

PATENTE DE INVENCION

Ref: Le A 10 172-Sp. 4



343837

343837

Memoria Descriptiva

sobre:

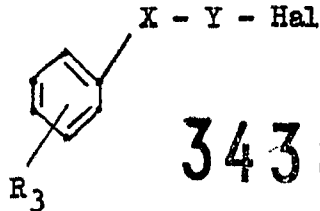
"Procedimiento para la obtención de piperi-
deidos de ácido".

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alema-
na, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

El objeto de la invención es un procedimiento
para la obtención de nuevos piperideidos de ácido.

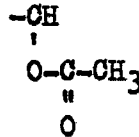
Se ha descubierto que se obtienen nuevos pipe-
rideidos de ácido si los haluros de ácido de fórmula
5. general,

24 AGO. 1957



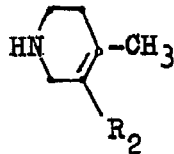
343837

en la que Hal significa un átomo de halógeno, X un enlace directo o un radical $-CH_2$, o un radical $-CH_2CH_2$, o un radical $-CH=CH$, o un radical $-CHOH$, o un radical



Y significa un radical $-CO$ o un radical $-SO_2$ y R_3 representa hidrógeno, o uno o varios radicales alcoxi de bajo peso molecular, radicales acetoxi, o radicales acetilamino, se hacen reaccionar con piperideinas de fórmula general

5.

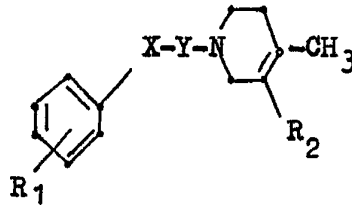


en la que R_2 significa hidrógeno o un radical metilo, en un disolvente en presencia de un aceptor de hidrógeno halogenado, en caso dado se saponifican radicales R_3 y de la mezcla de reacción se aislan los compuestos de fórmula general

10.



343837



5. en la que X, Y y R₂ tienen los significados arriba indicados y R₁ significa hidrógeno o uno o varios radicales hidroxilo, que pueden estar acetilados o alquilados, o los radicales amino, que pueden estar acetilados.

10. Como haluros de ácido son adecuados los cloruros o bromuros del ácido carboxílico o del ácido sulfónico aromáticos o aromático-alifático mixtos por ejemplo el bromuro del ácido fenil-acético, el cloruro del ácido o-acetoxifenilacético, el cloruro del ácido p-acetoxi-fenilacético, el cloruro del ácido p-acetamino-fenilacético, el cloruro del ácido 2,5-dimetoxi-fenilacético, el cloruro del ácido acetil-mandéslico, el cloruro 2,5-diacetoxi-benzofílico, el cloruro 2-acetoxi-

15. -benzofílico, el cloruro del ácido benzenosulfónico, el cloruro del ácido dihidrocim amónico, el cloruro del ácido bencilsulfónico, el cloruro del ácido 3,4-dimetoxi-cinamónico, el cloruro p-acetaminobenzolsulfónico, etc.

20. Como piperideinas entran en consideración la

343837-4 AGO. 1961



4-metil- Δ^3 -piperideina o la 3,4-dimetil- Δ^3 -piperideina.

5. Como aceptores de hidrógeno halogenado son adecuadas las bases terciarias tales como la piridina, colidina, dimetilanilina, o trietilamina o también las bases inorgánicas tales como la sosa cáustica o potasa cáustica acuosa. También se emplean las piperideinas mismas como aceptores de hidrógeno halogenado.

10. Como disolventes se pueden emplear los disolventes inertes con relación a los participantes en la reacción, por ejemplo los hidrocarburos, tales como el ciclohexano, el benceno o el tolueno, los éteres tales como el dimetiléter o el tetrahidrofurano, los disolventes polares, tales como el acetonitrilo, el cloroformo o el cloruro metilénico. También se pueden emplear como disolventes las bases terciarias, por ejemplo la piridina.

15. Como disolventes se pueden emplear los disolventes inertes con relación a los participantes en la reacción, por ejemplo los hidrocarburos, tales como el ciclohexano, el benceno o el tolueno, los éteres tales como el dimetiléter o el tetrahidrofurano, los disolventes polares, tales como el acetonitrilo, el cloroformo o el cloruro metilénico. También se pueden emplear como disolventes las bases terciarias, por ejemplo la piridina.

20. Convenientemente se hace reaccionar un mol de haluro de ácido con 1,0 hasta 1,2 moles de la piperideina correspondiente en presencia de 1,0 hasta 2,5 moles del aceptor de hidrógeno halogenado. En caso de que la piperideina asuma el papel de aceptor de hidrógeno halogenado se necesitan 2,0 moles. Excesos superiores en piperideina o en disociador de hidrógeno/^{halogenado}no perjudican. Son convenientes cuando hayan de asumir el papel del disolvente.

25. La temperatura a emplear en la reacción depende de la capacidad de reacción de los haluros de ácido y se encuentra entre -20 y $+100^{\circ}\text{C}$, preferentemente entre 0 y 80°C . De acuerdo con los componentes de reac-

30.



343837

ción empleados asciende el tiempo de reacción a 30 minutos hasta 2 horas.

5. La saponificación ulterior, a efectuar en caso dado en los productos O-acetilados o N-acetilados del procedimiento, se pueda realizar en forma en sí conocida con lejías acuosas o alcohólicas, tales como NaOH o KOH. En los productos del procedimiento O-acetilados es para esto suficiente la temperatura ambiente.

10. Los nuevos compuestos, obtenidos de acuerdo con la presente invención, muestran una fuerte eficacia colerética y sobrepasan parcialmente a los coleréticos conocidos con respecto a su fuerza y duración de eficacia. Algunos compuestos muestran aquí una toxicidad aguda sorprendentemente reducida en aplicación oral.

15. Ejemplo 1

- En una mezcla de 19,4 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperidaina, 20,2 partes en peso de trietilamina y 200 partes en volúmen de éter anhidro se deja fluir a 0°C una solución de 30,9 partes en peso de cloruro del ácido fenilacético en 50 partes en volúmen de éter anhidro y 25 partes en volúmen de cloruro metilénico, a continuación se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, se calienta durante 2 horas bajo reflujó y se deja enfriar. El precipitado se aspira, se lava con éter, la solución así obtenida se concentra por evaporación en vacío, el concentrado se destila en alto vacío. P.e. 0,002 146 - 150°C, n_D^{20} 1,5546, rendimiento 30,8 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperideido del ácido fenilacético.

30. Ejemplo 2 - Se proceda como descrito en el ejemplo 1,

-6-343837-4 AGO



5. se sustituye sin embargo el cloruro del ácido fenil-acético por el cloruro del ácido 2,5-dimetoxifenilacético. Se obtienen 54 partes en peso de la 4-metil- Δ^3 -piperideido que se limpia en óxido de aluminio neutro (grado de actividad II) en éter. Rendimiento 47 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperideido del ácido 2,5-dimetoxifenilacético.

Ejemplo 3

10. Se procede como descrito en el ejemplo 1, pero como cloruro de ácido se emplea cloruro del ácido O-acetil-mandélico.

15. El producto de reacción se saponifica parcialmente a 0°C con 120 partes en volumen de sosa cáustica 2N etanólica dejando reposar durante 12 horas. Se retira el disolvente en vacío, el residuo se recoge en éter, la solución etérea se lava neutro con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra por evaporación. Se obtienen así 34 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperideido del ácido mandélico que se disuelven y precipitan en éter. P.f. 77 hasta 79°C.

Ejemplo 4

25. En una solución de 20,0 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperideina y 17,6 partes en peso de piridina en 200 partes en volumen de benceno se vierte una mezcla de 51,2 partes en peso de cloruro 2,5-diacetoxi-benzofílico y 200 partes en volumen de benceno a 45°C, a continuación se calienta durante 1 hora bajo reflujo, se enfría la solución, se libera del hidrocloreto de piridina precipitado y se concentra por evaporación.
30. Se obtienen de esta manera 53 partes en peso de 4-metil-

-7-
343837

-4



5. Δ^3 -piperideido del ácido 2,5-diacetoxi-benzoico. Estos se disuelven en 100 partes en volúmen de etanol y dejando reposar con 240 partes en volúmen de NaOH 2N durante un periodo de 30 minutos se saponifica parcialmente. La solución alcohólica se acidifica con HCl 2N, se extrae con éter, la solución etérea se seca brevemente con Na_2SO_4 y se filtra. Después de breve tiempo cristaliza el 4-metil- Δ^3 -piperideido de ácido 2,5-dihidroxi-benzoico de la solución etérea. P.f. 195-198°C.

10. Ejemplo 5

15. Se procede como descrito en el ejemplo 4, pero como cloruro de ácido se emplean 39,7 partes en peso de cloruro 2-acetoxibenzoílico. Se obtienen de esta manera 42 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperideido del ácido 2-acetoxibenzoico, que se saponifican como descrito en el ejemplo 4. P.f. 100 - 102°C.

Ejemplo 6

20. Una mezcla de 22 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperideina, 50 partes en peso de trietilamina, 100 partes en volúmen de dimetilformamida, 35,2 partes en peso de sulfocloruro bencénico y 50 partes en volúmen de benceno se agitan durante 2 horas a 90°C. Se deja enfriar, se aspira el hidrocloreto trietilamínico, se concentra la solución en vacío, el residuo se recoge en éter, la solución etérea se lava con agua, se seca brevemente sobre Na_2SO_4 y se concentra por evaporación. Se obtienen así 40 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperideido del ácido bencenosulfónico que se pueden limpiar disolviendo y precipitando en etanol. P.f. 80 - 81°C, rendimiento 70 % de la teoría.
- 25.
- 30.

343837

4 AGO



Ejemplo 7

- En una solución de 22 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperideina, 30 partes en peso de piridina en 200 partes en volúmen de benceno se vierte, a unos 10°C,
5. una solución de 33,6 partes en peso de cloruro del ácido dihidrocinamónico en 50 partes en volúmen de benceno se calienta durante 2 horas bajo reflujo, se deja enfriar, se retira el hidrocloreto de piridina y la solución se concentra por evaporación. El residuo se destila en alto vacío. P.f. 0,001 - 0,005 145 - 150°C, n_D^{20} : 1,5495.
10. Rendimiento 39,6 partes en peso (86 %) de 4-metil- Δ^3 -piperideido del ácido dihidrocinamónico.

Ejemplo 8

15. Una mezcla de 22 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperideina, 30 partes en peso de piridina, 150 partes en volúmen de dimetilformamida y 38 partes en peso de cloruro del ácido bencilsulfónico se agitan durante 2 horas a 80°C. Se deja enfriar, se retira el disolvente en vacío, el residuo se reparte entre agua y una mezcla de éter-bencénico, se seca la fase orgánica y se concentra por evaporación. De esta manera se obtienen
20. 35 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperideido del ácido bencilsulfónico que se limpian disolviendo y precipitando en alcohol. P.f. 116 - 117°C.
- 25.

Ejemplo 9

- En una mezcla de 13,1 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperideina, 18 partes en peso de piridina y 150 partes en volúmen de benceno se introducen a unos
30. 10°C 27 partes en peso de cloruro del ácido 3,4-dime-

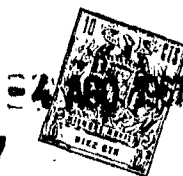
343837

- toxicinamónico, se calienta a continuación durante 2 horas bajo reflujo, se enfría, se retira el hidrocloreuro de piridina de la mezcla de reacción y la solución se concentra por evaporación. El residuo se disuelve en una mezcla de benceno-éter y agitando con agua se libera de los componentes solubles en agua.
5. Después de secar la solución y retirar el disolvente se obtiene un producto de reacción que solidifica al frotar con éter. Rendimiento 26 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperideido del ácido 3,4-dimetoxicinamónico. P.f. 113 - 115°C.
- 10.

Ejemplo 10

- En una mezcla de 18, 1 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperideina, 15 partes en peso de piridina y 100 partes en volumen de benceno se vierte a unos 10°C una solución de 40 partes en peso de cloruro del ácido p-acetoxi-fenilacético en 50 partes en volumen de benceno, se calienta a continuación durante 1 hora bajo reflujo, se enfría, se retira el hidrocloreuro de piridina de la mezcla de reacción y la solución se concentra en vacío. El residuo se disuelve en cloroformo y agitando con agua se libera de los componentes hidrosolubles. El 4-metil- Δ^3 -piperideido del ácido p-acetoxi-fenilacético, que se obtiene después de secar la solución y retirar el disolvente, se agita a unos 20°C con 225 partes en volumen de sosa cáustica 2N en presencia de 30 partes en volumen de etanol durante 1 hora. La solución se acidifica con ácido clorhídrico 2N bajo refrigeración, el precipitado obtenido se extrae con cloroformo, la fase orgánica se lava con agua y
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

343837



5. se seca sobre sulfato sódico. Mediante concentración por evaporación de la solución se obtiene de ella el 4-metil- Δ^3 -piperideido del ácido p-hidroxi-fenilacético que, se disuelve y precipita de acetona. Rendimiento 28 partes en peso, P.f. 144 hasta 146°C.

Ejemplo 11

10. Se procede como descrito en el ejemplo 10, se sustituye sin embargo el cloruro del ácido p-acetoxifenilacético por el cloruro del ácido m-acetoxifenilacético, el 4-metil- Δ^3 -piperideido del ácido m-hidroxi-acético obtenido se limpia mediante cromatografía en óxido de aluminio (grado de actividad II) en acetona y se disuelve y precipita a continuación en etanol acuoso al 50 %. Rendimiento 25 partes en peso. P.f. 102 hasta 104°C.
- 15.

Ejemplo 12

20. En una mezcla de 19,2 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperideina, 20,2 partes en peso de trietilamina y 150 partes en volumen de benceno se vierte a unos 10°C una solución de 37 partes en peso de cloruro del ácido o-metoxi-fenilacético en 50 partes en volumen de benceno, se agita a continuación durante 1 hora a 80°C, se aspira del hidrocioruro trietilamínico y se retira el disolvente en vacío. El residuo se recoge en éter, se libera con agua de los componentes hidrosolubles. Después de evaporar el disolvente y limpiar cromatográficamente el residuo en óxido de aluminio (grado de actividad II) en acetona se obtienen 46 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperideido del ácido o-metoxi-fenilacético.
- 25.
- 30.



Ejemplo 13

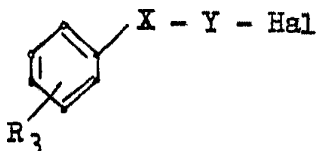
5. Se procede como en el ejemplo 12, se sustituye el cloruro del ácido por cloruro del ácido p-metoxi-fenilacético y se obtienen 45 partes en peso de 4-metil- Δ^3 -piperideido del ácido p-metoxi-fenilacético.

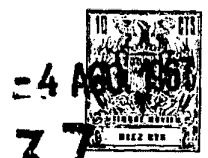
- N O T A -

10. 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.

15. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Alemania, con fecha 5 de agosto de 1966, bajo el número F 49 877 IVd/12 p; acogiéndose por lo 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 OBTENCIÓN DE PIPERIDEIDOS DE ACIDO"; caracterizándose por lo siguiente:

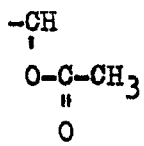
25. 1a.- "Procedimiento para la obtención de piperideidos de ácido", caracterizado porque los haluros de ácido de fórmula general



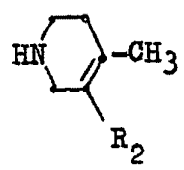


343837

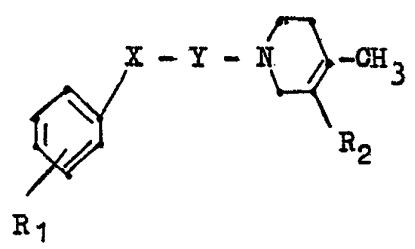
en la que Hal significa un átomo de halógeno, X representa un enlace directo o un radical CH₂, o un radical -CH₂CH₂, o un radical -CH=CH, o un radical -CHOH,



5. Y significa un radical -CO, o un radical SO₂, y R₃ significa hidrógeno o uno o varios radicales alcoxi de bajo peso molecular, radicales acetoxi o radicales acetilamino, se hacen reaccionar con piperideinas de fórmula general



10. en la que R₂ significa hidrógeno o un radical metilo, en un disolvente en presencia de un aceptor de hidrógeno halogenado, en caso dado se saponifican los radicales R₃ y, de la mezcla de reacción, se aísla los compuestos de fórmula general



15. en la que X, Y y R₂ tienen el significado arriba indi-



cado y R₁ significa hidrógeno o uno ó varios radicales hidroxilo que puedan estar acetilados o alquilados, o radicales amino que puedan estar acetilados.

5. 2ª.- "Procedimiento para la obtención de piperideidos de ácido", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

24 AGO. 1967

Madrid

10. **FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**

J. GÓMEZ ACEDO Y MODEJ
p. p. Firmador: A. GARCIA BRAYO