

349732

P.-37.213

B 90 912-Case 1/270

Rehecha I

**Memoria descriptiva**



1969

14 MAR 1969

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

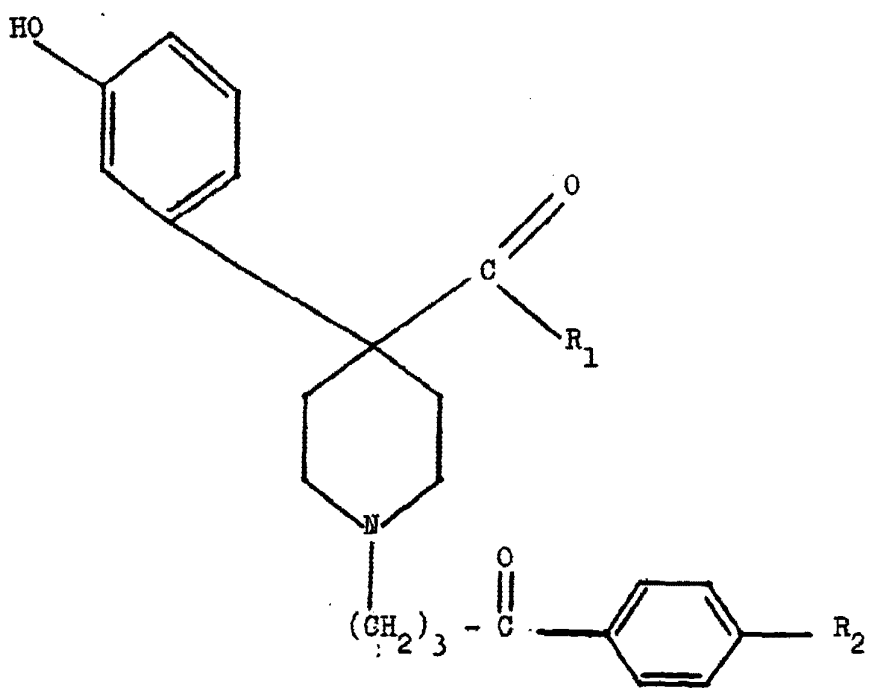
con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1-(4-  
OXO-4-FENIL-BUTIL)-PIPERIDINAS"

(Clase Internacional C07d)

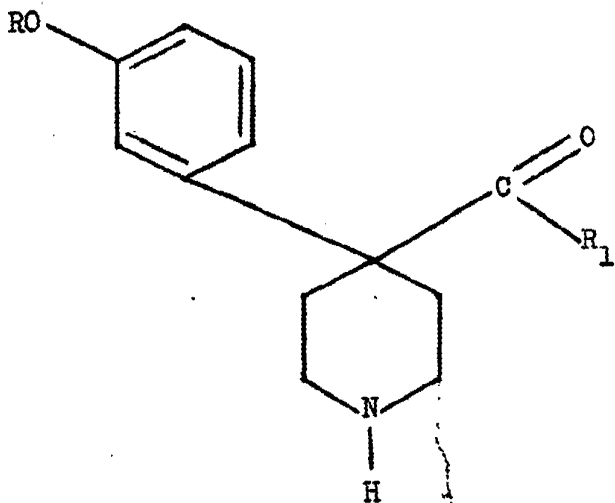


El invento concierne a la preparación de nuevas 1-(4-oxo-4-fenil-butil)-piperidinas sustituidas en la posición 4, de la fórmula general I.

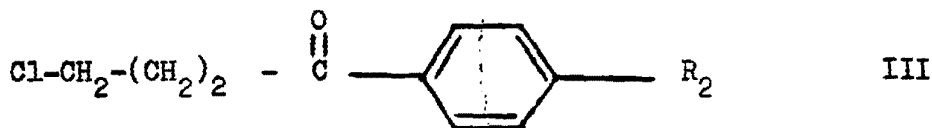


5 en la que  $R_1$  significa un grupo alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono y  $R_2$  significa hidrógeno, cloro, bromo, metilo o metoxi, así como sus sales por adición de ácido.

De acuerdo con el invento, los nuevos compuestos pueden ser preparados por reacción de las correspondientes piperidinas secundarias de la fórmula general



en que R significa hidrógeno o metilo y R<sub>1</sub> tiene los significados antes indicados, con una 4-cloro-butirofenona de la fórmula general



en la que R<sub>2</sub> posee los significados antes indicados.

5            La reacción se verifica preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico apropiado y de una base débil, por ejemplo, carbonato de hidrógeno y sodio, o bicarbonato de sodio, convenientemente a temperaturas entre 30 y 150°C. Los compuestos de la reacción pueden  
10 ser empleados en este caso en la proporción molar de 1:1, pero preferiblemente se utiliza la correspondiente 4-clorobutirofenona en exceso. Para acelerar la reacción, se pueden añadir pequeñas cantidades de yoduro alcalino. Como disolventes se prefieren los alcoholes o una mezcla

14



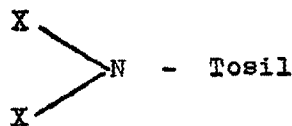
de dimetilformamida y tetrahidrofurano. También es posible desmetilar un grupo metoxi que se encuentre en el anillo fenilo.

5 Los compuestos obtenidos de fórmula general I pueden ser convertidos en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas o compatibles, por ejemplo, por tratamiento con un ácido orgánico o inorgánico, tal como ácidos minerales, ácido acético, ácido propiónico, ácido caprónico, ácido metanosulfónico, ácido tartárico, 10 ácido fumárico, ácido maléico, ácido cítrico o ácido ascórbico.

Los nuevos derivados de piperidina son valiosos productos farmacéuticos. Se caracterizan por una fuerte acción analgésica. Los compuestos son sustancias que 15 no causan ninguna depresión. Por lo tanto, pueden ser utilizados en la medicina humana como analgésicos que no provocan ninguna depresión.

Los nuevos compuestos pueden ser transformados a todas las formas de preparación usuales para fines 20 farmacéuticos, por ejemplo, se pueden preparar a partir de los mismos, píldoras, grageas, tabletas, supositorios, emulsiones, soluciones y soluciones para inyección.

Los materiales de partida pueden ser preparados de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, se 25 puede hacer reaccionar (3-metoxifenil)-acetonitrilo con una amida de la fórmula





en la que X significa un grupo beta-halogenoetilo, de acuerdo con Eisleb, Chem. Ber. 74 (1941) 1433, con cierre de anillo y subsiguientemente con una disociación o separación de éter (véase memoria de Patente alemana N° 5 679.281, Patente suiza N° 236.312).

Las reacciones de Grignard de 4-fenil-4-ciano-10 piperidinas han sido descritas varias veces en la bibliografía (por ejemplo en la Patente alemana 679.281). De manera análoga, para la preparación de los materiales de partida se hicieron reaccionar 1-tosil-4-fenil-4-ciano-10 piperidinas. La cetimina tosilada en la posición 1 resultante puede ser destosilada de acuerdo con los textos de bibliografía citados y puede ser saponificada para formar una cetona.

15 Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento:

Ejemplo 1

Metanosulfonato de 1-[3-(4-cloro-benzoil)-propil]-4-(3-hidroxi-fenil)-4-acetil-piperidina.

20 13,2 g (0,06 moles) de 4-(3-hidroxi-fenil)-4-acetil-piperidina, 7,6 g de carbonato de hidrógeno y sodio y 19,5 g (0,09 moles) de 4,4'-dicloro-butirofenona son hervidos o calentados bajo reflujo en 70 ml de dimetilformamida y 175 ml de tetrahidrofurano durante 24 ho-  
25 ras, después de añadir 0,3 g de yoduro de sodio. Subsiguientemente, se concentra en el evaporador rotativo y se vierte en 500 ml de agua. De esta manera, se separa la base cruda en forma sólida. Es filtrada con succión,



es lavada con agua, y es secada (21 g = 87% de la teoría).  
La base es disuelta, con calentamiento, con la cantidad  
calculada de ácido metanosulfónico (5,1 g) en aproximada-  
mente 50 ml de etanol, y la solución es mezclada con éter  
5 hasta justamente la formación de turbiedad. Cristalizan...  
24,5 g de metanosulfonato de la 1-[3-(4-cloro-benzoil)-  
propil]-4-(3-hidroxi-fenil)-4-acetil-piperidina con un  
punto de fusión de 162 a 163,5°C. Después de recrystaliz-  
zar a partir de etanol y éter, se obtienen 23 g de sus-  
10 tancia pura de punto de fusión 163 a 164°C.

Análogamente al modo de trabajo indicado en:  
el Ejemplo 1, se obtuvieron los siguientes productos fi-  
nales.

14 M



Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Punto de fusión, °C
2	CH <sub>3</sub>	Cl	Clorhidrato 229-230
3	CH <sub>3</sub>	Br	Clorhidrato 207-209
4	CH <sub>3</sub>	H	Clorhidrato 192-193
5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Clorhidrato 180-181
6	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Clorhidrato 163-165
7	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Cl	Clorhidrato 158-161
8	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	Clorhidrato 168-171
9	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Clorhidrato 111-112
10	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	Clorhidrato 182-184

Ejemplos de formulación

Ejemplo A - Tabletas

Metanosulfonato de 1-(3-benzoil-propil)-4-(3-hidroxi- fenil)-4-acetil-piperidina .....	50 mg
Lactosa .....	95 mg
Fécula de maiz .....	45 mg
Acido silícico coloidal .....	2 mg
Almidón soluble .....	5 mg
Estearato de magnesio .....	3 mg
	<hr/>
	200 mg

349732

14



Clorhidrato de 1-(3-benzoilpropil)-4-(3-hidroxi-fenil)	
4-acetilpiperidina .....	75 mg
Lactosa .....	100 mg
Fécula de maiz .....	65 mg
Acido silícico coloidal .....	2 mg
Almidón soluble .....	5 mg
Estearato de magnesio .....	3 mg
	<hr/>
	250 mg

8 - mi



5 Preparación: El material activo es mezclado con una parte de los materiales auxiliares y es granulado con una solución en agua de almidón soluble. Después de secar el granulado, se añade a la mezcla el resto de los agentes auxiliares y se moldea por compresión a la mezcla a la forma de tabletas.

Ejemplo B - Supositorios

	Metanosulfonato de 1-(3-benzoil-propil)-	
	4-(3-hidroxi-fenil)-4-acetil-piperidina	50 mg
10	Lactosa	250 mg
	Witepsol W 45 hasta	1,7 g

15 Preparación: El material activo y la lactosa son mezclados entre ellos, y la mezcla es suspendida de forma homogénea en la masa fundida para supositorios. La suspensión es moldeada por colada en moldes enfriados, para formar supositorios de 1,7 g de peso.

Ejemplo C - Ampollas

	Metanosulfonato de 1-(3-ben	Metanosulfonato de 1-(3-ben
	zoil-propil)-4-(3-hidroxi-	zoilpropil)-4-(3-hidroxi-
20	fenil)-4-acetil-piperidina	fenil)-4-acetil-piperidina
	..... 35 mg	..... 50 mg
	Cloruro de sodio ... 5 mg	Cloruro de sodio .. 7 mg
	Agua bidestilada ...	Agua bidestilada ..
	hasta 1,0 ml	hasta 1,0 ml

14 MAR



Ejemplo D- Gotas

Clorhidrato de 1-(3-benzoil-propil)-4-(3-hidroxifenil)-  
4-acetil piperidina 0,7 g  
Ester metílico del ácido para-oxibenzoico 0,07 g  
5 Ester propílico del ácido para-oxibenzóico 0,03 g  
Agua desmineralizada, hasta 100,0 ml

Esta solicitud que corresponde a la presenta-  
da en la República Federal Alemana el 26 de Enero de  
1967, con el número B 90 912, se acoge a los beneficios  
10 del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad  
Industrial.

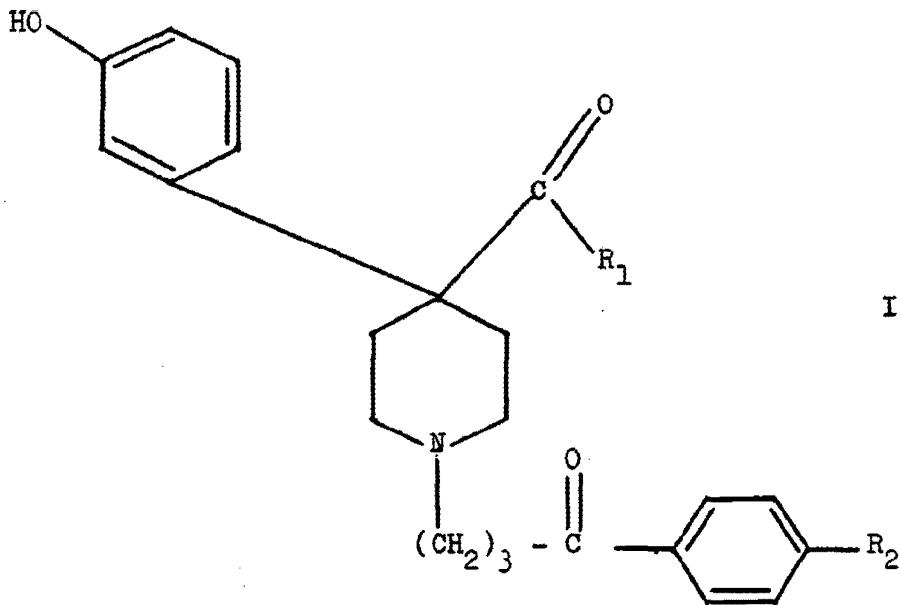
R E I V I N D I C A C I O N E S

Los puntos de invención propia y nueva que  
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de  
15 Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los  
siguientes:

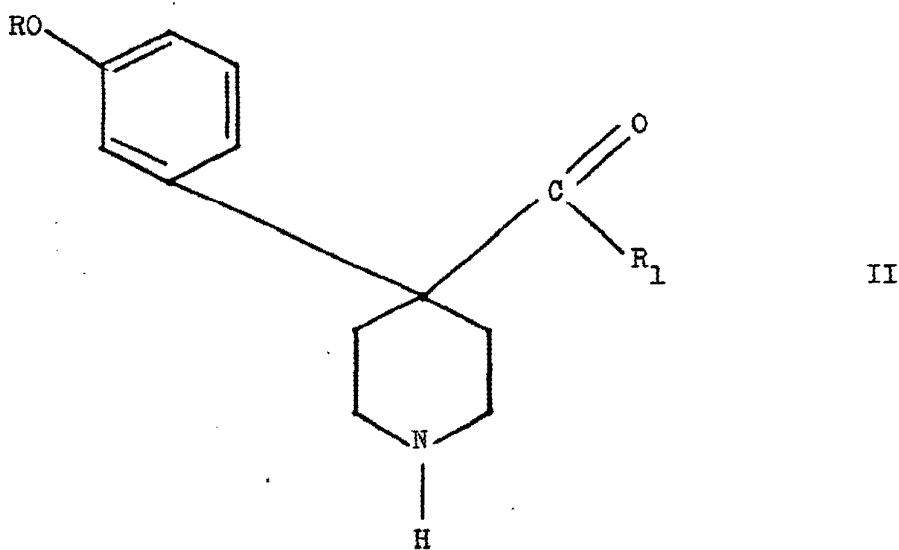
1.- Procedimiento para la preparación de  
nuevas 1-(4-oxo-4-fenil-butil)-piperidinas de la fórmula  
general



759

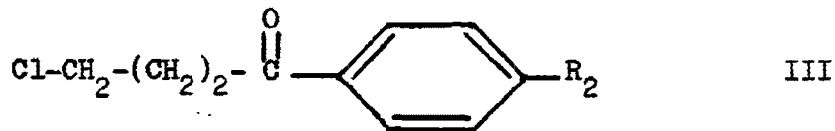


en la que  $R_1$  significa un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, y  $R_2$  significa hidrógeno, cloro, bromo, metilo o metoxi, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se alcohola en el átomo de nitrógeno a un derivado secundario de piperidina de la fórmula





en la que R significa hidrógeno o metilo y R<sub>1</sub> tiene los significados antes indicados, con una butirofenona de la fórmula general



preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico y una base débil, porque eventualmente se desmetila un grupo metoxi que se encuentra en el anillo fenílico de un compuesto de la fórmula I, y porque eventualmente se convierte a los compuestos así obtenidos en sus sales por adición de ácido.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza el agente de alcoholación en exceso.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se realiza la alcoholación en una mezcla de dimetilformamida y tetrahidrofurano.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se añaden a la mezcla de reacción pequeñas cantidades de yoduro alcalino.

5.- Procedimiento para la preparación de nuevas 1-(4-oxo-4-fenil-butil)-piperidinas.

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y con los fines que se han especificado.



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

14 MAR. 1969

Madrid,

P.A.

*Alberto de Elizaburu*  
Alberto de Elizaburu  
Por Poderes