

3. 1. 1931

PATENTE DE INVENCION

Le A 11 021-Sp.



*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la preparación de N-(alquilaminoalquil)-aminopiridinas aciladas".

-----

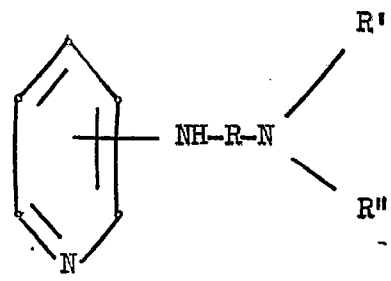
*Solicitante:* FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,  
entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk,  
Alemania.

-----

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de piridina de efecto analgésico, que se caracteriza porque N-(alquilaminoalquil)-aminopiridinas de fórmula:

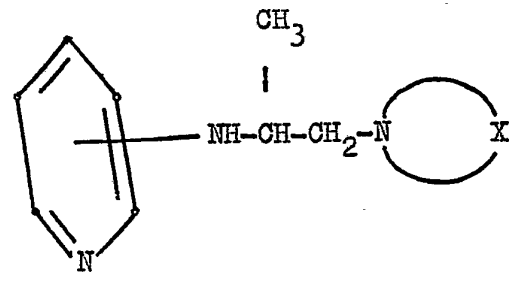
5. fórmula:

26 SEP 1966



5. en la cual representan: R un radical alquileo lineal o ramificado de 2 a 5 átomos de carbono, R' un radical alquilo saturado o insaturado de 1 a 4 átomos de carbono o un radical aralquilo de bajo peso molecular y R'' hidrógeno o un radical alquilo saturado o insaturado de 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo R' conjuntamente con R'' o R y el átomo de nitrógeno formar también un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, se hacen reaccionar con agentes de acilación.
- 10.

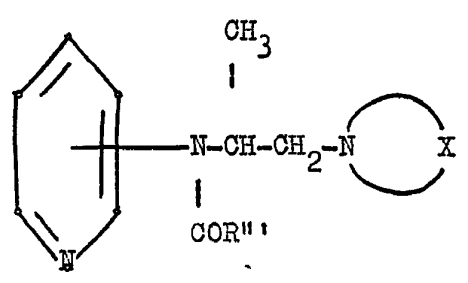
Ahora se ha encontrado que se obtienen derivados de piridina de efecto analgésico más fuerte con un índice terapéutico favorable, si N-(1-alquil-amino-isopropil)-aminopiridinas de fórmula:





5. en la cual X significa un radical alquileo bivalente una o varias veces ramificado saturado o insaturado de 5 a 9 átomos de carbono que con el átomo de nitrógeno forma un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 8 miembros, se hacen reaccionar con agentes acilantes alifáticos que contienen 1 a 5 átomos de carbono.

Mediante esta reacción, se obtienen compuestos de fórmula general:



10. en la cual X tiene el significado arriba indicado y R''' representa hidrógeno o un grupo alquilo o alqueno con 1 a 4 átomos de carbono.

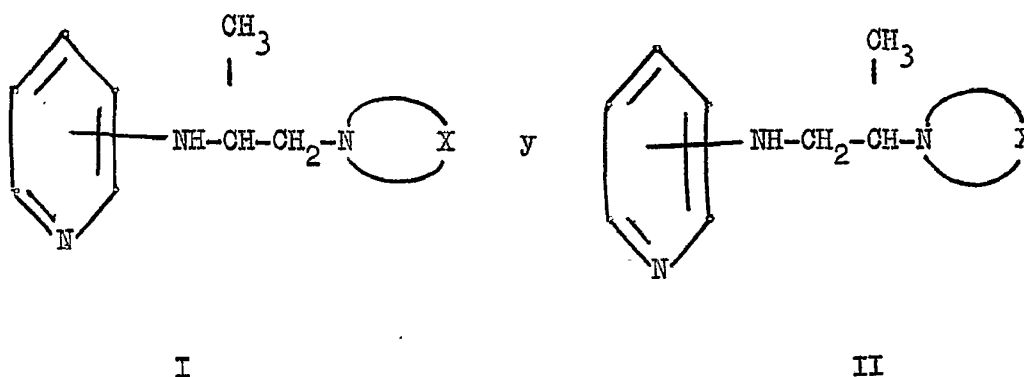
15. La preparación de estas N-acil-N-(1-alquilaminoisopropil)-aminopiridinas procede según modos operativos en si conocidos por tratamiento de correspondientes N-(1-alquilaminoisopropil)-aminopiridinas con agentes acilantes, tales como por ejemplo, halogenuros de ácidos carboxílicos alifáticos saturados o insaturados o anhídridos, respectivamente correspondientes anhídridos mixtos.

20.



En cuanto las N-(1-alkilaminoisopropil)-aminopiridinas empleadas como sustancias de partida, aun no fueron descritas, pueden ser preparadas según modos operativos en sí conocidos. Así, por ejemplo,

5. aminopiridinas pueden ser sometidas a la alquilación con los correspondientes halogenuros de 1-alkilaminoisopropilo en presencia de amida de sodio. De la mezcla formada de los dos isómeros



10. El isómero deseado I puede separarse según métodos conocidos, por ejemplo por cristalización de sales apropiadas, pudiendo controlarse la pureza mediante los espectros NMR. Los halogenuros de 1-alkilaminoisopropilo arriba mencionados son preparados, por ejemplo, con una metodología en sí conocida por

15. reacción de óxido de propileno con correspondientes aminas heterocíclicas y por subsiguiente halogenación de los alkilamino isopropanoles por ejemplo, con cloruro de tionilo.

20. La síntesis de las referidas N-(1-alkilaminoisopropil)-aminopiridinas, sin embargo, puede





-6-

- 2,4,6-trimetilpiperidina, 4-metil- $\Delta^3$ -piperideina,  
3,4-dimetil- $\Delta^3$ -piperideina, 2-metil-hexahidroace-  
pina, 2-metil-octahidroazocina, 2,2-dimetilpiperi-  
dina, 2,4-dimetilpiperidina, 2,5-dimetilpiperidina,  
5. 3,4-dimetilpiperidina, 3,5-dimetilpiperidina, 2,2-die-  
tilpiperidina, 3,3-dietilpiperidina, 4,4-dietilpipe-  
ridina, 2-etil-2-metilpiperidina, 3-etil-3-metilpipe-  
ridina, 4-etil-4-metilpiperidina, 3-metil-hexahidro-  
acepina, 4-metil-hexahidroacepina, 3,3-dimetil-hexa-  
10. hidroacepina, 4,4-dimetil-hexahidroacepina, 3,6-di-  
metil-hexahidroacepina, 3-etil-3-metil-hexahidroace-  
pina, 3-metil-octahidroazocina, 3,3-dimetil-octahidro-  
azocina, 3,7-dimetil-octahidroazocina.

- Los compuestos acíclicos obtenidos son acei-  
tes destilables en el vacío que con ácidos inorgáni-  
cos u orgánicos farmacológicamente inofensivos for-  
man sales hidrosolubles. Como ácidos son apropiados:  
15. por ejemplo. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, áci-  
do nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico,  
20. ácido acético, ácido succínico, ácido glutárico,  
ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, áci-  
do cítrico, ácido mandálico y otros.

- Los nuevos compuestos constituyen racematos  
y, por consiguiente, pueden ser desdoblados en forma  
25. en sí conocida en sus antípodas ópticamente activos.

- Formas de aplicación farmacéuticas apropia-  
das son, por ejemplo, pastillas, grageas, cápsulas,  
supositorios, soluciones inyectables, etc., que pue-  
den ser administradas por vía bucal, subcutánea, in-  
30. travenosa, rectal, etc.



Ejemplo 1 -

- A 12 g de cloruro de propionilo en cloruro de metileno se agrega gota a gota, bajo enfriamiento con hielo, a una temperatura de 0 a 10°C una solución de 27,4 g de N-[1-(2-metilpiperidino)-isopropil]-2-aminopiridina, se agita durante media hora y se elimina el disolvente en el vacío a una temperatura inferior a 40°C. Se disuelve el residuo en agua, se extrae varias veces con éter y de la solución acuosa se precipita la base con lejía sódica. Se recoge en éter y se seca la solución etérea con carbonato de potasio. Después de la eliminación del disolvente, se purifica el residuo por destilación en el vacío, obteniéndose 22,4 g de N-propionil-N-[1-(2-metilpiperidino)-isopropil]-2-aminopiridina como aceite amarillento del P.e. 0,3 = 153-155°C.
- 5.
- 10.
- 15.

- Se prepara la N-[1-(2-metilpiperidino)-isopropil]-2-aminopiridina (P.e. 0,3 = 132-136°C), de tal manera que 2-metilpiperidina se hace reaccionar con cloroacetona, que la 1-(2-oxopropil)-2-metilpiperidina (P.e. 10 = 88°C) se somete a reducción catalítica, en presencia de amoníaco, con hidrógeno y cobalto de Raney y que la 1-(2-aminopropil)-2-metilpiperidina formada (P.E. 10 = 83-84°C) Se calienta con 2-bromopiridina en presencia de bronce de cobre y de carbonato de potasio.
- 20.
- 25.

Ejemplo 2 -

- Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1, a partir de 30 g de N-[1-(2-etilpiperidino)-isopropil]-2-aminopiridina (P.e. 0,2 = 140-143°C) y
- 30.



-8-

de 12,5 g de cloruro de propionilo, se obtienen 28,7 g de N-propionil-N-[1-(2-etilpiperidino)-isopropil]-2-aminopiridina del P.e.<sub>0,2</sub> = 158-160°C.

5. Se prepara el material de partida, como se ha descrito en el Ejemplo 1, de tal manera que se hace reaccionar 2-etilpiperidina con cloroacetona para formar la aminocetona (P.e.<sub>10</sub> = 99°C), que se reduce la última en presencia de amoníaco y que se calienta la diamina formada (P.e.<sub>11</sub> = 94°C) con 2-bromopiridina.
- 10.

Ejemplo 3 -

- Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1, a partir de 29,5 g de N-[1-(4-metilpiperidino)-isopropil]-2-aminopiridina (p.e.<sub>0,1</sub> = 132-133°C) y de 12,9 g de cloruro de propionilo, se obtienen 27,7 g de N-propionil-N-[1-(4-metilpiperidino)-isopropil]-2-aminopiridina del P.e.<sub>0,1</sub> = 162-166°C.
15. Se prepara el material de partida, de tal manera que se hace reaccionar 4-metilpiperidina con cloroacetona para formar la aminocetona (P.e.<sub>11</sub> = 88°C), que se reduce catalíticamente la aminocetona en presencia de amoníaco y que se calienta la diamina formada (P.e.<sub>11</sub> = 82°C) con 2-bromopiridina.
- 20.

Ejemplo 4 -

25. Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1, a partir de 33 g de N-[1-(3,3-dimetilpiperidino)-isopropil]-2-aminopiridina (P.e.<sub>0,1</sub> = 136°C) y de 13,6 g de cloruro de propionilo, se obtienen 29,8 g de N-propionil-N-[1-(3,3-dimetilpiperidino)-isopropil]-2-aminopiridina del P.e.<sub>0,1</sub> = 156-160°C.
- 30.



5. Se prepara el material de partida, de tal manera que se hace reaccionar 3,3-dimetilpiperidina con cloroacetona para formar la aminocetona (P.e.<sub>10</sub> = 92-93°C), que se somete la última a la hidrogenación catalítica en presencia de amoníaco y que se calienta la diamina formada (P.e.<sub>10</sub> = 84°C) con 2-bromopiridina.

Ejemplo 5 -

10. Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1, a partir de 28,1 g de N-[1-(3,3-dimetilpirrolidino)-isopropil]-2-aminopiridina (P.e.<sub>0,2</sub> = 120-124°C) y de 12,3 g de cloruro de propionilo, se obtienen 25,1 g de N-propionil-N-[1-(3,3-dimetilpirrolidino)-isopropil]-2-aminopiridina del P.e.<sub>0,2</sub> = 148-151°C.

15. Se obtiene el material de partida, de tal manera que 3,3-dimetilpirrolidina se hace reaccionar con cloroacetona para formar la aminocetona (P.e.<sub>11</sub> = 82°C), que se reduce catalíticamente la última en presencia de amoníaco y que se calienta la diamina formada (P.e.<sub>10</sub> = 72-74°C) con 2-bromopiridina.

20. Ejemplo 6 -

25. Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1, a partir de 29 g de N-[1-(3,4-dimetilpirrolidino)-isopropil]-2-aminopiridina (P.e.<sub>0,1</sub> = 126-128°C) y de 12,6 g de cloruro de propionilo, se obtienen 26,1 g de N-propionil-N-[1-(3,4-dimetilpirrolidino)-isopropil]-2-aminopiridina del P.e.<sub>0,1</sub> = 153-155°C.

30. Se prepara el material de partida, de tal manera que 3,4-dimetilpirrolidina se hace reaccionar con cloroacetona para formar la aminocetona, que se reduce catalíticamente la última en presencia de amo-



-10-

niaco y que se calienta la diamina formada (P.e.<sub>11</sub> = 79-80°C) con 2-bromopiridina.

Ejemplo 7 -

5. 30 g de N- $\overline{1}$ -(3,3-dimetilpiperidino)-isopropil-2-aminopiridina y 50 ml de anhídrido de ácido acético son calentados durante 8 horas a 120°C. Subsiguientemente se concentra por evaporación en el vacío y se recoge el residuo en agua. En la solución se precipita la base con lejía sódica, se la recoge en éter y se seca en carbonato de potasio. Después de la eliminación del disolvente, se destila en el vacío y se obtienen 25,5 g de N-acetil-N- $\overline{1}$ -(3,3-dimetilpiperidino)-isopropil-2-aminopiridina del P.e.<sub>0,1</sub> = 151-153°C.
- 10.

Ejemplo 8 -

15. Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 7, a partir de 30 g de N- $\overline{1}$ -(3,3-dimetilpiperidino)-isopropil-2-aminopiridina con 50 ml de anhídrido de ácido propiónico, se obtienen 28,1 g de la N-propionil-N- $\overline{1}$ -(3,3-dimetilpiperidino)-isopropil-2-aminopiridina del P.e.<sub>0,1</sub> = 156-160°C.
- 20.

Ejemplo 9 -

25. Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 7, a partir de 30 g de N- $\overline{1}$ -(3,3-dimetilpiperidino)-isopropil-2-aminopiridina y de 60 g de anhídrido de ácido valerianico, se obtienen 31,5 g de N-valeril-N- $\overline{1}$ -(3,3-dimetilpiperidino)-isopropil-2-aminopiridina del P.e.<sub>0,05</sub> = 180-183°C.

Ejemplo 10 -

30. Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1, a partir de 30 g de N- $\overline{1}$ -(2-metil-hexahidroace-



-11-

pin-11)-isopropil-2-aminopiridina (P.e.<sub>0,2</sub> = 149-150°C y de 12,5 g de cloruro de propionilo, se obtienen 27,9 g de N-propionil-N-1-(2-metil-hexahidroacepin-1-il)-isopropil-2-aminopiridina de P.e.<sub>0,2</sub> = 164-166°C.

5. Se prepara el material de partida, de tal manera que se hace reaccionar 2-metil-hexahidroacepina con cloroacetona para formar la aminocetona (P.e.<sub>11</sub> = 93-95°C), se reduce catalíticamente la última en presencia de amoníaco y se calienta la diamina formada (P.e.<sub>11</sub> = 88-90°C) con 2-bromopiridina.

10.

Ejemplo 11 -

Según el modo operativo descrito en el Ejemplo 1, a partir de 25 g de N-1-(2-metil-octahidroazocin-1-il)-isopropil-2-aminopiridina (P.e.<sub>0,1</sub> = 159-161°C) y de 10,1 g de cloruro de propionilo, se obtienen 21,3 g de N-propionil-N-1-(2-metil-octahidroazocin-1-il)-isopropil-2-aminopiridina del P.e.<sub>0,05</sub> = 173-176°C.

15.

Se prepara el material de partida, de tal manera que 2-metil-octahidroazocina se hace reaccionar con cloroacetona para formar la aminocetona (P.e.<sub>10</sub> = 101-103°C), se reduce catalíticamente la última en presencia de amoníaco y se calienta la diamina formada (P.e.<sub>9</sub> = 94-96°C) con 2-bromopiridina.

20.

N O T A

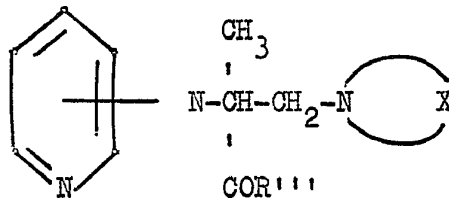
25.

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. También se hace constar que el invento

30.

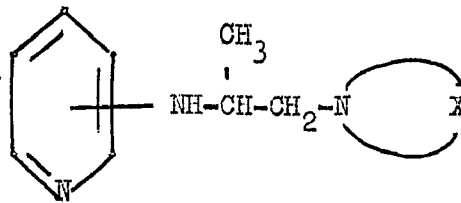


- corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Alemania nº F 53 582 IVa/12p de 25 de septiembre de 1.967 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(ALQUILAMINOALQUIL)-AMINOPIRIDINAS ACILADAS", caracterizándose por lo siguiente:
- 5.
10. 1ª - Procedimiento para la preparación de N-(alquilaminoalquil)-aminopiridinas aciladas, de fórmula general



15. en la cual X significa un radical alquileno bivalente una o varias veces ramificado saturado o insaturado con 5 a 9 átomos de carbono que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 8 miembros, y R''' representa hidrógeno o un grupo alquilo o alqueno con 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque compuestos de fórmula general

10  
25 SEP 1968



5. en la cual X significa un radical alquileo bivalente una o varias veces ramificado saturado o insaturado con 5 a 9 átomos de carbono que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 8 miembros, se somete a acilación con agentes alifáticos acilantes que contienen 1 a 5 átomos de carbono.

10. 2ª - Procedimiento para la preparación de N-(alquilaminoalquil)-aminopiridinas aciladas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

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

Madrid,

25 SEP. 1968

FABRIK FÜR CHEMISCHE ERZEUGNISSE BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

J. GOMEZ ATEBO Y MODER  
a. p. Firmado: F. Hernández Ruiz