

1

111043

PATENTE DE INVENCION

Case 2370/III  
37/KU/MK.

20



## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

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

-----

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

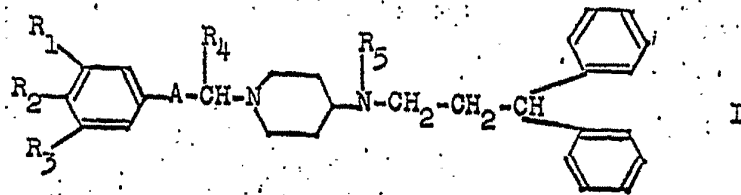
-----

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

La presente invención proporciona derivados

5. de piperidina de fórmula I,

338243



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,

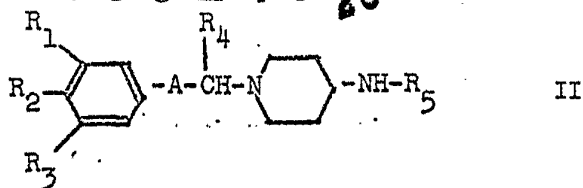
$R_4$  significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo,

y  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno o un radical bencilo,

y sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

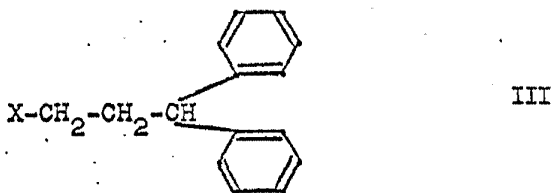
La presente invención proporciona además el siguiente procedimiento para la producción de los compuestos I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar una amina de fórmula II,

338243 20 MAR. 1967



en la que  $R_1$  a  $R_5$  y A tienen los significados arriba  
indicados,

con un compuesto de fórmula III,



en la que X significa el radical ácido de un  
éster reactivo,

5

y cuando se obtiene un compuesto I en el que  $R_5$  significa un  
radical bencilo, y se desea un compuesto I en el que  $R_5$   
significa un átomo de hidrógeno, se disocia el radical  
bencilo hidrogenolíticamente, y cuando se requiere una sal de  
10 adición de ácido, se efectúa la salificación.

De acuerdo con el procedimiento, la reacción de  
una amina de fórmula II con un compuesto de fórmula III, en



338243

la que X significa el radical ácido de un éster reactivo, por ejemplo preferentemente un átomo de cloro o bromo o un radical p-toluenosulfoniloxi, puede efectuarse calentando los dos componentes de la reacción en un disolvente orgánico que sea  
5 inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno, tolueno o xileno, preferentemente en presencia de un agente ligador de ácidos, por ejemplo carbonato potásico o piridina, o una segunda molécula-gramo del compuesto de fórmula II. La reacción se efectúa preferentemente a la  
10 temperatura de reflujo del disolvente y tiene una duración de aproximadamente 2 a 20 horas.

Cualquier radical bencilo que se halle presente puede ser dissociado sacudiendo el producto de la reacción con hidrógeno en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo  
15 metanol, en presencia de un catalizador de paladio.

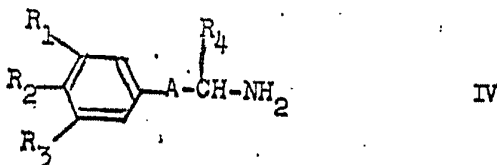


338243

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, metano-sulfónico, p-toluenosulfónico y ciclohexilsulfámico.

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



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:



338243

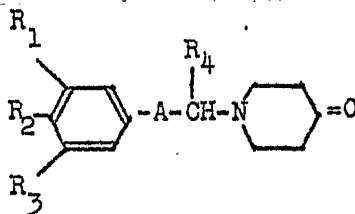
1. Reacción del benzaldehído correspondientemente substituido con hidroxilamina, nitrometano o nitroetano y reducción de las oximas o  $\omega$ -nitroestirenos resultantes;
2. Reducción de los benzonitrilos correspondientemente substituidos;
3. Reacción de las acetofenonas o fenilacetonas correspondientemente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

Luego se hacen reaccionar las fenilalquilaminas de fórmula IV 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



338243

fórmula V,



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

Las aminas de fórmula II se obtienen haciendo  
5 reaccionar compuestos V con bencilamina o con hidroxilamina  
y subsiguiente reducción de las iminas u oximas resultantes,  
por ejemplo con hidrógeno nascente o catalíticamente activado  
o con hidruro de litio-aluminio; cualquier radical bencilo  
que se halle presente puede ser disociado mediante  
10 hidrogenación sobre paladio.



338243

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



338243

(hipertonia). 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.



338243

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

Se calientan hasta ebullición al reflujo durante  
20 horas 26.5 g de 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-amino-  
5 piperidina y 11.5 g de cloruro 3,3-difenilpropílico en 100 cc  
de benceno. Después de enfriar se sacude la mezcla de la  
reacción con agua y la fase orgánica que ha sido secada sobre  
sulfato magnésico se concentra mediante evaporación. Se ob-  
tiene como residuo el compuesto indicado en el título, el que  
10 se convierte en su sesquihidrato de diclorhidrato, el que  
tiene un P.F. de 260-265°, en solución etanólica con ácido  
clorhídrico concentrado.

El diclorhidrato del compuesto indicado en el título  
tiene un P.F. de 278° con descomposición (ligeramente  
15 higroscópico).

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

- 11 -  
3382430



2370/III

Los compuestos siguientes pueden producirse

según el mismo procedimiento:

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

5 P.F. del diclorhidrato 255-260° (no característico),  
prismas de etanol/acetato etílico.

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

10 P.F. del diclorhidrato 220-246° (no característico),  
de etanol.

EJEMPLO 4: 1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)etil]-4-[N-bencil-N-  
(3,3-difenilpropil)amino]piperidina.

P.F. del diclorhidrato 232-234° (descomposición),  
drusas de prismas de etanol.

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

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



1981

**338243**Ejemplo de una preparación galénica: Tabletetas.

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

338243

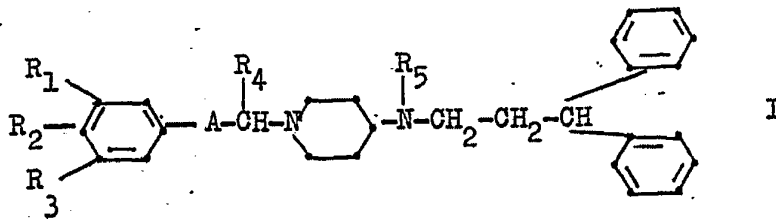
N O T A

20



- 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 una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha 27 de diciembre de 1966,
5. modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha 27 de diciembre de 1966,
10. bajo el número 18.613/66, 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:
- 15.

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



- 14 -  
338243



338243  
2370/III

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,

10.

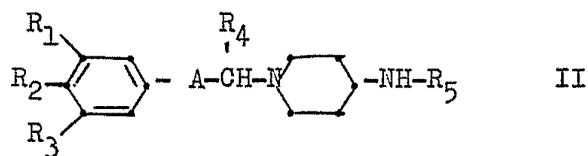
$R_4$  significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, y

$R_5$  significa un átomo de hidrógeno o un radical bencilo,

caracterizado porque se hace reaccionar una amina de -

15.

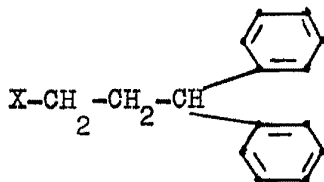
fórmula II,



en la que  $R_1$  a  $R_5$  y A tienen los significados arriba indicados,

con un compuesto de fórmula III,

338243



III

5. en la que X significa el radical ácido de un éster - reactivo, y cuando se obtiene un compuesto I en el que R<sub>5</sub> significa un radical bencilo, y se desea un compuesto I en el que R<sub>5</sub> significa un átomo de hidrógeno, se disocia el radical bencilo hidrogenolíticamente.

10. 2ª.- Procedimiento, según la reindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reacción en un disolvente orgánico inerte, a la temperatura de reflujo del disolvente en presencia de un agente ligador de ácidos.

15. 3ª.- Procedimiento para la producción de derivados de la piperidina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de quince hojas, escritas a máquina por una sola cara.

20 MAR. 1967

Madrid;

SAINDOZ; A.G.,

J. GÓMEZ ACÉBO Y MODET  
 p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz