasos coronarios del corazón, el que es de acción rápida y tiene una duración relativamente prolongada. Esto produce un aumento del suministro de sangre a los músculos del corazón, acompañado de una reducción del consumo de oxígeno en los músculos del corazón. Los compuestos se caracterizan además por un efecto anti-arritmico sobre el corazón.

Debido a estas propiedades farmacológicas el uso de los compuestos está indicado en el tratamiento de diversas enfermedades circulatorias, por ejemplo Angina pectoris y otras formas de enfermedades coronarias, por ejemplo insuficiencia coronaria funcional u orgánica. El uso de los compuestos también está indicado en el tratamiento de desórdenes del ritmo cardíaco, incluyendo diversas formas de taquicardia y taquiarritmia. Los compuestos también pueden ser usados en el tratamiento de desórdenes circulatorios periféricos y diversas formas de alta presión sanguínea

338241



(hipertonía). Una dosificación diaria de promedio adecuada es de 10 a 200 mg, aplicada preferentemente 2 a 4 veces por día.

Los compuestos del invento o sus sales de adición de ácido hidrosolubles, fisiológicamente toleradas, pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas, por ejemplo tabletas, grageas o soluciones inyectables, para aplicarse, por ejemplo en forma entérica o parentérica.

Aparte de los adyuvantes orgánicos o inorgánicos usuales inertes y farmacéuticamente aceptables, por ejemplo lactosa, almidón, talco, ácido esteárico, agua, alcoholes, glicerina, grasas naturales o endurecidas, aceites o ceras, las preparaciones también pueden contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, substancias edulcorantes o colorantes y aromatizantes.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.

338641



20 MAR. 1967

EJEMPLO 1: 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-  
(3,3-difenilpropilamino)piperidina.

Se calienta hasta 110° durante una hora y media una mezcla de 5.0 g de 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-  
5 piperidona y 4.0 g de 3,3-difenilpropilamina en un matraz provisto de un tubo vertical, con lo cual se forman gotas de agua en el tubo. Luego se enfría, se disuelve la 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-(3,3-difenilpropilamino)piperidina bruta resultante en 100 cc de etanol y se añaden 250 mg de  
10 óxido de platino. Se hidrogena a 40° a una presión de cuatro atmósferas durante 3 horas, se separa el catalizador por filtración, se concentra el filtrado mediante evaporación y se añaden 11 cc de ácido clorhídrico 3 N en etanol al  
residuo aceitoso. Se añaden 20 cc de éter y se deja cristali-  
15 zar la mezcla; después de recrystalizar de metanol/éter el diclorhidrato de 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-(3,3-difenilpropilamino)piperidina tiene un P.F. de 278° con descomposición (ligeramente higroscópico). El sesquihidrato del diclorhidrato del compuesto indicado en el título tiene un  
20 P.F. de 260-263° (después de cristalizar de etanol al aproximadamente 90 %).

338241



EJEMPLO 2: 1-(1-fenilpropil-2)-4-(3,3-difenilpropilamino)-piperidina.

Se calienta hasta 110° durante una hora y media una mezcla de 12.8 g de 1-(1-fenilpropil-2)-4-piperidona y  
5 12.4 g de 3,3-difenilpropilamina en un matraz provisto de un tubo vertical, con lo cual se forman gotas de agua en el tubo. Se enfría, se disuelve la 1-(1-fenilpropil-2)-4-(3,3-difenilpropilimino)piperidina bruta resultante en 300 cc de metanol y se añaden 2 g de óxido de platino. Se hidrogena a la  
10 temperatura ambiente hasta que cesa la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se añaden 36 cc de ácido clorhídrico 3.5 N en etanol al filtrado mientras se enfría con hielo. Se concentra hasta aproximadamente 50 cc, se añaden 100 cc de acetato etílico, se deja cristalizar la  
15 mezcla y se separa el diclorhidrato de 1-(1-fenilpropil-2)-4-(3,3-difenilpropilamino)piperidina precipitado por filtración; prismas con un P.F. de 255-260° (no característico).

La 1-(1-fenilpropil-2)-4-piperidona usada como material inicial se obtiene como sigue: Se añade 1-fenil-2-  
20 aminopropano a éster etílico del ácido acrílico, con lo cual se obtiene 1-fenil-2-[N,N-bis-(2-carbetoxi-etil)amino]propano, el que se cicliza con hidruro de litio para dar 1-(1-fenilpropil-2)-3-carbetoxi-4-piperidona (clorhidrato, P.F. 174-176°

338241



20 MAR

de etanol). Al calentar con ácido clorhídrico al 20 % se producen la hidrólisis y la descarboxilación para dar 1-(1-fenilpropil-2)-4-piperidona (P.E. 155°/0.005 mm de Hg, temperatura tomada en el baño de aire).

5 EJEMPLO 3: 1-[2-(3,4-metilendioxifenil)etil]-4-(3,3-difenilpropilamino)piperidina.

Se calientan hasta 110° durante una hora y media 7.8 g de 1-[2-(3,4-metilendioxifenil)etil]-4-piperidona y 6.6 g de 3,3-difenilpropilamina en un matraz provisto de un tubo vertical, con lo cual se forman gotas de agua en el tubo. Se enfría, se disuelve la 1-[2-(3,4-metilendioxifenil)etil]-4-(3,3-difenilpropilamino)piperidina bruta resultante en 150 cc de etanol y se añaden 500 mg de óxido de platino. Se hidrogena a la temperatura ambiente hasta que cesa la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se añaden 17.5 cc de ácido clorhídrico 3.5 N en etanol al filtrado mientras se enfría con hielo. Seguidamente se concentra hasta que empieza la cristalización. Se separa el diclorhidrato de 1-[2-(3,4-metilendioxifenil)etil]-4-(3,3-difenilpropilamino)piperidina precipitado por filtración y se 20 recristaliza de etanol. P.F. 220-246° (no característico).

La 1-[2-(3,4-metilendioxifenil)etil]-4-piperidona usada como material inicial se obtiene como sigue: Se añade

338241



2-(3,4-metilendioxifenil)etilamina a éster etílico del ácido acrílico, con lo cual se obtiene N,N-bis-(2-carbetoxi-etil)-2-(3,4-metilendioxifenil)etilamina, la que se cicliza con hidruro de litio para dar 1-[2-(3,4-metilendioxifenil)etil]-3-carbetoxi-4-piperidona (clorhidrato, P.F. 195-196° de etanol/benceno). Al calentar con ácido clorhídrico al 20 % se produce la hidrólisis y la descarboxilación para dar 1-[2-(3,4-metilendioxifenil)etil]-4-piperidona; P.F. 47-49° (de éter).

10 EJEMPLO 4: 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-(3,3-difenilpropilamino)piperidina.

Se calienta hasta ebullición al reflujo durante 2 horas usando un separador de agua una mezcla de 13.2 g de 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-aminopiperidina, 10.5 g de 15 3,3-difenilpropionaldehído y 100 cc de benceno. Se concentra la mezcla de la reacción mediante evaporación, con lo cual se obtiene la 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-(3,3-difenilpropilidenamino)piperidina en forma de aceite, el que se cristaliza de éter/benceno; P.F. 89-91°.

20 Se disuelven 10 g de 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-(3,3-difenilpropilidenamino)piperidina en 100 cc de etanol y se añaden 500 mg de óxido de platino. Se hidrogena a 40° a presión normal hasta que cesa la absorción de hidrógeno,

338541



se separa el catalizador por filtración, se añaden 7.5 cc de ácido clorhídrico concentrado al filtrado y se deja cristalizar la mezcla. El sesquihidrato del diclorhidrato de 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-(3,3-difenilpropilamino)- piperidina precipitado tiene un P.F. de 260-263° después de 5  
recristalizar de etanol al aproximadamente 90 %.

El material inicial puede, por ejemplo, producirse como sigue: Se condensa 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-piperidona con bencilamina para dar 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)- 10  
etil]-4-benciliminopiperidina, la que se hidrogena como producto bruto sin purificación en presencia de un catalizador de platino para dar 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-bencilaminopiperidina; P.F. 45-46° de ligroína. La des- bencilación con hidrógeno en presencia de un catalizador de 15  
paladio proporciona 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-amino-piperidina; P.E. 127°/0.005 mm de Hg.

El compuesto siguiente puede producirse según los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 4:

20 EJEMPLO 5: 1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)etil]-4-(3,3-difenilpropilamino)piperidina.

P.F. del diclorhidrato 255-257° (descomposición),  
aguja de etanol.

338641



Ejemplo de una preparación galénica: Tabletas.

Sesquihidrato del diclorhidrato de 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-(3,3-difenilpropilamino)-piperidina,  $C_{30}H_{38}N_2O_2 \cdot 2 HCl \cdot 1 \frac{1}{2} H_2O$

5	(compuesto del Ejemplo 1)	0.0609 g <sup>†</sup>
	ácido esteárico	0.0020 g
	pirrolidona polivinílica	0.0050 g
	talco	0.0050 g
	almidón de maíz	0.010 g
10	lactosa	<u>0.0771 g</u>
		para una tableta de 0.160 g

<sup>†</sup>) corresponde a 0.050 g de la base libre

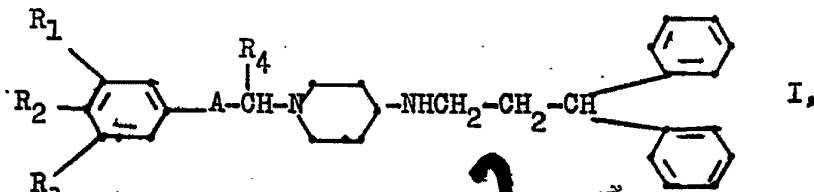
338241



N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de patentes presentadas en Suiza con fechas 22 marzo, 6 de abril, 29 de julio y 27 de diciembre de 1.966, bajo los números 4127/66, 5054/66, 11038/66 y 18613/66, - acogiéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE LA PIPERIDINA"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la producción de derivados de la piperidina de fórmula I,



338241

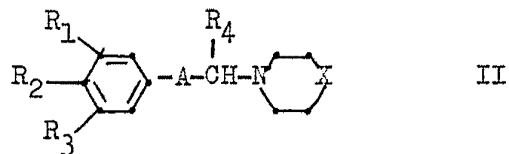


en la que cada una de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un radical metoxi,

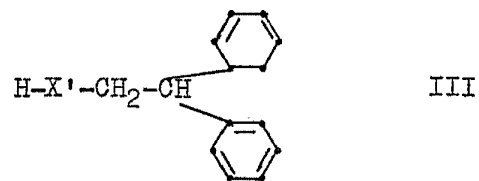
o

5.  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, y
- $R_2$  y  $R_3$  juntamente significan un radical metilendioxi,
- A significa un enlace directo o un radical metileno, y
10.  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo,

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,

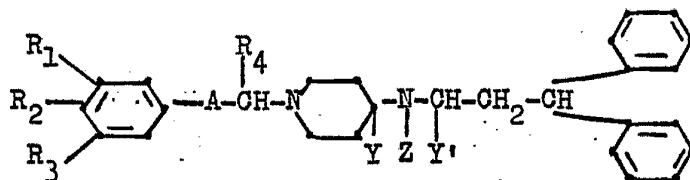


con un compuesto de fórmula III,





en la que  $R_1$  a  $R_4$  tienen los significados arriba indicados, y uno de los símbolos X y X' significa el radical  $>C=O$  y otro el radical  $>CH-NH_2$ , y se reduce la imina resultante de fórmula IV,



IV

5. en la que  $R_1$  a  $R_4$  y A tienen los significados arriba indicados, y uno de los símbolos Y e Y' junto con el símbolo Z significa un segundo enlace entre el átomo de carbono y el de nitrógeno, y otro significa un átomo de hidrógeno.
10. 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reducción mediante hidrogenación sobre un catalizador de metal, con hidrógeno nascente o con un hidruro de metal alcalino complejo.
15. 3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la imina de fórmula IV se reduce in situ con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal.
20. 4ª.- Procedimiento para la producción de derivados de la piperidina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

338241



Esta Memoria consta de uecinueve

hojas, escritas a máquina por una sola cara

Madrid,

20 MAR. 1967

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY  
c/c: Filial de F. Hernández Rola