



342930

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

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

= . =

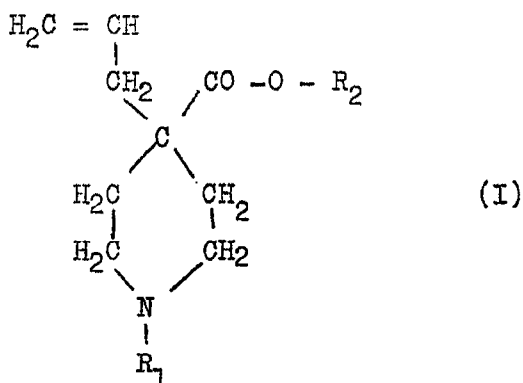
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparación de nuevos derivados de piperidina con propiedades valiosas farmacológicamente.

Se ha hallado sorprendentemente, que los de-

5. rivados de piperidina de la fórmula general, I

10.



en la que

15.

R_1 significa un grupo alquílico con 7 a 9



342930

- átomos de carbono, un grupo fenilalquí-
lico con 4 átomos de carbono a lo sumo en el
radical alquílico, un grupo 2-(N-alcanoi-
anilino)-etílico con 4 átomos de carbono a
lo sumo en el radical alcanoi, el radi-
cal 2-anilinoetílico, 2-(N-alil-anilino)-
-etílico, 2-fenoxietílico, 2-benzoietílico
o cinamílico,
- y
10. R_2 significa un grupo alquílico inferior,
y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos,
poseen propiedades valiosas farmacológicamente en espe-
cial actividad analgésica y antitusígena en índice te-
rapéutico favorable. La actividad analgésica se expresa
en especial en los compuestos, que contienen en R_1 un
núcleo fenílico. La actividad antitusígena se presen-
ta en todos los tipos de compuesto, sin embargo es de
interés especial en los compuestos con un grupo alquí-
lico según la definición, como R_1 . Los compuestos de
20. la fórmula general I y sus sales de adición de ácido
son por esto apropiados como materias activas, para pre-
parados farmacéuticos para calmar y eliminar dolores
de orígenes diferentes o la tos irritativa. Su admi-
nistración puede efectuarse oral, rectal o parentéri-
camente.
- 25.

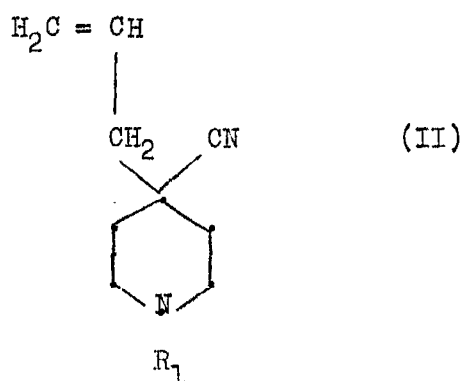


342930

Según el procedimiento de acuerdo con la invención se preparan los compuestos de la fórmula general I y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos al someter a alcoholisis en forma de por sí conocida, el

5. grupo nitrílico de un compuesto de la fórmula general II

10.



15.

en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

y en caso deseado el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal con un ácido inorgáni-



342930

- co u orgánico. La alcoholisis se efectúa mediante acción simultánea o subsiguiente de un ácido mineral, de un alcohol inferior y eventualmente agua. Por ejemplo, los nitrilos de la fórmula general II se hierven a reflujo, durante varias horas, en alcoholes inferiores, en presencia de un ácido mineral concentrado, en especial ácido sulfúrico. Según otra forma de realización del procedimiento se hace actuar en caliente, sobre un nitrilo de la fórmula general II, ácido clorhídrico, el clorhidrato de
5. cloruro imídico originado se hace reaccionar con un alcohol inferior, con agua para formar el clorhidrato de éster imidoalquílico correspondiente y éste se transforma con agua en el éster alquílico de la fórmula general I. Los nitrilos necesarios para este procedimiento, como materias de partida, de la fórmula general II se dejan
10. preparar por su parte, por ejemplo mediante reacción de isonipecotamida con un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general R_1-OH y transformación de la isonipecotamida l-sustituída obtenida en el nitrilo correspondiente, por ejemplo mediante ebullición
15. con cloruro de tionilo en benceno y a continuación se prepara la introducción del radical alquílico análogamente al procedimiento de preparación primeramente citado
- 20.



= 5 =

342930

Los derivados de piperidina obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención, de la fórmula general I, se transforman a continuación en caso deseado y en forma usual en sus sales de adición

5. con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo se trata una solución de un derivado de piperidina de la fórmula general I en un disolvente orgánico, como éter dietílico, metanol o etanol, con el ácido deseado como componente de sal o una solución del mismo y se separa inmediatamente la sal precipitada o tras adición de un segundo líquido orgánico, como por ejemplo éter dietílico a metanol.

- Para la utilización, como materias activas para medicamentos pueden utilizarse en lugar de bases libres, sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente, es decir sales con aquellos ácidos, cuyos aniones en la clasificación que entra en consideración, o no muestran ninguna acción farmacológica o muestran la acción farmacológica apropiada deseada. Además es ventajoso, que las sales a utilizar como materias activas sean bien cristalizables y no sean higroscópicas o lo sean poco. Para la formación de sal con derivados de piperidina de la fórmula general I pueden utilizarse, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido me-



= 6 =

342930

- tansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxi-tansulfónico, el ácido acético, el ácido tartárico, el ácido málico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico,
5. el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico, el ácido ombólico o el ácido 1,5-naftalindisulfónico.

- Los nuevos derivados de piperidina de la fórmula general I y sus sales se administran peroral, rectal
10. o parentéricamente. Las sales unitarias de bases libres o sus sales tolerables farmacéuticamente se halla entre 1 y 100 mg para pacientes adultos. Formas apropiadas unitarias de dosis, como grageas, cápsulas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia
15. de 0,5 a 50 mg de un derivado de piperidina de la fórmula general I o de una de sus sales tolerables farmacéuticamente. Especialmente para el tratamiento de tos pueden entrar en consideración asimismo tabletas desleibles así como formas de aplicación oral no dosificadas unitaria-
20. mente, como por ejemplo jarabes y gotas para la tos elaboradas con las materias auxiliares usuales.

- El ejemplo siguiente aclara la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, sin embargo no limita en ninguna forma el ámbito de la inven-
25. ción, las temperaturas se indican en grados Celsius.



= 7 =

342930

EJEMPLO

2,3 g de 1-(2-feniletíl)-4-alil-isonipeotonitrilo se vierten a reflajo durante 11 horas con 10 cc de etanol absoluto y 2,3 cc de ácido sulfúrico concentrado.

5. Luego la mezcla reaccional se regula alcalinamente bajo refrigeración con amoniaco concentrado y se extrae con cloroformo. El extracto se seca, se evapora el cloroformo y el residuo se destila. El éster etílico del ácido 1-(2-fenilétíl)-4-aril-isonipeotínico hierve a
10. 126-128°/0,015 torr. El fumarato preparado con la dosis calculada de ácido fumárico en éter muestra, tras re-cristalización en isopropanol, el punto de fusión de 138°.

- En forma análoga se prepara el éter etílico del
15. ácido 1-(3-fenilpropil)-4-alil-isonipeotínico, punto de ebullición 178°/0,01 torr, fumarato punto de fusión 138° y el éster etílico del ácido 1-n-octil-4-alil-isonipeotínico, punto de ebullición 130-140°/0,01 torr, fumarato punto de fusión 147-148°.

20. El nitrilo necesario como materia de partida, se prepara como sigue:

- a) En un matraz de cuello de 200 cc se adicionan bajo nitrógeno a 4,5 g de bromobenceno en 60 cc de éter absoluto, bajo agitación, 0,40 g de hilo de
25. libio cortado en pequeños trozos con lo cual el éter ini-



= 8 =

342930

- cia la ebullición. Luego que ha disminuido la reacción, la mezcla se hierve todavía durante dos horas y media a reflujo. A la solución obtenida de feniltio se adiciona de una vez 6,35 g de trifenilmetanol en 25 cc
5. de 1,2-dimetoxietano absoluto, con lo cual la solución se tinte de rojo profundo a causa de la formación del trifeniltio y hierve levemente. Después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, se adiciona a
10. 28^a 5,5 g de 1-(2-fenilétil)-isonipicotónitrilo (preparado mediante reacción de isonipicotamida con bromuro 2-feniletílico con presencia de carbonato sódico y yoduro sódico en acetona hirviente, y ebullición de la 1-(2-feniletil)-isonipicotamida con cloruro de tionilo en benceno) a 5 cc de éter absoluto. Bajo leve elevación
15. de la temperatura decolora la solución rojo profunda. Se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se trata de una vez con 3,4 g de bromuro alílico en 20 cc de éter absoluto. La mezcla se agita durante dos horas y media a temperatura ambiente, con
20. lo cual se tinte de color amarillento y precipita el bromuro lítico. A continuación la mezcla reaccional se descompone con 20 cc de agua y se concentra en el evaporador por rotación. Se adiciona éter al residuo y la solución de éter obtenida se extrae 4 veces con ácido
25. clorhídrico diluido. Los extractos ácidos se regulan alcalinamente y se extraen a fondo con cloroformo.



= 9 =

342930

Los extractos de cloroformo se secan y concentran. El residuo se fina en éter, la solución de éter se seca y concentra y el residuo se destila. El 1-(2-fenilétil)-4-alil-isonipeconitrilo hierve a 126-139°/0,2 torr.

5. El clorhidrato clorurado con ácido clorhídrico en éter funde, tras recristalización en metanol, μ : 293-294°.

Los 4-isonipeconitritos 1-sustituídos necesarios para los otros productos finales, se preparan en forma totalmente análoga.

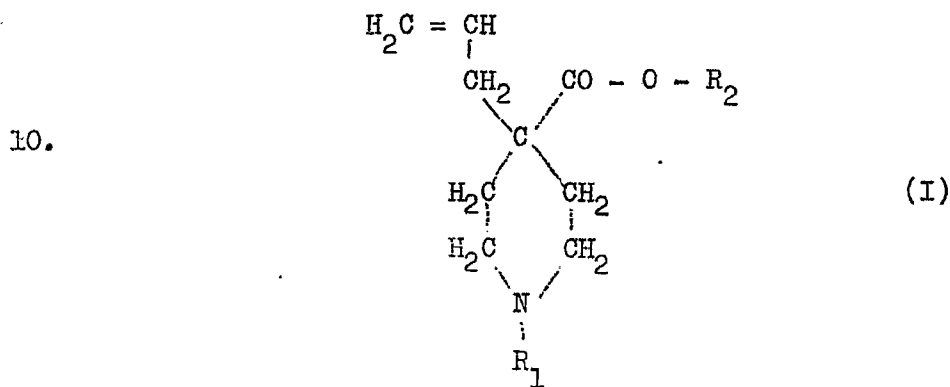


N O T A

342930

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 10 192/66 del 13 de Julio de 1966.

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



15.

en la que

- 20. R_1 significa un radical alquílico con 7 a 9 átomos de carbono, un grupo fenilalquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo en el radical alquílico, un grupo 2-(N-alcanoil-anilino)-etílico con 4 átomos de carbono a lo sumo en el radical alcanoilo, el radical 2-anilinoetílico, 2-(N-alil-anilino)-etílico, 2-fenoxietílico, 2-benzofetili-



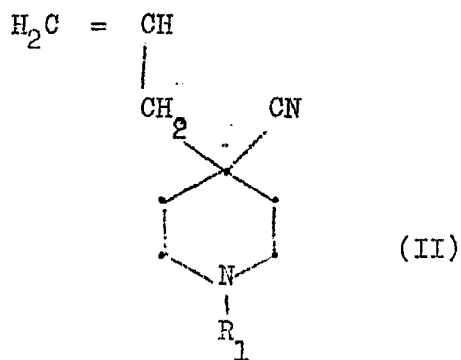
342930

co o cinámico y

R_2 significa un grupo alquílico inferior,

y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque el grupo nitrilo de un compuesto de la fórmula general

5. II,



10.

en la que

15.

R_1 tiene la significación arriba indicada, se somete en forma de por sí conocida a la alcoholisis y en caso deseado un compuesto así obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.



342930

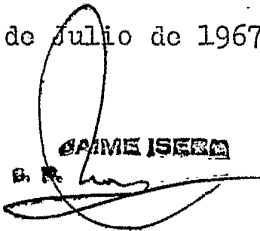
2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piperidina.

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

5.

Madrid, a 12 de Julio de 1967

p.a.


B. N. **SAIME ISESA**

Firmado: JOSE RODRIGUEZ