

338244
EXTRINCO DE INVENCION

Case 2370/IV
37/KU/MK.
=====



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de derivados de piperidina".

- - - - -

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

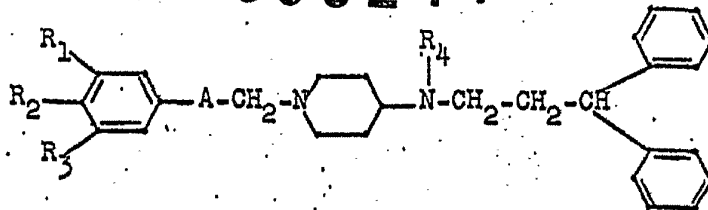
- - - - -

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

La presente invención proporciona deriva-
5. dos de piperidina de fórmula I,



338244



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 bencilo,

y sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

La presente invención proporciona además el siguiente procedimiento para la producción de los

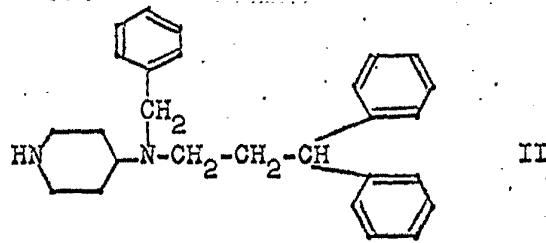
compuestos I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque

338244

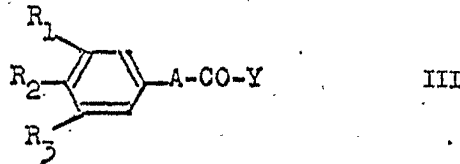


2370/IV

se acila 4-[N-bencil-N-(3,3-difenilpropil)amino]-
piperidina de fórmula II

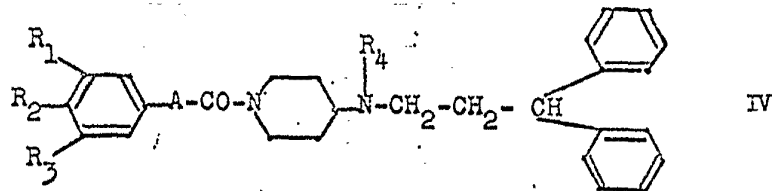


con un compuesto de fórmula III



5 en la que R_1 a R_3 y A tienen los significados
arriba indicados, e

Y significa un átomo de cloro o bromo,
y, cuando en el compuesto resultante de fórmula IV,



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y A tienen los significados
arriba indicados,

10 R_4 significa un radical bencilo, y se desea un compuesto I
en el que R_4 significa un átomo de hidrógeno, se disocia
opcionalmente el radical bencilo en esta etapa,
y se reduce la amida de fórmula IV



338244

con hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula I,

y cuando se obtiene un

5 compuesto I en el que R_4 significa un radical bencilo, y se desea un compuesto I en el que R_4 significa un átomo de hidrógeno, se disocia el radical bencilo hidrogenolíticamente, y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se efectúa la salificación.

10 De acuerdo con el procedimiento se acila primero 4-[N-bencil-N-(3,3-difenilpropil)amino]piperidina de fórmula II con un compuesto de fórmula III, por ejemplo cloruro del ácido 3,4,5-trimetoxifenil-acético, preferentemente en presencia de un agente ligador de ácidos, por
15 ejemplo piridina, amina trietilica o carbonato potásico, o una segunda molécula-gramo del compuesto de fórmula II. La reacción se efectúa en un disolvente orgánico que sea inerte



338244

bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno o tolueno, a la temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada, y tiene una duración de unos cuantos minutos a una hora. Si se desea, puede disociarse el radical bencilo hidrogenolíticamente en esta etapa, o después de la sub-
5 siguiente reducción con hidruro de litio-aluminio.

Luego se hace reaccionar la amida resultante de fórmula IV, por ejemplo 1-(3,4,5-trimetoxifenilacetil)-4-[N-bencil-N-(3,3-difenilpropil)amino]piperidina, con hidruro de
10 litio-aluminio durante media hora a 24 horas en un disolvente orgánico anhidro que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo dioxano o preferentemente tetrahydrofurano. La reacción se efectúa a una temperatura entre 50° y 110°C, preferentemente a la temperatura de reflujo del disolvente usado. El trabajado ulterior se efectúa añadiendo
15 metanol a la mezcla de la reacción enfriada y añadiendo a continuación una solución acuosa saturada de sulfato sódico, separando la precipitación resultante por filtración y evaporando el filtrado.

20 Con el fin de disociar cualquier radical bencilo que se halle presente, se recoge el producto de la reducción en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo metanol, y se sacude con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, preferentemente paladio.



338244

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
- 10 ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fumárico, maleico, malónico, cítrico, tartárico, benzoico, metano-sulfónico, p-toluenosulfónico y ciclohexilsulfámico.

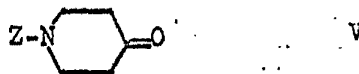


20 MAR 1967

338244

El compuesto de fórmula II es nuevo, y juntamente con el procedimiento para su producción, también forma parte de la presente invención. Este puede ser producido como sigue: Se condensa difenilpropilamina con un derivado de piperidona

5 de fórmula V,



en la que Z significa un radical protector, por ejemplo acetilo, benzoilo, carbetoxi o carbobenciloxi,

se reduce la imina resultante mediante hidrogenación catalítica o con borohidruro sódico, se benzila el derivado resultante de 4-(3,3-difenilpropilamino)piperidina, por ejemplo mediante reacción con un haluro bencilico en presencia de un agente ligador de ácidos, y seguidamente se separa el radical protector Z hidrolíticamente, por ejemplo mediante calentamiento con una solución acuosa de ácido clorhídrico en etanol.

10

15

Los compuestos de fórmula III se obtienen de los ácidos carboxílicos libres correspondientes mediante reacción con cloruro tionílico, pentacloruro de fósforo o tribromuro de fósforo.

338244



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.



338244

(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, sustancias 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.

20 MAR. 1967

2370/IV

338244

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

5 Se añade por gotas mientras se agita una solución de 6.4 g de cloruro del ácido 3,4,5-trimetoxifenil-acético en 50 cc de tolueno a una solución de 10.0 g de 4-[N-bencil-N-(3,3-difenilpropil)amino]piperidina y 2.1 cc de piridina en 100 cc de tolueno. Se agita la mezcla a la temperatura
10 ambiente durante 10 minutos y luego se añaden 200 cc de agua.

Se separa la fase de tolueno, se sacude 2 veces con 50 cc de solución de hidróxido sódico 1 N, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra mediante evaporación a presión reducida. La 1-(3,4,5-trimetoxifenilacetil)-4-[N-
15 bencil-N-(3,3-difenilpropil)amino]piperidina se obtiene en forma de resina de color pardo claro, la que se sigue trabajando sin mayor purificación.



338244

Se calientan hasta ebullición mientras se agita 7.1 g de 1-(3,4,5-trimetoxifenilacetil)-4-[N-bencil-N-(3,3-difenilpropil)amino]piperidina en 150 cc de tetrahydrofurano con 1.5 g de hidruro de litio-aluminio durante 40 minutos. Se
5 añade metanol por gotas a la mezola de la reacción y después de la adición de una solución acuosa saturada de sulfato sódico se filtra; se concentra el filtrado mediante evaporación. Se disuelve el producto bruto aceitoso en 50 cc de etanol, se añaden 5 cc de ácido clorhídrico concentrado y se
10 concentra hasta que se produce la cristalización. El diclorhidrato de 1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)etil]-4-[N-bencil-N-(3,3-difenilpropil)amino]piperidina cristaliza de etanol en drusas de prismas con un P.F. de 232-234° (descomposición).

Se sacude con hidrógeno una solución de 13.6 g de
15 diclorhidrato de 1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)etil]-4-[N-bencil-N-(3,3-difenilpropil)amino]piperidina en 250 cc de metanol en presencia de un catalizador de paladio (10 % sobre óxido de aluminio). Cuando cesa la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado a
20 presión reducida hasta que empieza la cristalización. El diclorhidrato de 1-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)etil]-4-(3,3-difenilpropilamino)piperidina cristaliza de etanol en forma de agujas con un P.F. de 255-257° (descomposición).



338244

El material inicial puede, por ejemplo, producirse como sigue: Se condensa 1-benzoilpiperidona-4 en solución alcohólica con 3,3-difenilpropilamina para dar 1-benzoil-4-(3,3-difenilpropilimino)piperidina, la que se hidrogena como tal con hidrógeno en presencia de un catalizador de platino para dar 1-benzoil-4-(3,3-difenilpropilamino)piperidina; P.F. 185-195°/0.005 mm de Hg. La bencilación con bromuro bencilico en presencia de un agente ligador de ácidos, por ejemplo una segunda molécula-gramo de 1-benzoil-4-(3,3-difenilpropilamino)piperidina, proporciona 1-benzoil-4-[N-bencil-N-(3,3-difenilpropil)amino]piperidina (P.F. del clorhidrato 230-232° de metanol/acetato etílico).

La hidrólisis del clorhidrato de 1-benzoil-4-[N-bencil-N-(3,3-difenilpropil)amino]piperidina con ácido clorhídrico acuoso-alcohólico proporciona 4-[N-bencil-N-(3,3-difenilpropil)amino]piperidina (destilada en un baño de aire a 190°/0.005 mm de Hg; P.F. del destilado cristalino 65-68°).

Los compuestos siguientes pueden producirse según el mismo procedimiento:



338244

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

P.F. del sesquihidrato del diclorhidrato 260-263°
(agujas de etanol al aprox. 90 %).

5 P.F. del diclorhidrato 278° (descomposición),
después de cristalizar de metanol/éter (ligeramente
higroscópico).

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

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

Ejemplo de una preparación galénica: Tabletas.

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

| | | |
|----|---------------------------|------------------------|
| 15 | (compuesto del Ejemplo 2) | 0.0609 g ^{†)} |
| | ácido esteárico | 0.0020 g |
| | pirrolidona polivinílica | 0.0050 g |
| | talco | 0.0050 g |
| 20 | almidón de maíz | 0.010 g |
| | lactosa | 0.0771 g |
| | | <hr/> |
| | para una tableta de | 0.160 g |

^{†)} corresponde a 0.050 g de la base libre

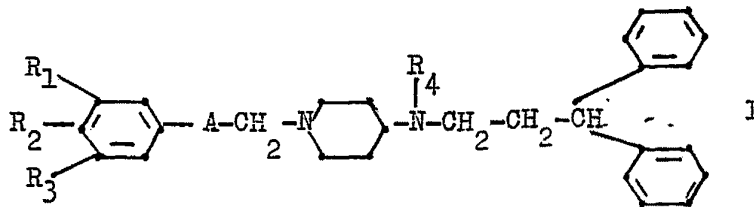


338244

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 una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha 27 de diciembre de 1.966, bajo el número 18.613/66, acogándose 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 DE RIVADOS DE PIPERIDINA"; caracterizándose por lo siguiente:

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



338244

20



338244

- 15 -

2370/IV

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

5.

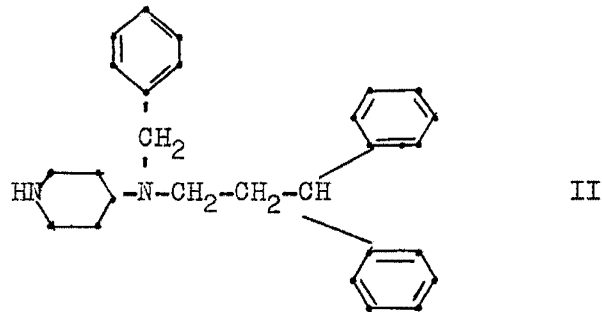
R_2 y R_3 juntamente significan un radical metilendioxi,

A significa un enlace directo o un radical metileno, y

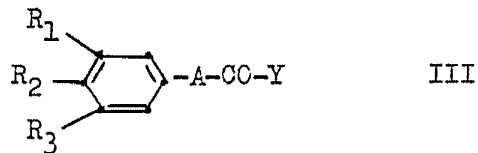
10.

R_4 significa un átomo de hidrógeno o un radical bencilo,

caracterizado porque se acila 4- \overline{N} -bencil- \overline{N} -(3,3-difenil-propil)amino/piperidina de fórmula II



con un compuesto de fórmula III,

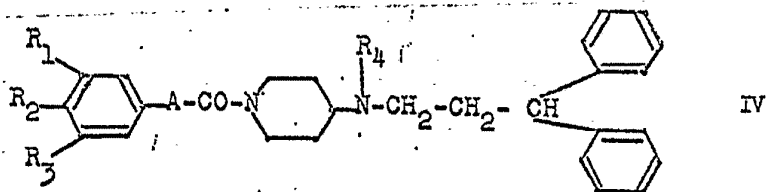




338244

en la que R₁ a R₃ y A tienen los significados arriba indicados, e

Y significa un átomo de cloro o bromo, y, cuando en el compuesto resultante de fórmula IV,



5 en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y A tienen los significados arriba indicados,

R₄ significa un radical bencilo, y se desea un compuesto I en el que R₄ significa un átomo de hidrógeno, se disocia opcionalmente el radical bencilo en esta etapa,

10 y se reduce la amida de fórmula IV con hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, y cuando se obtiene un compuesto I en el que R₄ significa un radical bencilo, y se desea un compuesto I en el que R₄ significa un
15 átomo de hidrógeno, se disocia el radical bencilo hidrogenolíticamente.



338244

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se efectúa a una temperatura entre 50º y 110º C.

5. 3ª.- Procedimiento para la producción de derivados de piperidina; tal y como queda - sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

20 MAR. 1967

Madrid,

SANDOZ, A.G.,

J. GOMEZ ACEBO Y MODT

p. Firmado: F. Hernández Ruiz