



Case 4-2754

355.552

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

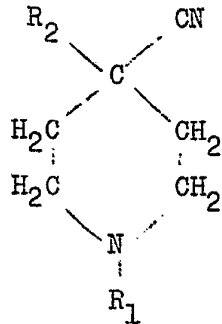
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piperidina con propiedades valiosas farmacológicamente.

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

5.



5.



(I)

en la que

R_1 significa un grupo fenil-alquílico con 9 átomos de carbono a lo sumo, y

10.

R_2 significa el grupo alílico o propínico, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen propiedades valiosas farmacológicamente en especial actividad antitusígena con índice terapéutica favorable.

15.

La actividad antitusígena de los compuestos de la fórmula general I, por ejemplo los clorhidratos de 1-(2-feniletíl)-4-alil-isonipecotonitrilo, 1-(2-feniletíl)-4-(2-propinil)-isonipecotonitrilo, 1-(3-fenilpropil)-4-alil-isonipecotonitrilo y 1-(3-fenilpropil)-4-(2-propinil)-isonipecotonitrilo se muestra por ejemplo en aplicación intravenosa en gatos según el método de R. Domenjoz, Arch. exp. Path. und Pharmacol. 215, 19-24 (1952).

20.

Otro método para observar la actividad antitusígena es la determinación de la inhibición realizada mediante administración subcutánea u oral de la substancia de ensayo



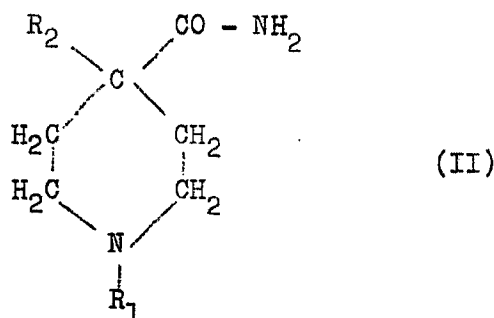
- de la tos irritativa en conejillos de indias, disuelta mediante anhídrido sulfuroso. En un ensayo previo para la elección de los animales de ensayo se exponen en una cámara de plexiglas conejillos de indias machos a una mezcla de
5. $\text{SO}_2\text{-CO}_2$ -aire que circula a presión atmosférica, de protección de mezcla constante de 20 cc : 1,5 litros : 10,5 litros por minuto hasta entrada de la tos o bien durante 120 minutos máximo. El dictamen de la entrada de tos se efectúa mediante inspección. Los conejillos de indias que reaccionan con
10. tos (aproximadamente $\frac{2}{3}$ de todos los animales) se reúnen en grupos de 6 animales. A tales grupos de animales de ensayo obtenidos después del ensayo previo se les administra aproximadamente a las 24 horas, la sustancia de ensayo en forma subcutánea o peroral en diferentes dosis apropiadas para
15. determinación del ED_{50} en mg/kg. La exposición al gas irritativo se efectúa en igual forma que en el ensayo previo después de 30 y 90 minutos tras la aplicación de las sustancias de ensayo. La dictaminación de la producción de tos se efectúa de nuevo mediante inspección. A partir del índice
20. en tanto por ciento averiguado en dosis diferentes de animales que ya no reaccionan más sobre SO_2 se averigua la dosis = ED_{50} que evita en el 50% de los animales la producción de tos mediante interpolación gráfica con la red de probabilidad de Schleicher y Schüll 298 1/2.



Los nuevos derivados de piperidina de la fórmula general I sus sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente son apropiados como materia activa para preparados farmacéuticos para el tratamiento de tos, en especial para mitigar y extirpar la irritación por tos. La administración puede efectuarse oral, rectal o parentéricamente.

Para la preparación de los nuevos derivados de piperidina de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido se hace actuar sobre una amida de la fórmula general II,

10.



15.

en la que

R_1 y R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I, un agente deshidratante 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. Como ejemplo de agentes deshidratantes se citan el cloruro de tionilo, el tricloruro de fósforo y el pentóxido de fósforo. La deshidratación se efectúa por ejemplo mediante cocción de una amida de la fórmula II con cloruro de tionilo en benceno o cloroformo o mediante cocción de una amida de la fórmula II con cloruro de tionilo en benceno o cloroformo mediante calentamiento con pentóxido

25.



de fósforo, de preferencia a temperaturas entre 140 y 200°, o mediante calentamiento con tricloruro de fósforo.

- Los materiales de partida de la fórmula II se obtienen por ejemplo mediante reacción de la isonipecotamida con ésteres aptos para reacción, de compuesto de la fórmula general III
- 5.



y subsiguiente condensación con haluro alílico o haluro (2-propinílico) con ayuda de amida potásica en amoníaco líquido.

- En caso deseado, los derivados de piperidina obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención, de la fórmula general I se transforman a continuación 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 la sal precipitada inmediatamente o tras adición de un segundo líquido orgánico, como por ejemplo éter dietílico para formar metanol.
- 10.
- 15.

20. Para la utilización como materia activa para medicamentos puede utilizarse en lugar de las bases libres, sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente, es decir sales con aquellos ácidos, cuyos aniones o no muestran acción farmacológica indeseada o muy poca en las dosi-



ficaciones que entran en consideración. Además es ventajoso cuando las sales a utilizar como materia activa son bien cristalizables o no son higroscópicas o lo son poco. Para la formación de sal con derivados de piperidina de la fórmula

5. general I pueden utilizarse por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido beta-hidroxi-etansulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido succínico, ácido fumárico,
10. ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético. ácido mandélico, ácido embónico o 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 diarias de bases libres o de sales tolerables farmacéuticamente se encuentran entre 0,2 y 3 mg/kg para animales de sangre caliente. Las formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, cápsulas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia de 1 a 100 mg
15. de un derivado de piperidina de la fórmula general I o una de sus sales tolerables farmacéuticamente.
- 20.

- Formas unitarias de dosis para la administración peroral contienen como materia activa de preferencia entre 1% y 90% de un derivado de piperidina de la fórmula general
25. I o una de sus sales tolerables farmacéuticamente. Para su



- preparación se combina la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo
5. de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles, para formar tabletas o núcleos de grageas. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener por
10. ejemplo todavía goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes. Como otras formas unitarias de dosis oral son apropiadas cápsulas de gelatina así como cápsulas blandas, cerradas de gelatina y un
15. plastificante como glicerina. Las primeras contienen la materia activa de preferencia como granulado en mezcla con deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente
20. estabilizadores, como metabisulfito sódico o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas se disuelve o suspende la materia activa de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde eventualmente se puede adicionar estabilizadores.
25. Además debe entrar en consideración para el



tratamiento de la tos por ejemplo asimismo tabletas desleibles así como formas de aplicación oral no dosadas unitariamente, como por ejemplo gotas y jarabes para la tos elaborados con las materias auxiliares usuales.

5. Como formas unitarias de dosis para la administración rectal/^{pueden} entrar en consideración por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de un derivado de piperidina de la fórmula general I o una de sus sales apropiadas con una base grasa neutra, o también cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles.
- 10.

Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular, además también intravenosa, contienen de preferencia una sal acuosoluble de un derivado de piperidina de la fórmula I como materia activa en una concentración de preferencia de 0,5 a 5%, eventualmente junto con estabilizadores y sustancias tampón apropiados, en solución acuosa.

15.

20. Las recetas siguientes aclaran en detalle la preparación de las formas de aplicación según la invención:

- a) 10 gramos de materia activa, por ejemplo clorhidrato de 1-(2-feniletil)-4-alil-isonipocotonitrilo, 30 gramos de lactosa y 5 gramos de ácido silícico altamente disperso se mezclan, la mezcla se humedece con una solución de 5 gramos de gelatina y 7,5 gramos de glicerina en agua desti-
- 25.



- lada y se granula por un tamiz. El granulado se seca, se tamiza y se mezcla cuidadosamente con 3,5 gramos de almidón de patata, 3,5 de talco y 0,5 gramos de estearato magnésico. La mezcla se prensa para formar 1000 tabletas de 65 mg de peso cada una y 10 mg de contenido de materia activa. ...
5. b) 5 gramos de materia activa, por ejemplo clorhidrato de 1-(2-feniletíl)-4-(2-propinil)-isonipeconitrilo, 15 gramos de lactosa y 20 gramos de almidón se mezclan, la mezcla se humedece con una solución de 5 gramos de gelatina
10. y 7,5 gramos de glicerina en agua destilada y se granula por un tamiz. El granulado se seca, se tamiza y se mezcla cuidadosamente con 3,5 gramos de talco y 0,5 gramos de estearato magnésico. La mezcla se prensa para formar 1000 núcleos de gragea. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 26,66 gramos de sacarosa cristalizada, 17,5 gramos de talco, 1 gramo de goma laca, 3,75 gramos de goma arábiga, 1 gramo de ácido silícico altamente disperso y 0,090 gramos de colorante y se secan. Las grageas obtenidas pesan
15. 110 mg cada una y contienen 5 mg de materia activa cada una.
20. c) Para preparar 1000 cápsulas con un contenido de 10 mg de materia activa cada una, se mezcla 10 gramos de clorhidrato de 1-(2-feniletíl)-4-alil-isonipeconitrilo con 263 gramos de lactosa, la mezcla se humedece homogéneamente con una solución acuosa de 2 gramos de gelatina y se granula
25. por un tamiz apropiado (por ejemplo tamiz III según Ph. Helv.



V). El granulado se mezcla con 10 gramos de almidón de patata seco y 15 gramos de talco y se llenan proporcionalmente 1000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

- d) Para la elaboración de un jarabe para la tos con
5. 0,5 % de contenido de materia activa se disuelve en 3 litros de agua destilada, 1,5 litros de glicerina, 42 gramos de éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico, 18 gramos de éster n-propílico del ácido p-hidroxibenzoico y bajo ligero calentamiento 50 gramos de clorhidrato de 1-(2-feniletil)-
10. 4-alil-isonipeconitrilo, se adiciona 4 litros de solución de sorbita al 70%, 1000 gramos de sacarosa cristalizada, 350 gramos de glucosa y una materia aromática, por ejemplo 250 gramos de "Orange Peel Soluble Fluid" de Eli Lilly and. Co., Indianapolis, o 5 gramos de aroma de limón natural o bien
15. 5 gramos de esencia "Halb und Halb", ambas de la firma Haarmann und Reimer, Holzminden, Alemania, la solución se filtra y lo filtrado se complementa con agua destilada hasta 10 litros.

- e) Un jarabe para la tos con 0,25% de contenido
20. de materia activa se prepara como sigue: en una mezcla de 2,5 litros de agua y 0,5 litros de etanol (96%) se disuelven mediante calentamiento 25 gramos de clorhidrato de 1-(2-feniletil)-4-alil-isonipeconitrilo. Por otra parte se hierve un jarabe a partir de 30 litros de agua, 1 litro de so-
25. lución de sorbita al 70%, 3000 gramos de sacarosa cristaliza-



- da, 42 gramos de éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico y 18 gramos de éster n-propílico del ácido p-hidroxibenzoico, que se mezcla cuidadosamente con la solución de materia activa, Tras adición de materias aromáticas como por ejemplo las
5. citadas bajo d), y en caso necesario filtración se complementa el jarabe obtenido con agua destilada hasta 10 litros.
- f) Para la elaboración de gotas para la tos con 2,5% de contenido de materia activa se disuelve 250 gramos de clorhidrato de 1-(2-feniletíl)-4-alil-isonipeconitrilo y 30
10. gramos de ciclamato sódico en una mezcla de 4 litros de etanol (96%) y 1 litro de propilenglicol. Por otra parte se mezcla 3,5 litros de solución de sorbita al 70% con 1 litro de agua y la mezcla se adiciona a la solución de materia activa anterior. Luego se adiciona una materia aromática,
15. por ejemplo 5 gramos de aroma de caramelo a 30 gramos de esencia de toronja, ambas de la firma Haarman und Reimer, Holzminden, Alemania, la totalidad se mezcla bien, se filtra y se complementa con agua destilada hasta 10 litros.
- g) Se elabora una masa para supositorios a partir
20. de 2,5 gramos de clorhidrato de 1-(2-feniletíl)-4-alil-isonipeconitrilo y 167,5 gramos de Adeps solidus y se vierte para formar 100 supositorios con 25 mg de contenido de materia activa cada uno.
- h) 2 gramos de clorhidrato de 1-(2-feniletíl)-4-alil-
25. -isonipeconitrilo y 2,2 gramos de glicerina se disuelven en agua destilada para formar 100 cc y con la solución se llenan



100 ampollas de 1 cc cada una con 20 mg de contenido de materia activa cada una.

El ejemplo siguiente aclara la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, sin embargo no

5. limita en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO

- Una solución de 25,4 gramos de amida del ácido 1-(2-feniletíl)-4-alil-isonipecotínico en 75 cc de cloro-
10. formo se trata cuidadosamente con 30 cc de cloruro de tionilo, con lo cual la solución se calienta. A continuación se hierve durante 5 horas a reflujo, luego se evapora en vacío el cloroformo y el cloruro de tionilo, el residuo se trata bajo refrigeración con agua, se regula alcalinamente
15. con amoníaco concentrado y se extrae varias veces con éter. Los extractos de éter reunidos se secan y concentran. El residuo se destila. El 1-(feniletíl)-4-alil-isonipecotonitrilo hierve a 126-139°/0,2 Torr. El clorhidrato elaborado con ácido clorhídrico recristaliza en metanol, punto de fusión
20. 293-294°.

En forma análoga se obtiene.



1-(3-fenilpropil)-4-alil-isonipeconitrilo, clorhidrato, punto de fusión 219-220°;

1-(2-feniletil)-4-(2-propinil)-isonipeconitrilo, clorhidrato, punto de fusión 258-259°, y

5. 1-(3-fenilpropil)-4-(2-propinil)-isonipeconitrilo, clorhidrato, punto de fusión 208-210°.

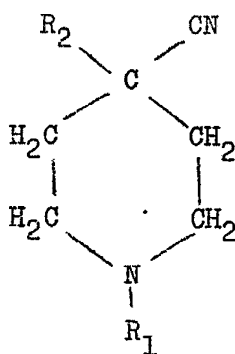


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes noruegas núms. 168.815 y 168.816 del 28.6.67 y patente suiza nº 420/68 del 11.1.68.

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

10.



15.

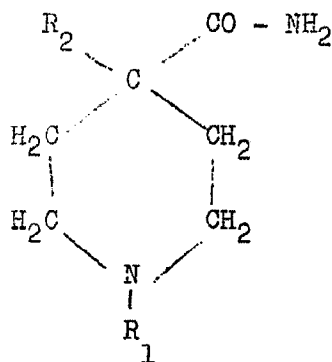
en la que

R₁ significa un grupo fenil-alquílico con 9 átomos de carbono a lo sumo,



y

R_2 significa el grupo alílico o propínico,
y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos,
caracterizado porque sobre una amida de la fórmula general
5. II,



10.

en la que

15.

R_1 y R_2 tienen la significación indicada bajo
fórmula I

se hace actuar un agente deshidratante y en caso deseado
el compuesto obtenido de la fórmula general I se transfor-
ma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orga-
20. nico.

3. Procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de piprridina.



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de **16** hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 27 de Junio de 1968

p.a.

JAIMÉ ISERN

E. D.

Firmado: **ROQUE SANZ HERRERO**