



Case 4-2668<sup>+</sup>

357.067

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 PIPERIDINICOS" 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 piperidínicos con propiedades valiosas farmacológicamente.

Se ha hallado sorprendentemente, que los

5. derivados piperidínicos de la fórmula general I

**POOR  
QUALITY**





= 3 =

alcanoiloximetilénicos con 4 átomos de carbono a lo sumo o grupos alcanoilimino con 3 átomos de carbono a lo sumo, o el grupo cinamílico,

$R_2$  significa un grupo alquílico con 2 átomos de carbono a lo sumo,

5.

y

$R_3$  significa hidrógeno o el grupo metílico, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen propiedades valiosas farmacológicamente en especial actividad antitusígena en índice terapéutico favorable.

10. Con excepción de los compuestos de la fórmula I, en los que  $R_1$  significa alquilo, también muestran una acción analgésica moderadamente fuerte que puede demostrarse no solo en reacciones de dolor de condición inflamatoria sino también en reacciones de dolor de origen térmico.

15. Los nuevos derivados piperidínicos son por ello apropiados como materias activas para preparados farmacéuticos para mitigar ataques de tos, así como para aliviar y eliminar dolores de orígenes diferentes, en los cuales no debe limitarse su utilización por la aparición de hábito y adicción.

20. En los compuestos de la fórmula general I y en las materias de partida correspondientes abajo citadas,  $R_1$  es el grupo feniletílico, 3-fenilpropílico, 4-fenilbutílico 2-fenoxietílico, 3-fenoxipropílico, 4-fenoxibutílico,

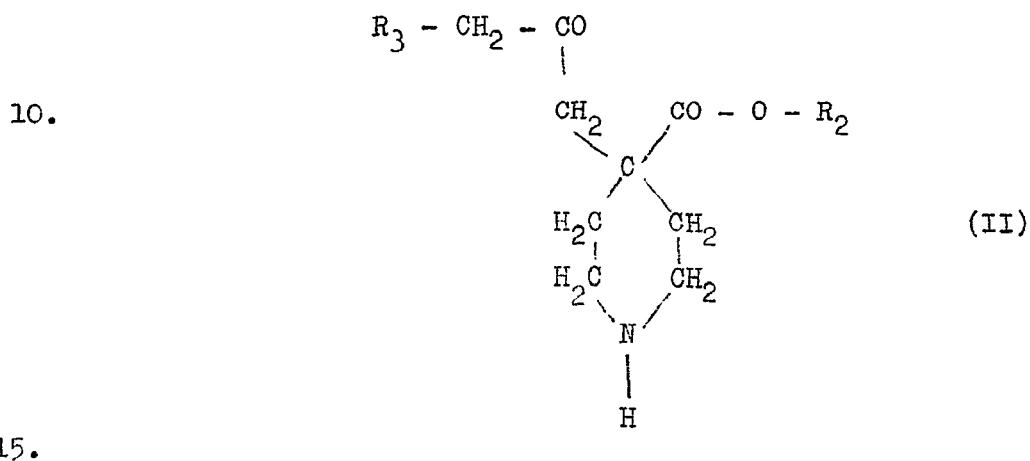


- fenacílico, 2-benzoiletílico, 3-benzoilpropílico, 2-hidroxi-2-feniletílico, 3-hidroxi-3-fenilpropílico, 4-hidroxi-4-fenilbutílico, 2-acetoxi-2-feniletílico, 2-propionoxi-2-feniletílico, 3-acetoxi-3-fenilpropílico, 3-propionoxi-3-fenilpropílico o 4-acetoxi-4-fenilbutílico o los grupos correspondientes substituidos en el núcleo bencénico análogamente a los grupos bencílicos citados, mediante grupos alquílicos, como el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, n-heptílico, n-octílico o n-nonílico, mediante los grupos bencílicos, p-fluorbencílico, o-, m- o p-cloro-bencílico, p-bromobencílico, 3,4-dicloro-bencílico, nitro-bencílico, amino-bencílico, p-metoxi-bencílico, p-etoxi-bencílico, p-isopropoxi-bencílico, 3,4-dimetoxi-bencílico, 3,4,5-trimetoxi-bencílico o 3,4-metilen-dioxi-bencílico; por grupos etílicos, n-propílicos y n-butílicos, que están substituidos en posición omega mediante los grupos anilino, m-fluoroanilino, p-fluoroanilino, o-cloroanilino, m-cloroanilino, p-cloroanilino, p-bromoanilino, o-anisidino, m-anisidino, p-anisidino, o-fenetidino, m-fenetidino, p-fenetidino, p-propoxi-anilino, (N-m-fluorfenil-acetamido),
5. 10. 15. 20. (N-p-fluorfenil-acetamido), (N-o-clorofenil-acetamido), (N-m-clorofenil-acetamido), (N-p-clorofenil-acetamido), (N-3,4-diclorofenil-acetamido), (N-p-bromofenil-acetamido), (N-m-metoxifenil-acetamido), (N-p-metoxifenil-acetamido),



(N-p-etoxifenil-acetamido) o (N-p-propoxifenil-acetamido),  
o está materializado por el grupo cinámico.

Para la preparación de los nuevos derivados piperidínicos de la fórmula general I y de sus sales de adición de ácido se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



en la que

20.  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I,



con un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general III



en la que

5.  $R_1$  tiene la significación indicada bajo la fórmula I,
- y en caso deseado el compuesto de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. La reacción se efectúa a temperatura ambiente o temperatura módicamente elevada en un disolvente orgánico apropiado, como por ejemplo etanol, acetona, dietilcetona o dimetilformamida. En caso deseado se acelera mediante adición de un agente ligador de ácido, como por ejemplo carbonato potásico, y/o de catalizadores, como por ejemplo yoduro potásico. Como éster apto para reacción de compuestos de la fórmula general III, con apropiados en especial los ésteres de hidrácido, como bromuros, cloruros y yoduros, además ésteres de ácidos arensulfónicos, por ejemplo ésteres de ácido p-toluensulfónico. Las materias de partida de la fórmula general II son por su parte compuestos nuevos y se preparan al someter a alcoholólisis, por ejemplo 4-(2-oxalquil)-isonipeconitrilos.
- 10.
- 15.
- 20.



- Los derivados piperídínicos de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención 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 piperídínico 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 a metanol.
- 5.
- 10.

- Para la utilización como materia activa 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 las dosificaciones que entran en consideración o no muestran acción farmacológica o muestran acción farmacológica propia. Además es ventajoso cuando las sales a utilizar como materias activas son bien cristalizables o no son higroscópicas o lo son poco. Para la formación de sal con derivados piperídínicos de la fórmula general I pueden utilizarse por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido beta-hidroxietansulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido suc-
- 15.
- 20.
- 25.



cínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido embónico, o ácido 1,5-naftalin-disulfónico.

- Los nuevos derivados piperidínicos de la fórmula general I y sus sales se administran peroral, rectal o parentéricamente. Las dosis diarias de las bases libres o de las sales tolerables farmacéuticamente se encuentran entre 5 y 600 mg para animales de sangre caliente. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, cápsulas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia de 5 a 200 mg de un derivado piperidínico de la fórmula general I o de una de sus sales tolerables farmacéuticamente.
- 5.
  - 10.

- Las formas unitarias de dosis para la aplicación peroral contienen como materia activa de preferencia entre 1% y 90% de un derivado piperidínico de la fórmula general I o de 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 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
- 15.
  - 20.
  - 25.



- contener por ejemplo, todavía goma arábiga, talco y/o anhídrido titánico, o con 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 formas unitarias de dosis orales son apropiadas cápsulas de gelatina así como cápsulas cerradas, blandas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las primeras contienen la materia activa de preferencia como granulado en mezcla con deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico o ácido ascórbico. En las cápsulas blancas la materia activa se disuelve o suspende de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles fluidos, en donde asimismo pueden adicionarse estabilizadores.
- 5.
- 10.
- 15.

- Además pueden entrar en consideración asimismo para el tratamiento de tos por ejemplo asimismo tabletas desleibles, así como formas de aplicación oral no dosadas unitariamente, como por ejemplo jarabes y gotas para la tos elaboradas con las materias auxiliares usuales.
- 20.

- Como formas unitarias de dosis para la aplicación 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 apropiada con una base grasa neutra, o también cápsulas recta-
- 25.



les de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles.

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

- 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 temperaturas se indican en grados Celsius.
- 10.



EJEMPLO

- 2,13 gramos de éster etílico del ácido 4-acetonil-isonipecotínico se hierven a reflujo durante 16 horas con 3 gramos de bromuro 2-feniletílico, 6 gramos de carbonato sódico y 0,2 gramos de yoduro potásico en 50 cc de acetona. Luego la mezcla reaccional se filtra, el género del filtro se lava con acetona, lo filtrado se concentra y el residuo se destila al alto vacío. El éster etílico del ácido 1-(2-feniletil)-4-acetonil-isonipecotínico obtenido hierve a 140-146°/0,08 Torr. El clorhidrato elaborado con solución de ácido clorhídrico etérica funde a 199-200°.

En forma análoga se obtienen:

- el éster metílico del ácido 1-metil-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 134-136°/12 Torr, citrato punto de fusión 177-178° (preparado con ácido cítrico en acetona, recristaliza en metanol-dimetilformamida);
- el éster etílico del ácido 1-metil-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 130-136°/12 Torr, citrato 172-173°;
20. el éster etílico del ácido 1-etil-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 138-151°/12 Torr, clorhidrato punto de fusión 177-178°;



- el éster etílico del ácido l-n-heptil-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 170-190°/0,05 Torr (baño de aire), fumarato punto de fusión 108-110°;
5. el éster etílico del ácido l-(3-fenilpropil)-4-acetonil-isonipecotínico que hierve a 150-164°/0,01 Torr, clorhidrato punto de fusión 165°;
- el éster etílico del ácido l-n-octil-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 123-125°/0,02 Torr, clorhidrato punto de fusión 108-111°;
10. el éster etílico del ácido l-bencil-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 143-152°/0,06 Torr, clorhidrato punto de fusión 183-184°;
- el éster etílico del ácido l-(4-fenilbutil)-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 170-195°/0,1 Torr, clorhidrato punto de fusión 192-193°;
15. el éster etílico del ácido l-(2-fenoxietil)-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 172-179°/0,1 Torr, clorhidrato punto de fusión 164-165°;
- el éster etílico del ácido l-cinamil-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 170-175°/0,01 Torr, clorhidrato punto de fusión 166-168°;
- 20.



- el éster etílico del ácido 1-n-nonil-4-acetonil-isonipecotínico, fumarato punto de fusión 104-106°;
- el éster etílico del ácido 1-[2-anilino-etil]-4-acetonil-isonipecotínico, fumarato punto de fusión 134-137°;
5. el éster etílico del ácido 1-[2-(N-fenil-propionamido)-etil]-4-acetonil-isonipecotínico, fumarato punto de fusión 109/110°;
- el éster etílico del ácido 1-[2-benzoil-etil]-4-acetonil-isonipecotínico, fumarato punto de fusión 139/142°;
10. el éster etílico del ácido 1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-4-acetonil-isonipecotínico, fumarato, punto de fusión 133-135°;
- el éster etílico del ácido 1-(3-propionoxi-3-fenilpropil)-4-acetonil-isonipecotínico, fumarato, punto de fusión 120°;
15. el éster etílico del ácido 1-(3-acetoxi-3-fenilpropil)-4-acetonil-isonipecotínico, fumarato punto de fusión 132-133°;
- el éster etílico del ácido 1-[2-(N-fenil-acetamido)-etil]-4-acetonil-isonipecotínico, elorhidrato, punto de fusión 81-82°;
- 20.



- el éster etílico del ácido 1-[2-(4-metoxifenil)-etil]-4-acetonil-isonipecotínico, fumarato punto de fusión 139-140°;
5. el éster etílico del ácido 1-[3-(4-nitrofenil)-propil]-4-acetonil-isonipecotínico, punto de ebullición 0,01 Torr, 180-190°;
- el éster etílico del ácido 1-[2-(4-clorofenil)-etil]-4-acetonil-isonipecotínico, fumarato, punto de fusión 158-160° y
10. el éster etílico del ácido 1-[3-(4-metoxifenil)-propil]-4-acetonil-isonipecotínico, fumarato punto de fusión 128-130°.

El éster etílico del ácido 4-acetonil-isonipecotínico necesario como materia de partida se prepara como sigue:

15. a) En un matraz de 4 cuellos y de 750 cc se cede bajo nitrógeno a 22,8 gramos de bromobenceno en 180 cc de éter absoluto y bajo agitación, 2,03 gramos de hilo de litio recortado en pequeños trozos y lavado con éter
20. de petróleo, con lo cual el éter inicia la ebullición. Después que disminuye la reacción, la mezcla se hierve a reflujo todavía durante 2½ horas. A la solución obtenida de litiofenilo se adiciona de una vez 35,4 gramos de trifenil-



- metano en 150 cc de 1,2-dimetoxietano absoluto, con lo cual se tiñe de rojo oscuro la solución a causa de la formación del trifenilmetilitio y hierve fácilmente. Después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, se adiciona 42,3 gramos de éster etílico del ácido 1-benciloxycarbonil-isonipecotínico (preparado mediante reacción de éster etílico de ácido isonipecotínico con éster bencílico del ácido clorofórmico en presencia de solución de bicarbonato sódico 1-n) en 50 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 18 gramos de bromuro propargílico (3-bromopropionico) en 50 cc de éter absoluto. La mezcla se agita durante 2½ horas a temperatura ambiente, con lo cual se tiñe de amarillo y precipita bromuro de litio. A continuación, la mezcla reaccional se trata con 40 cc de agua y se concentra en el evaporador rotativo casi hasta sequedad. El residuo se fija en 500 cc de éter y se extrae 3 veces con ácido clorhídrico 2-n. La solución de éter se seca y concentra y el residuo se deja reposar durante la noche, con lo cual se separa por cristalización el trifenilmetano. Luego la mezcla total se suspende en metanol frío, el trifenilmetano se filtra por succión, lo filtrado se concentra y el residuo se destila al alto vacío. El éster etílico del ácido 1-benciloxycarbonil-4-(2-propionil)-isoni-
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.



pecotínico pasa en la destilación a 170-192<sup>o</sup>/0,07 Torr.

- b) 8 gramos de éster etílico del ácido 1-benciloxycarbonil-4-(2-propinil)-isonipecotínico se agitan durante 2 horas en un balón de fondo redondo mediante un agitador magnético con 40 cc de solución al 25-30% de ácido bromhídrico en ácido acético glacial y 9 cc de éter absoluto.
5. La fuerte generación de anhídrido carbónico del principio disminuye paulatinamente. Luego la solución reaccional se concentra en el evaporador rotativo y el residuo se fija
10. en ácido clorhídrico 6-n. La solución clorhídrica se extrae con éter, luego se regula alcalinamente bajo buena refrigeración con amoniaco concentrado y se extrae con cloroformo. La solución de cloroformo se seca, se concentra y el éster etílico del ácido 4-(2-propionil)-isonipecotínico
15. que permanece se hace reaccionar de nuevo inmediatamente.

Análogamente a a) y b) se puede preparar asimismo otros ésteres alquílicos inferiores del ácido 4-(2-propinil)-isonipecotínico.

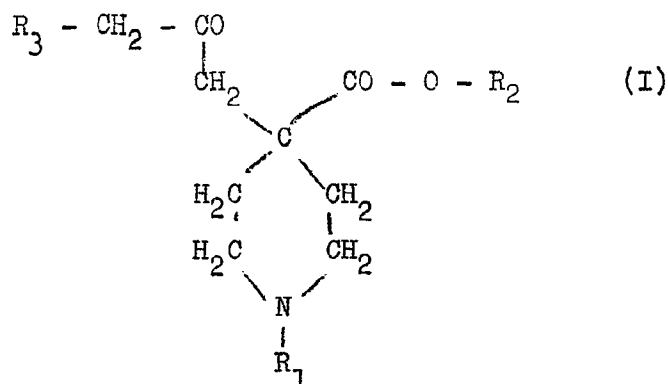
- c) El éster etílico del ácido 4-(2-propinil)-isonipecotínico bruto, obtenido según b) se hidrata a 60<sup>o</sup> mediante calentamiento durante 3 horas con diez veces la dosis de ácido sulfúrico 1-n, que contiene 1% de sulfato de mercurio (II) y el éster etílico del ácido 4-acetonil-isonipecotínico originado se aísla análogamente al ejemplo 2 y se
25. hace reaccionar de nuevo como producto bruto.



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 11.356/67 del 11 Agosto 1967.

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

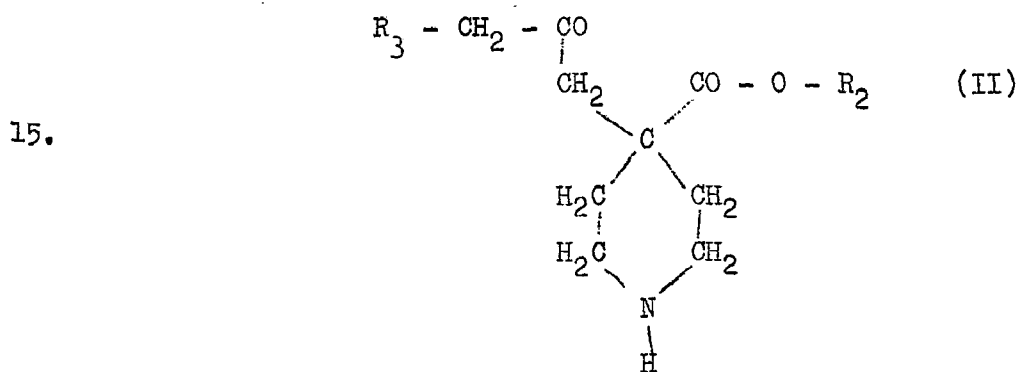


15. en la que

20.  $R_1$  significa un grupo alquílico con 9 átomos de carbono a lo sumo, un grupo fenilalquílico con 10 átomos de carbono a lo sumo, que puede ser insustituido o estar substituido en el grupo fenílico por el grupo nitro o amino, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35, grupos alcoxi o el grupo 3,4-meti-



5. lendioxi y en el que el grupo fenílico puede estar enlazado con el grupo alquílico en lugar de directamente asimismo sobre oxígeno, el grupo carbonílico, el grupo hidroximetilénico, el grupo imino, el grupo alcanciloximetilénico con 4 átomos de carbono a lo sumo o el grupo alcancilimino con 3 átomos de carbono a lo sumo o el grupo cinámico,
- $R_2$  significa un grupo alquílico con 2 átomos de carbono a lo sumo y
10.  $R_3$  significa hidrógeno o el grupo metílico, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,



20. en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I, se hace reaccionar con un éster apto para reacción de un



compuesto de la fórmula general III



en la que

5.  $R_1$  tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

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.

10. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados piperidínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 9 de Agosto de 1968

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

ENCLOSURE