

402809



17 MAR 1967
P.- 50.867

AHR Case 218

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE _____
SUBCLASE _____

402809

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

entidad norteamericana

Int. Cl.: C07D

con domicilio en 1407 Cummings Drive, Richmond Virginia
23220, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCESO PARA LA PREPARACION DE 1-CICLOPRO
PIL-3-MONO-(y 2,3-di)SUSTITUIDO-1-PROPANONAS"
(Clase Internacional C07d)

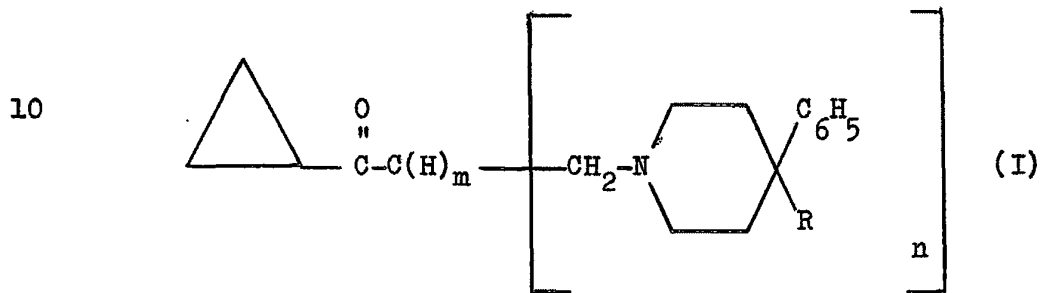
402809



La presente invención se refiere a 1-propanonas
novedosas y, más particularmente está relacionada con 1-ci
clopropil-3-mono-(y 2,3-di)sustituído-1-propanonas, sus in
termediarios, sus composiciones y métodos para fabricarlos
y usarlos.

5

La invención está relacionada especialmente con
compuestos novedosos que tienen la fórmula:



15 en donde: R es hidroxilo, alcanoiloxi inferior y alcoxi car
bonilo inferior; n y m son enteros positivos de uno a dos
inclusive, con la condición de que cuando n es uno m es dos,
y cuando n es dos, m es uno; y sus sales ácidas de adición
farmacéuticamente aceptables.

20 En la definición de símbolos en la fórmula I an
terior, y en donde quiera que aparezcan en toda la descrip
ción y sus cláusulas, los términos usados aquí tendrán el
siguiente significado:

25 El término "alquilo inferior" como se usa aquí,
incluye radicales de cadena recta y ramificada de hasta 8

3.5.72

402809



átomos de carbono inclusive, y se ejemplifica por grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo terciario, amilo, hexilo, isoamilo, heptilo, octilo, y similares.

5

"Alcanoiloxi inferior" tiene la fórmula $\begin{matrix} O \\ | \\ -O-C-\text{al} \\ | \\ \text{quilo inferior} \end{matrix}$

"alcoxi carbonilo inferior" tiene la fórmula $\begin{matrix} O \\ | \\ C-O-\text{alquilo inferior} \end{matrix}$

10

La invención incluye también las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables de las bases de la fórmula I, con ácidos orgánicos e inorgánicos. Esas sales se preparan fácilmente mediante métodos conocidos en el arte.

15

Son ejemplares de las sales orgánicas las formadas con los ácidos cítrico, acético, láctico, maléico, fumarico, benzóico, tartárico, ascórbico, pamóico, succínico, metansulfónico, málico, citracónico, itacónico y similares. Son ejemplares las sales inorgánicas las formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítricos.

20

El concepto novedoso de la invención reside en la introducción de radicales piperidinilmetilo 4,4-disustituidos, en el grupo metilo de la metilciclorpopil cetona, para dar los compuestos novedosos de la presente invención, que tienen actividad analgésica. La actividad anal

25

3.5.72

402809



gésica se determinó mediante una modificación del método de Nilsen's [Funderburk, W. H. y otros, Arch. Int. Pharmacodynamie 178, 446-456 (1969)].

5 Los compuestos de los ejemplos 3 y 5, o sea 1-ciclopropil-3-(4-fenil-4-propionuloxipiperidinil)-1-propanona y clorhidrato de 1-ciclopropil-3-(4-etoxicarbonil-4-piperidinil)-1-propanona, tienen buena actividad analgésica y son los compuestos preferidos de la invención.

10 El compuesto 1-ciclopropil-3-(4-hidroxil-4-fenilpiperidinil)-1-propanona novedoso de esta invención, es especialmente útil como intermediario para la preparación de las 1-ciclopropil-3-(4-alcanoiloxi inferior-4-fenilpiperidinil)-1-propanonas farmacológicamente activas.

15 Consecuentemente, es un objeto de la presente invención proporcionar 1-ciclopropil-3-(4-alcanoiloxi inferior 3-(4-fenilpiperidinil)-1-propanonas y 1-ciclopropil-3-(4-alcoxi carbonilo inferior-4-fenilpiperidinil)-1-propanonas, novedosas. Otro objeto es proporcionar métodos para preparar los compuestos nuevos y útiles descritos aquí.

20 Otros objetos de la invención serán aparentes para quien sea experto en el arte, y otros objetos se harán aparentes en lo que sigue.

402809



en donde R, m y n tienen los valores previamente asignados.

A.- MATERIALES DE PARTIDA

5 Se prepara la 1-ciclopropil-3-dimetilamino-1-propanona (III) y la 1-ciclopropil-2-dimetilaminoetil-3-dimetilamino-1-propanona (III), materiales de partida, haciendo reaccionar ciclopropilmetil cetona (II) con un exceso molar de 1 a 30 por ciento paraformaldehido y clorhidrato de
10 dimetilamina, en un solvente alcanol inferior, tal como etano, isopropanol y n-butanol, durante un período de alrededor de 12 horas a alrededor de 20 horas. La reacción se lleva de preferencia a la temperatura de reflujo del solvente. Se aísla la mezcla de productos básicos de la mezcla de reac
15 ción, basificando la mezcla de reacción, mediante extracción del aceite insoluble básico usando un solvente adecuado tal como, por ejemplo, éter, benceno, cloroformo y similares. El aceite crudo se destila fraccionalmente, la fracción de
20 menor punto de ebullición consiste principalmente del material de monoamina y la fracción de mayor punto de ebullición consiste en su mayor parte de material de diamina. La monoamina y la diamina puras se obtienen mediante cristalización fraccional de sus sales ácidas de adición, siendo la sal preferida la sal ácida de adición clorhidrato.

25

3.5.72

402809



B.- COMPUESTOS NOVEDOSOS

5 Los compuestos novedosos de la fórmula I pueden prepararse generalmente haciendo reaccionar un 1-ciclopropil-3-dimetilamino o una 1-ciclopropil-2-dimetilaminometil-3-dimetilamino-1-propanona (III) con una piperidina 4,4-disustituida (IV) en un solvente orgánico adecuado, ilustrativamente dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo de preferencia a una temperatura de alrededor de 60 a 85 grados centígrados, mientras se hace pasar una corriente de gas inerte, tal como nitrógeno, a través de la mezcla de reacción, para barrer la dimetilamina desplazada. Se opera la reacción hasta que cese el desprendimiento de dimetilamina. Los compuestos novedosos que usualmente son sólidos cristalinicos se aíslan por dilución de la mezcla de reacción con agua y recolección del producto sólido. Los productos se purifican adicionalmente por cristalización en un solvente adecuado.

15
20 Los compuestos novedosos de la fórmula I de R es alcanoiloxi inferior, que se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto precursor, en donde R es hidroxil, con un cloruro de alcanoil inferior, en un solvente adecuado tal como cloroformo, o en un sistema solvente heterogéneo tal como cloroformo-agua, y de preferencia de 0°C aproximadamente a esa temperatura. Se separa la capa clorofórmica

25
3.5.72

402809



ca, se seca y se concentra a un aceite que se convierte a una sal ácida de adición adecuada, ilustrativamente la sal clorhidrato, que se purifica adicionalmente por cristalización en un solvente adecuado.

5

Preparación 1

Clorhidrato de 1-Ciclopropil-3-dimetilamino-1-propanona

10 Se puso al reflujo una mezcla agitada de 84 gra-
mos (1 mol) de ciclopropilmetilcetona, 40 gramos (1,3 mol)
de paraformaldehído y 108 gramos (1,3 moles) de clorhidra-
to de dimetilamina en 150 ml. de isopropanol, durante 18
15 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y se
trató el residuo con 500 mililitros de hidróxido de sodio
3 normal. Se extrajo la base libre en éter, el extracto
etéreo se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó el
solvente para dar 135 gramos de un aceite. Se destiló el
20 aceite a 85-120 grados centígrados/12 milímetros. Se cor-
taron siete fracciones con la fracción de menor punto de
ebullición consistiendo principalmente de 1-ciclopropil-
3-dimetilamino-1-propanona y las fracciones de mayor de
punto de ebullición consistiendo principalmente de 1-ci-
clopropil-3-dimetilamino-1-propanona. Las fracciones infe-
25 riores se trataron con cloruro de hidrógeno gaseoso, y el

3.5.72

402809



precipitado resultante, que fué la sal clorhidrato de la diamina (13 gramos, p.f. 172-174°C.), se separó por filtración. Se añadió éter al filtrado para dar un sólido higroscópico que se recogió y se disolvió en isopropanol
5 frío. Una pequeña cantidad de material insoluble se eliminó por filtración de la solución en isopropanol y la sal producto de monoamida en el filtrado se precipitó añadiendo éter isopropílico al filtrado caliente de isopropanol. El rendimiento fué 35 gramos (20 por ciento); la sal de
10 clorhidrato fundió a 125-126 grados centígrados. El espectro de resonancia magnética nuclear confirmó la estructura monoamínica.

Análisis calculado

lado para: $C_8H_{16}ClNO$: C, 54,08; H, 9,08; N, 7,88
15 Encontrado: C, 53,45; H, 8,96; N, 7,83.

Preparación 2

Diclorohidrato de 1-Ciclopropil-2-dimetilaminometil-3-dimetilamino-1-propanona.
20

Se disolvieron las fracciones superiores combinadas de la preparación 1 en isopropanol, y se trató la solución con cloruro de hidrógeno gaseoso. La sal que precipitó (37 gramos) fundió a 172-174°C. Las sales combinadas
25
3.5.72

402809



(13 gramos de la preparación 1) pesaron 50 gramos (18%).
La recristalización de la sal en isopropanol no cambió el punto de fusión. El espectro de resonancia magnética nuclear confirmó la estructura de diamina.

5 Análisis cal

culado para: $C_{11}H_{24}Cl_2N_2O$: C, 4871; H, 8,92; N, 10,33

Encontrado: C, 4854; H, 9,04; N, 10,05

Se presentan los siguientes ejemplos para ilustrar la preparación de los compuestos de la presente invención, y no deben considerarse como limitándola ni en espíritu ni en alcance.

10

EJEMPLO 1

15 1-Ciclopropil-3-(4-hidroxi-4-fenilpiperidinil)-1-propanona

Una mezcla agitada de 14 gramos (0,1 mol) de 1-ciclopropil-3-dimetilamino-1-propanona, 17,7 gramos (0,1 mol) de 4-fenil-4-piperidinol y 100 mililitros de dimetilformamida, se calentó a 80-85 grados centígrados mientras se hizo pasar una corriente de nitrógeno gaseoso a través de la mezcla. Después que se completó el desprendimiento de dimetilamina, se enfrió la mezcla, se diluyó con éter y el sólido que se separó se filtró y se lavó con éter.

20

25 Peso 17 gramos. 5 gramos adicionales de producto se obtu-

402809



372

vieron por concentración de filtrado. Las cosechas bo
ma
das se cristalizaron en isopropanol-éter isopropílico para
dar 19 gramos (70 por ciento) de producto puro, que fundió
a 138-140 grados centígrados.

5 Análisis cal

culado para: $C_{17}H_{23}NO_2$: C, 74,69; H, 8,48; N, 5,12

Encontrado: C, 74,63; H, 8,35; N, 5,11

Ejemplo 2

10

1-Ciclopropil-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidinilmetil)-3-hidro-
xi-4-fenilpiperidinil)-1-propanona.

15

Una mezcla agitada de 10 gramos (0,037 mol) de
diclorhidrato de 1-ciclopropil-2-dimetilamino-metil-3-dime
tilamino-1-propanona, 13,1 gramos (0,074 mol) de 4-fenil-
4-piperidinol, 30 gramos de carbonato de potasio y 75 mili
litros de dimetilformamida, se calentó a 65 grados centí-
grados durante 4 horas, mientras se burbujeó una corriente
de nitrógeno gaseoso a través de la mezcla. Se vació la mez
cla en agua y el producto insoluble en agua se extrajo en
benceno. Los extractos bencénicos combinados se secaron so
bre sulfato de magnesio y se evaporaron a un aceite que so
lidificó por reposo. La recrystalización en benceno-iso-
octano dió 9,3 gramos (55 por ciento) de producto que fun

20

25

3.5.72

402809



dió a 127-129°C.

Análisis cal

culado para: $C_{29}H_{38}N_2O_3$: C, 75,29; H, 8,29; N, 6,06

Encontrado: C, 75,22; H, 8,26; N, 6,11

5

EJEMPLO 3

Clorhidrato de 1-ciclopropil-3-(4-fenil-4-propioniloxipi-
peridinil)-1-propanona.

10

A una suspensión agitada de 10 gramos (0,037 mol) de 1-ciclopropil-3-(4-hidroxi-4-fenilpiperidinil)-1-propa nona y 10 gramos de carbonato de potasio en 50 mililitros de cloroformo, se añadió a gotas a una solución de 4,15 gra mos (0,045 mol) de cloruro de propionilo en 25 mililitros de cloroformo. Se enfrió la mezcla a 0 grados centígrados y se trató con 100 gramos de hielo triturado. Después de 30 minutos más de agitación, se separó la capa clorofórmi ca, se secó sobre sulfato de magnesio y se desprendió a un aceite. Se disolvió el aceite en éter y se hizo pasar clo ruro de hidrógeno gaseoso en la solución hasta que se com pletó la precipitación. Después de la filtración, se re cristalizó el sólido dos veces en una mezcla de isopropa nol-éter para producir 8 gramos (60 por ciento) de produc to que fundió a 163-165°C.

15

20

25

3.5.72

402809



Ejemplo 4

Hidrato de diclorhidrato de 1-ciclopropil-2-(4-fenil-4-propioniloxipiperidinilmetil)-3-(4-fenil-4-propioniloxipiperidinil)-1-propanona.-

5

Una mezcla agitada de 6,2 gramos (0,0135 mol) de 1-ciclopropil-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidinilmetil)-3-(4-hidroxi-4-fenilpiperidinil)-1-propanona y 15 gramos de carbonato de potasio en 25 mililitros de cloroformo, se enfrió a 0 grados centígrados y se trató a gotas con cuatro gramos (0,042 mol) de cloruro de propionilo en 25 mililitros de cloroformo. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió aproximadamente 50 gramos de hielo triturado a la mezcla, y se añadió un gramo más de cloruro de propionilo. Se agitó la mezcla durante dos horas, la capa clorofórmica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a un aceite. Se preparó una sal clorhidrato en isopropanol usando cloruro de hidrógeno etéreo, produciéndose cinco gramos de producto (55 por ciento) que funde a 85-95 grados centígrados. El compuesto es un hidrato.

10

15

20

Análisis cal

culado para: $C_{35}H_{50}Cl_2O_2$: C, 63,15; H, 7,57; N, 4,21

Encontrado: C, 62,93; H, 7,72; N, 4,44

25

3.5.72

402809



EJEMPLO 5

Clorhidrato de 1-ciclopropil-3-(4-etoxicarbonilo-4-fenilpi-
peridinil)-1-propanona.

5

Una mezcla agitada de 10,5 gramos (0,074 mol) de 1-ciclopropil-3-dimetilamino-1-propanona y 0,074 mol de 4-etoxicarbonilo-4-fenilpiperidina (preparada a partir de 20 gramos de sal clorhidrato) en 75 mililitros de dimetilformamida, se calentó a 65-70 grados centígrados mientras se hizo pasar una corriente de gas nitrógeno a través de la mezcla. Después de diez horas cesó el desprendimiento de dimetilamina y se vació la mezcla en agua. Se extrajo el producto en éter, el extracto etéreo se secó sobre sulfato de magnesio y se trató con cloruro de hidrógeno etéreo. Se recogió la sal clorhidrato y se cristalizó en isopropanol-éter isopropílico para dar 15,5 gramos (57 por ciento) de producto que fundió a 148-150°C.

10

15

Análisis cal

20

culado para: $C_{20}H_{28}ClNO_3$: C, 65,65; N, 7,71; N, 3,83

Encontrado: C, 65,34; H, 7,69; N, 3,84

EJEMPLO 6

25

Cuando se reemplaza en el procedimiento de los

3.5.72

402809



ejemplos 3 y 4, el cloruro de propionilo por una cantidad igual de cloruro de acetilo y cloruro de butirilo, se obtiene 1-ciclopropil-3-(4-fenil-4-acetiloxipiperidinil)-1-propanona; 1-ciclopropil-3-(4-fenil-4-butiloxipiperidinil)-1-propanona; 1-ciclopropil-2-(4-acetiloxi-4-fenilpiperidinilmetil)-3-(4-acetoxi-4-fenilpiperidinil)-1-propanona, y 1-ciclopropil-2-(4-butiloxi-4-fenilpiperidinilmetil)-3-(4-butiloxi-4-fenilpiperidinil)-1-propanona.

10

EJEMPLO 7

Cuando se reemplaza en el procedimiento del ejemplo 5 la 4-etoxicarbonil-4-fenilpiperidina por cantidades equimolares de 4-metoxicarbonil-4-fenilpiperidina, 4-propoxicarbonil-4-fenilpiperidina y 4-butoxicarbonil-4-fenilpiperidina, y se obtiene 1-ciclopropil-3-(4-metoxicarbonil-4-fenilpiperidinil)-1-propanona, 1-ciclopropil-3-(4-propoxicarbonil-4-fenilpiperidinil)-1-propanona y 1-ciclopropil-3-(4-butoxicarbonil-4-fenilpiperidinil)-1-propanona.

20

Formulación y Administración

Se puede administrar cantidades efectivas de cualquiera de los compuestos farmacológicamente activos anteriores, a un cuerpo animal vivo en cualquiera de las diver

25

3.5.72

402809

17



5 sas maneras, por ejemplo, oralmente como en cápsulas,
 tabletas, o parenteralmente en la forma de soluciones
 estériles o suspensiones. Usualmente las dosis unita-
 rias son de cinco miligramos o más, y de preferencia de
 25, 50 ó 100 miligramos. Entre los excipientes farma-
 céticos que pueden usarse están la gelatina, el talco,
 la lactosa, el carbonato de magnesio y la carboximetil-
 celulosa de sodio.

10 Esta solicitud que corresponde a la pre-
 sentada en Estados Unidos de América, el día 18 de Mayo
 de 1.971, con el número 144.634, se acoge a los benefi-
 cios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propie-
 dad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

20

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

13.5.72

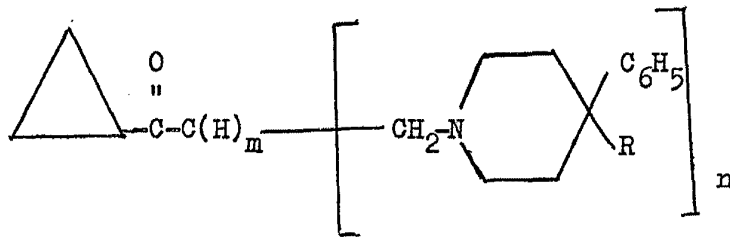
- 16 -

402809



1.- Un proceso para la preparación de com
puestos que tienen la fórmula:

5

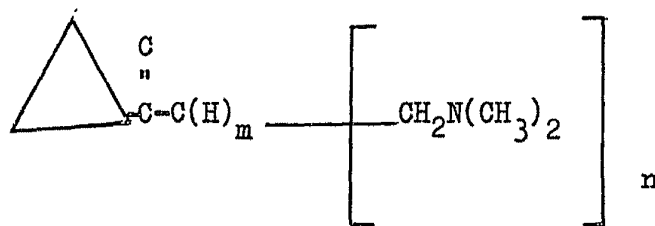


10

en donde R se selecciona de hidróxilo, alcanoiloxi infe-
 rior y alcocarbonilo inferior; n y m son cada una uno
 y dos, con la condición de que cuando m es uno n es dos
 y cuando m es dos n sea uno, que comprende las etapas de:
 (1) hacer reaccionar compuestos que tienen la fórmula:

15

20



25

13.5.72

- 17 -

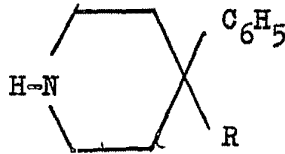
402809

17 MAYO 1972



con piperidinas que tienen la fórmula:

5



10

en donde R es hidroxilo y alcoxycarbonilo inferior, y la etapa adicional, cuando R es hidroxilo de: (2) hacer reaccionar el compuesto preparado en la etapa (1) con cloruro de alcanóilo inferior.

15

2.- Un proceso para la preparación de 1-ciclopropil-3-mono-(y 2,3-di)sustituído-1-propanonas.

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

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

20

Madrid,

17 MAYO 1972

P.A.

Alberto de Elorza
Por Poder.

13.5.72
JGM.

- 18 -