

342.936



Case E 4-2427 C+

342936

C07D 211/36 // A61K 31/445
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).

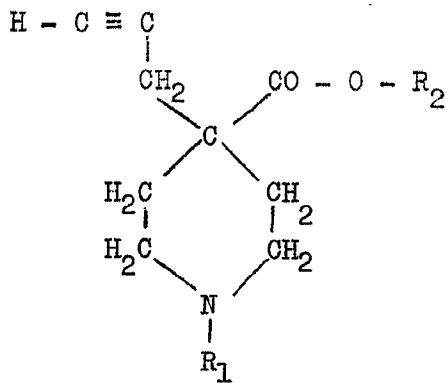
= . =

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.



10.

(I)



342936

en la que

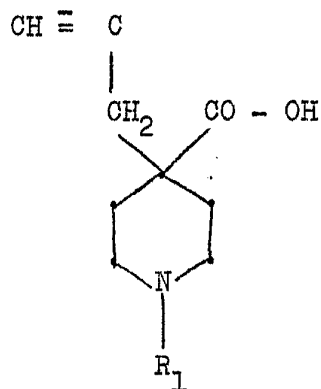
5. R_1 significa un grupo alquílico con 7 a 9 átomos de carbono, un grupo fenilalquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo en el radical alquílico, un grupo 2-(N-alcanoil-anilino)-etílico con 4 átomos de carbono a lo sumo en el radical alcanoilo, el radical 2-anilinoetílico, 2-(N-alil-anilino)-etílico,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



342936

Los nuevos derivados de piperidina de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido se dejan preparar, al transformar en forma de por sí conocida, un ácido 4-(2-propinil)-isonipecotínico l-sustituido de la fórmula general II

10.



en la que

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

en un éster alquílico inferior, y en caso deseado, este último se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. Por ejemplo se hace reaccionar un ácido

342936



- carboxílico de la fórmula general II con un diazoalcano inferior, en especial diazometano, o en presencia de un agente desdoblador de agua, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluensulfónico o carbodiimida dicitclohexílica, con un alcohol inferior. Según una variante de la esterificación se transforma el ácido carboxílico de la fórmula general II, primero en un derivado funcional apto para reacción y este último se hace reaccionar, eventualmente en presencia de un agente ligador de ácido, con un alcohol inferior. Por ejemplo, se obtiene mediante calentamiento del ácido carboxílico con cloruro de tionilo, el clorhidrato de cloruro de ácido carboxílico correspondiente, que al hervir con un alcohol inferior produce el clorhidrato del éster alquílico inferior correspondiente. Según otra variante de la esterificación se transforma los ácidos carboxílicos de la fórmula general II, primero en una sal metálica, en especial una sal alcalinometálica, de plata o de plomo y esta se hace reaccionar con un éster apto para reacción de un alcohol inferior, por ejemplo con un haluro alquílico inferior, éster alquílico de ácido p-toluensulfónico inferior o sulfato dimetílico. Eventualmente se realiza la reacción en un disolvente orgánico, como por ejemplo, benceno, tolueno, éter, tetrahidrofurano o dioxano y se completa mediante calentamiento.
5.
10.
15.
20.
25.

342936



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 inor-

5. gánicos 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.
- 10.

Para la utilización, como materias activas para medicamentos pueden utilizarse en lugar de bases libres, sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente,

15. 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
20. 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,
- 25.

= 6 =
342036



5. 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 malcico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico, el ácido embólico o el ácido 1,5-naftalindisulfónico.

10. 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 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 I o de una de sus sales tolerables farmacóticamente.

15. 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 con las materias auxiliares usuales.

20.

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.

342936



EJEMPLO

- 3,0 g de 1-(2-feniletíl)-4-(2-propinil)-isonipeco-
tonitrilo se hierven a reflujo durante 15 horas con 30
cc de ácido clorhídrico concentrado. Luego el ácido clorhí-
drico se concentra bajo vacío y el residuo se disuelve
5. en agua. La solución acuosa se lava dos veces con éter,
a continuación se regula alcalinamente con lejía de so-
sa diluida, se extrae de nuevo con éter y seguidamente
se acidula con ácido clorhídrico concentrado y se con-
centra en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en
10. isopropanol, la solución se filtra y lo filtrado se con-
centra. El ácido 1-(2-feniletíl)-4-(2-propinil)-isoni-
pecotínico bruto que permanece se hierve a reflujo du-
rante tres horas con 30 cc de etanol absoluto. El etanol
15. se concentra en vacío, el residuo se disuelve en agua,
y la solución regula alcalinamente con lejía de sosa di-
luida y se extrae dos veces con éter. Las soluciones de
éter reunidas se secan sobre carbonato potásico y con-
centran. El residuo se destila al alto vacío, con lo
20. cual se obtiene el éster etílico del ácido 1-(2-feniletíl)-
4-(2-propinil)-isonipecotínico (punto de ebullición 139-
143°/0,08 torr), que se transforma con ácido clorhídrico
en éter en el clorhidrato de punto de fusión 212-213°.

En forma análoga se obtienen el éster etili-

= 8 =

342936



co del ácido l-(3-fenilpropil)-4-(2-propinil)-isonipe-
cotínico, punto de ebullición 170-172°/0,05 torr,
fumarato punto de fusión 153°, y el éster etílico del
ácido l-n-octil-4-(2-propinil)-isonipecotínico, punto
5. de ebullición 128-135°/0,02 torr, fumarato punto de
fusión 119-120°.

= . =

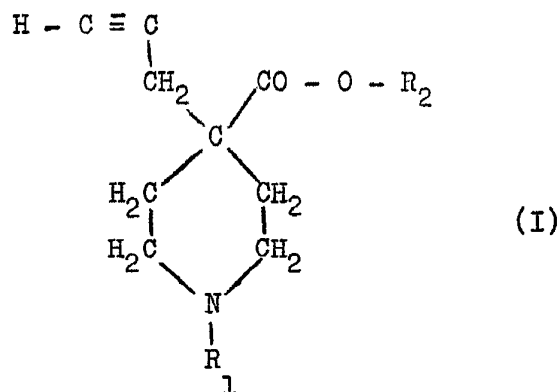


N O T A

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 alcancilo, el ra-

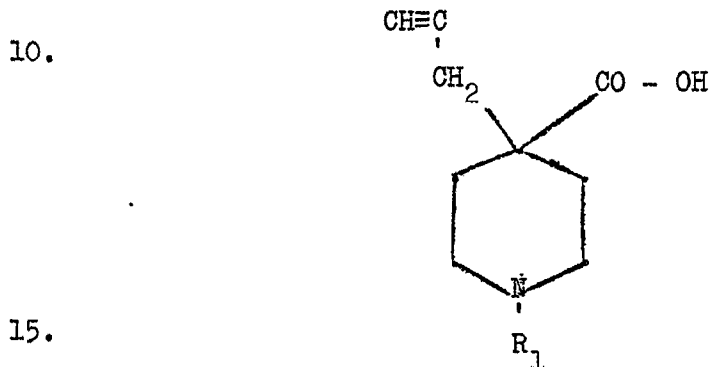
= 10 =
342936



dical 2-aniloetílico, 2-(N-alil-anilino)-etílico,
2-fenoxi-etílico, 2-benzoil-etílico o cinamílico,
y

R_2 significa un grupo alquílico inferior,

5. y sus sales de adición de ácido, caracterizado, porque un éster reactivo de un ácido 4-(2-propinil)-isonipecotínico 1-sustituido o un derivado del mismo apto para reacción que corresponden a la fórmula general



en la que

- R_1 tiene la significación arriba indicada,
con un alcohol en presencia de un agente ligador de ácido o
20. bien este ácido mediante reacción con un diazoalcano inferior,
con un alcohol inferior, y en presencia de un agente deshidra-
tante se transforma por esterificación en un éster alquílico
inferior y en caso deseado un compuesto así obtenido de la
fórmula general I se transforma en una sal de adición con un
25. ácido inorgánico u orgánico.

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

Según se describe y reivindica en la presente

342930



memoria descriptiva que consta de once hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 12 de Julio de 1967

p.a.


Firmado: JOSE RODRIGUEZ