



Case E 4-2427

342933

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).

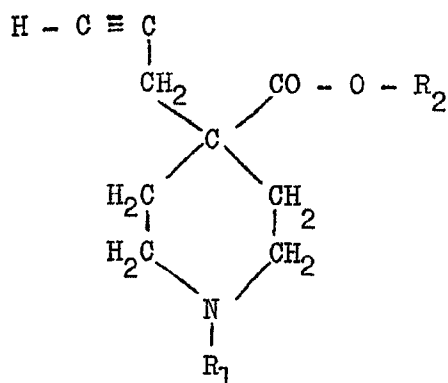
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

Se ha hallado sorprendentemente, que los derivados de piperidina de la fórmula general I,

5.



(I)

10.



342933

en la que

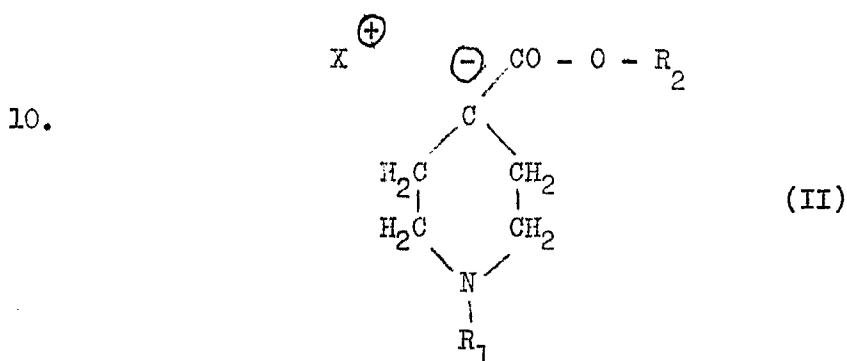
5. R_1 significa un grupo alquílico con 7 a 9 átomos de carbono, un grupo fenilalquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo en el radical alquílico, un grupo 2-(N-alcanoil-anilino)-etílico con 4 átomos de carbono a lo sumo en el radical alcanoilo, el radical 2-anilinoetílico, 2-(N-alil-anilino)-etílico, 2-fenoxietílico, 2-benzoiletílico 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 especial actividad analgésica y antitusígena en índice terapéutico favorable. La acción analgésica prevalece en los compuestos que contienen en R_1 un núcleo fenilénico, mientras que los compuestos con un grupo alquílico como R_1 según la definición, actúan principalmente como antitusígenos. Los compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido son por esto apropiados como materias activas para preparados farmacéuticos para calmar y eliminar dolores de orígenes diferentes o la tos irritativa.
15. La ilustración puede efectuarse oral, rectal o
20. parentéricamente.
- 25.



342933

Los nuevos derivados de piperidina de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido se dejan preparar partiendo de ésteres alquílicos de ácido isonipecotínico sustituido en posición 1 mediante el radical

5. R_1 . Según el procedimiento de acuerdo con la invención, un compuesto de metal alcalino de un éster de ácido isonipecotínico que corresponde a la fórmula general II,



15. en la que

X^{\oplus} significa un ión de metal alcalino, en especial un ión de litio, y

R_1 y R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

20. se hace reaccionar en un disolvente orgánico inerte con un éster apto para reacción del 2-propin-1-ol, y en caso deseado, el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.



342933

5. Como éster apto para reacción del 2-propin-1-ol antes citado pueden entrar en consideración especialmente, los haluros, como el bromuro, yoduro y cloruro, además los ésteres de ácido alcansulfónico y de ácido arensulfónico, como el éster de ácido metansulfónico o bien el éster del ácido p-toluensulfónico.

10. Como medio reaccional para la reacción principal es apropiado por ejemplo una mezcla de éter dietílico absoluto o de tetrahidrofurano con 1,2-dimetoxietano (éter dimetílico de etilenglicol). Los compuestos de metal alcalino de la fórmula general II se preparan in situ a partir de otros compuestos metálicos alcalinos apropiados. El

15. trifenilmotillitio especialmente apropiado como tal se forma en especial a partir de otro compuesto de litio orgánico, como fenillitio, al adicionar por ejemplo al fenillitio preparado en forma de por sí conocida que se encuentra en el éter dietílico, una solución de difenilmetano en 1,2-dimetoxietano. Con ello el dimetildifenillitio da

20. soluciones intensamente teñidas, y se sigue fácilmente su formación como también su consumo mediante el éster de ácido isonipecotínico adicionado a continuación de la fórmula general II. En lugar de trifenillitio puede utilizarse por ejemplo asimismo trifenilmotilsodio y trifenilmetilpotasio. Las fases del procedimiento según la invención

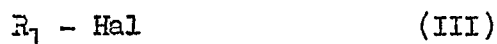
25. son en mayor tiempo débilmente exotérmica y se dejan



342933

realizar a temperatura ambiente o temperatura débilmente elevada, en cada caso puede asimismo refrigerarse en caso necesario la mezcla reaccional según las materias de partida y el grosor de las partes.

5. Una cierta cantidad de ésteres alquílicos de ácido isonipecotínico de la fórmula general II, l-sustituídos es conocida y otros son preparables en forma sencilla análogamente a los conocidos. Por ejemplo se obtienen tales materiales de partida mediante cuaternización de
10. ésteres alquílicos de ácido isonicotínico inferiores con compuestos halogenados de la fórmula general III



en la que

Hal significa cloro, bromo o yodo,

15. R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

y a continuación hidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de catalizadores de rodio-óxido de aluminio.

20. La reacción de un éter alquílico de ácido isonipecotínico inferiores con un haluro de la fórmula general III o un éster de ácido metansulfónico o de ácido p-toluensulfónico correspondiente es en general aplicable es decir también para materias de partida con un grupo R_1 alifático insaturado.



342933

- 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 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 o metanol.
- 5.
- 10.

- 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.
- 15.

- 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 metansulfónico, el ácido etansulfónico,
- 20.
- 25.



342933

- el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido tartárico, el ácido málico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido benzoico, el ácido salicílico,
5. el ácido fenilacético, el ácido mandélico, el ácido embólico o el ácido 1,5-naftalindisulfónico.

- Los nuevos derivados de piperidina de la fórmula general I y sus sales se administran peroral, rectal o parentéricamente, Las dosis unitarias de bases libres
10. o sus sales tolerables farmacóticamente 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 de 0,5 a 50 mg de un derivado de piperidina de la fórmula general
15. I o de una de sus sales tolerables farmacóticamente. Especialmente para el tratamiento de tos pueden entrar en consideración asimismo tabletas desleibles así como formas de aplicación oral no dosificadas unitariamente, como por ejemplo jarables y gotas para la tos elaboradas
20. 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 invención, las temperatura se indican en grados Celsius.



342933

EJEMPLO

- En un matraz de cuatro cuollos de 350 cc se adiciona bajo nitrógeno 11,0 g de bromobenceno en 100 de éter absoluto bajo agitación, 0,98 g en pequeños trozos de hilos
5. de litio cortados y lavados con éter de petróleo, con lo que el éter inicia la ebullición. Después que ha disminuido la reacción, la mezcla se hierve todavía a reflujo durante dos horas y media. A la solución obtenida de fenillitio se adiciona de una vez a 30°, 17,1 g de
 10. difenilmetano en 30 cc de 1,2-dimetoxietano absoluto, con lo cual se tinte de rojo profundo la solución a causa de la formación de trifenilmotillitio y hierve ligeramente. Después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente se adiciona a 28°, 18,3 g de éster
 15. etílico del ácido 1-(3-fenilpropil)-isonipecotínico en 20 cc de éter absoluto. Bajo ligera elevación de la temperatura decolora la solución rojo profunda. Se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente y a continuación se trata de una vez con 8,0 g de bromuro de
 20. propargilo (3-bromopropina) en 20 cc de éter absoluto. La mezcla se agita durante dos horas y media a temperatura ambiente, con lo cual se tinte de amarillento y precipita el bromuro de litio. A continuación, la mezcla reaccional se descompone con 10 cc de agua y se concentra en



342933

- el evaporador de rotación. Se adiciona éter al residuo y la solución de éter obtenida se extrae cuatro veces con ácido clorhídrico diluido. Los extractos ácidos se regulan alcalinamente y se extraen agotando con cloroformo. Los extractos de cloroformo se secan y concentran. El residuo se fija en éter, la solución de éter se seca y concentra y el residuo se destila. El éster etílico del ácido l-(3-fenilpropil)-4-(2-propinil)-isonipecotínico hierve a 170-172°/0,05 torr. El aceite
5. se disuelve en éter y se adiciona el 95% de la dosis teórica de ácido fumárico. El fumarato se filtra por succión y recristaliza en isopropanol. El fumarato del éster etílico del ácido l-(3-fenilpropil)-4-(2-propinil)-isonipecotínico funde a 153°.
- 10.
15. En forma análoga se preparan:
el éster etílico del ácido l-n-heptil-4-(2-propinil)-isonipecotínico,
el éster etílico del ácido l-n-octil-4-(2-propinil)-isonipecotínico, punto de ebullición 128-135°/0,02 torr,
20. fumarato, punto de fusión 119-120°;
el éster etílico del ácido l-n-nonil-4-(2-propinil)-isonipecotínico;
el éster etílico del ácido l-bencil-4-(2-propinil)-isonipecotínico; punto de ebullición 131-159°/0,05 torr
25. fumarato punto de fusión 157-158°;



= 10 =

342933

- el éster etílico del ácido 1-(feniletíl)-4-(2-propinil)-isonipecotínico, punto de ebullición 139-143^o/0,08 torr, clorhidrato punto de fusión 212-213^o;
- El éster etílico del ácido 1-(2-fenoxietil)-4-(2-propinil)-isonipecotínico, punto de ebullición 168-169^o/1 torr.
5. fumarato punto de fusión 138-139^o;
- el éster metílico del ácido 1-(3-fenilpropil)-4-(2-propinil)-isonipecotínico, punto de ebullición 134-139^o/0,01 torr, fumarato punto de fusión 153-154^o;
10. el éster propílico del ácido 1-(3-fenilpropil)-4-(2-propinil)-isonipecotínico, punto de ebullición 143^o/0,05 torr, fumarato 155-156^o;
- el éster etílico del ácido 1-(2-fenilpropil)-4-(2-propinil)-isonipecotínico;
15. el éster etílico del ácido 1-[2-(N-fenil-propilanilino)-etil]-4-(2-propinil)-isonipecotínico;
- el éster etílico del ácido 1-[2-(N-alil-anilino)-etil]-4-(2-propinil)-isonipecotínico;
- el éster etílico del ácido 1-(3-fenilpropil)-4-(2-propinil)-isonipecotínico, punto de ebullición 170-189^o/0,05 torr, fumarato 166-167^o;
20. el éster etílico del ácido 1-cinamil-4-(2-propinil)-isonipecotínico, punto de ebullición 170-178^o/0,02 torr, fumarato 164-165^o;
25. el éster etílico del ácido 1-(4-fenilbutil)-4-(2-propinil)-isonipecotínico, punto de ebullición 165-185^o/



342933

0,01 torr, fumarato punto de fusión 117-118°;

Los ésteres alquílicos de ácido isonipecotínico l-sustituidos necesarios como materias de partida para la preparación de los compuestos arriba citados, se dejan

5. preparar, por ejemplo como sigue:

a) 20 g de éter etílico del ácido isonicotínico se hierven a reflujo durante 5 horas con 75,5 g de bromuro 3-fenil propílico en 100 cc de etanol. Luego el etanol se evapora

10. bajo vacío, el residuo se disuelve en agua y la solución acuosa se extrae tres veces con éter. Al evaporar la solución acuosa bajo vacío y por último bajo alto vacío permanece el éster etílico del bromuro 4-carboxi-1-(3-fenilpropil)-piridínico.

b) 24,1 de la sal cuaternaria anterior se hidrogena a 15. temperatura ambiente y 3-4 atmósferas en presencia del catalizador de rodio-óxido de aluminio (5% de rodio) en 200 cc de etanol. A continuación se filtra el catalizador y se concentra lo filtrado. El residuo se deposita en capas con cloroformo y se regula alcalinamente con lejía

20. de sosa concentrada. El cloroformo se separa y la fase acuosa se extrae a fondo con cloroformo. Las soluciones de cloroformo reunidas se lavan con solución de cloruro sódico saturada, se secan y concentran y el residuo se destila bajo alto vacío. El éster etílico del ácido 1-(3-fenilpropil)-isonipecotínico hierve a 130-132°/0,08 torr.

25.

= 12 =



342933

En forma totalmente análoga se obtienen las materias de partida para la preparación de los otros compuestos de la fórmula general I, indicados en el anterior ejemplo.

= .. =



342933

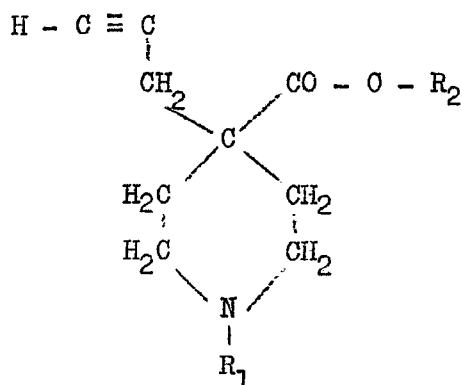
N O T A

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 10.190/66 del 13 de Julio de 1966.

5.

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

10.



en la que

15.

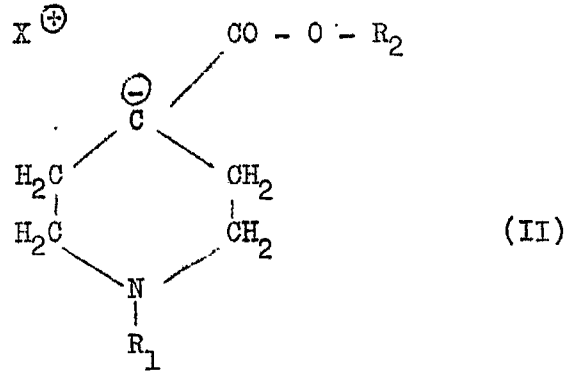
R_1 significa un grupo alquílico con 7 a 9 átomos de carbono, un grupo fenilalquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo en el radical alquílico, un grupo 2-(N-alcanoil-anilino)-etílico con 4 átomos de carbono a lo sumo en el radical alcanoilo, el radical 2-aniloctílico, 2-(N-alil-anilino)-etílico, 2-fenoxi-etílico, 2-benzoil-etílico o cinamílico, y

20.



342933

5. R_2 significa un radical alquílico inferior, y sus sales de adición de ácido, caracterizado, porque se hace reaccionar un compuesto alcalinometálico de un éster de ácido isoniprocotínico que corresponde a la fórmula general II,



en la que

15. X^{\oplus} significa un ión alcalinometálico, y R_1 y R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

20. con un éster del 2-propil-1-o apto para reacción, 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.

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

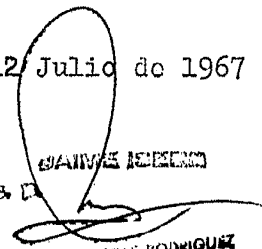
= 15 =



342933

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

Madrid, a 12 Julio de 1967
pa.


Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ