



Case 4-2668⁺

357 070

357.070

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

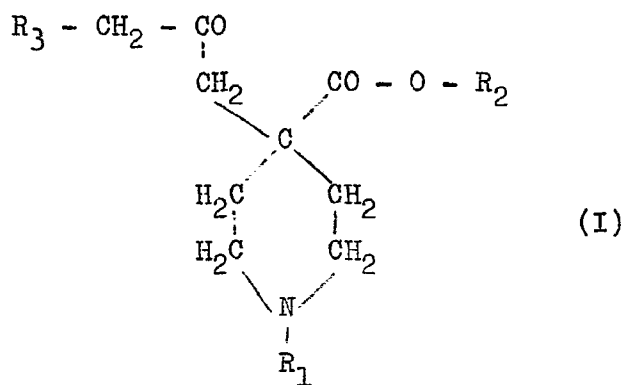
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados piperidínicos con propiedades valiosas farmacológicamente.

Se ha hallado sorprendentemente, que los
5. derivados piperidínicos de la fórmula general I

**POOR
QUALITY**



5.



en la que

10. 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 estar insubstituido o estar substituido en el grupo fenílico mediante el grupo nitro o amino, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35, grupos alcoxi o el grupo 3,4-metilendioxi y en el
15. que el grupo fenílico puede estar enlazado con el grupo alquílico en lugar de directamente asimismo sobre oxígeno, los grupos hidroximetilénicos, amino, o el grupo cinámico,



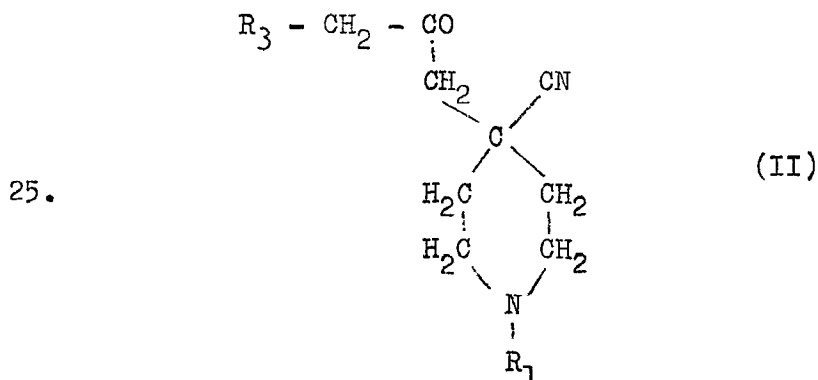
= 3 =

- 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,



- 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, o p-bromoanilino, o está materializado por el grupo cinamílico.

- Los compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido se preparan al someter a la alcoholisis en una forma de por sí conocida un compuesto de la fórmula general II





en la que

R_1 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

5. 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. La alcoholisis se efectúa mediante acción simultánea o correlativa de un ácido mineral, de un alcohol inferior y eventualmente agua. Por ejemplo se hierve los nitrilos de la fórmula general II en alcoholes inferiores en presencia de un ácido mineral concentrado, en especial ácido sulfúrico, durante varias horas y bajo reflujo. Según otra forma de realización del procedimiento se deja actuar sobre un nitrilo de la fórmula general II en caliente, ácido clorhídrico, el clorhidrato de cloruro imídico originado se
10. hace reaccionar con un alcohol inferior, exento de agua para formar un clorhidrato de éster imidoalquílico correspondiente y este último se descompone con agua para formar éster alquílico de la fórmula general I o bien su clorhidrato.

15. Los nitrilos de la fórmula general II necesarios como materias de partida para este procedimiento se pueden preparar por su parte, partiendo de isonipecotamida. Esta se hace reaccionar primero con un compuesto halogenado para formar la isonipecotamida l-substituida correspondiente y luego se transforma en el nitrilo correspondiente, por ejemplo mediante ebullición con cloruro de tionilo en benceno o
20. cloroformo.
- 25.



- 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-hidroxi-etansulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido suc-
- 15.
- 20.
- 25.



cínico, ácido fumárico, ácido málcico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandólico, 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.

5. 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.

10. 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.



EJEMPLO

- a) En un matraz de cuatro cuellos de 200 cc de capacidad se adiciona bajo agitación y bajo nitrógeno a 5,5 gramos de bromobenceno en 50 cc de éter absoluto, 0,49 gramos
5. de hilos de litio recortados en pequeñas piezas y lavados con éter de petróleo, con lo cual el éter inicia la ebullición. Después que ha disminuido la reacción, la mezcla se hierve a reflujo todavía durante 2½ horas. A la solución obtenida de litiofenilo se adiciona de una vez 7,6 gramos de
10. trifenilmetano en 25 cc de 1,2-dimetoxietano absoluto, con lo cual la solución se tiñe de rojo oscuro a causa de la formación del trifenilmetilitio y hierve levemente. Tras 20 minutos de agitación a temperatura ambiente se adicionan a
15. 28º, 6,4 gramos de 1-(2-feniletíl)-isonipeconitrilo en 5 cc de éter absoluto. Bajo ligera elevación de la temperatura decolora la solución rojo obscura. Se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente y a continuación se trata de una vez con 4,0 gramos de bromuro propargílico (3-bromopropino) en 20 cc de éter absoluto. La mezcla se agita durante 2½ horas
20. a temperatura ambiente, con lo cual se tiñe de amarillo y precipita bromuro de litio. A continuación la mezcla reaccional se trata con 20 cc de agua y se concentra en el evaporador rotativo. Al residuo se adiciona éter y la solución de éter obtenida se extrae 4 veces con ácido clorhídrico diluido.



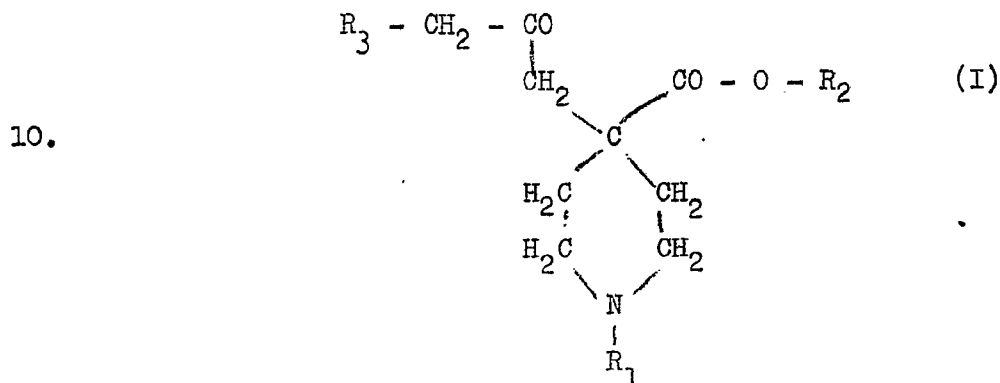
- Los extractos de éter se regulan alcalinamente y se extraen hasta el agotamiento con cloroformo. Los extractos de cloroformo se secan y concentran. El residuo se fija en éter, la solución de éter se seca y concentra y el residuo se destila.
5. El 1-(2-feniletil)-4-(2-propinil)-isonipecotonitrilo pasa en la destilación a 141-170°/0,05 Torr.
- b) 12,6 gramos de 1-(2-feniletil)-4-(2-propinil)-isonipecotonitrilo se calientan durante 3 horas bajo agitación y a 60-70° con 150 cc de ácido sulfúrico 1-n y 1,5 gramos de sulfato de mercurio (II). Luego se filtra la suspensión, lo filtrado se regula alcalinamente bajo refrigeración con solución amoniaca acuosa concentrada y se extrae dos veces con cloroformo. Las soluciones de cloroformo reunidas se lavan con solución de cloruro sódico, se seca y concentra y
10. el residuo se destila al alto vacío. El 1-(2-feniletil)-4-acetonil-isonipecotonitrilo hierve a 140-150°/0,01 Torr.
- c) 2,7 gramos de 1-(2-feniletil)-4-acetonil-isonipecotonitrilo se hierven a reflujo durante 11 horas con 10 cc de etanol absoluto y 2,3 cc de ácido sulfúrico concentrado.
20. Luego la mezcla reaccional se regula alcalinamente bajo refrigeración con amoníaco concentrado y se extrae con cloroformo. El extracto se seca, el cloroformo se evapora y el residuo se destila. El éster etílico del ácido 1-(2-feniletil)-4-acetonil-isonipecotínico hierve a 140-156°/0,07 Torr. El
25. clorhidrato preparado con ácido clorhídrico etérico tiene un punto de fusión de 199-200°.



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

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-

20.

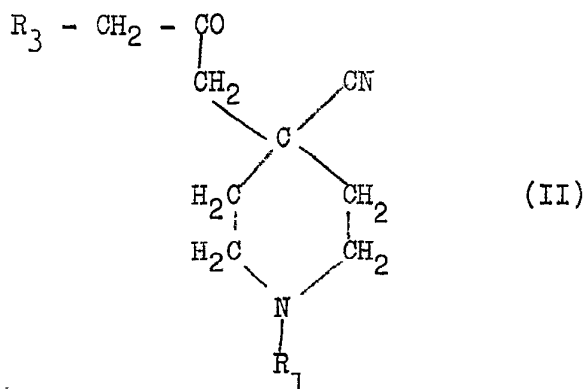


lendioxi y en el que el grupo fenílico puede estar enlazado con el grupo alquílico en lugar de directamente asimismo sobre oxígeno, el grupo hidroximetilénico o el grupo imino, o el grupo cinámico,

5. R_2 significa un grupo alquílico con 2 átomos de carbono a lo sumo y

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,

10.



15.

en la que

R_1 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula I, se somete en forma de por sí conocida a la alcoholisis y en caso deseado del compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

20.

= 14 =



2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados piperídínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 8 de Agosto de 1968

p.a.

JAIMÉ ISERN

p. p.

Firmado: LUIS REY PADILLA