



408593

408593

Int. Cl.²: CO7D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...B

PATENTE DE INTRODUCCION

SOLICITANTE: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

RESIDENCIA: TURNHOUTSEBAAN 30.-BEERSE.- BELGICA

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE 1-(ω , ω -DIFENILALQUIL)-4-AMINO-4-

PIPERIDINCARBOXIMIDAS

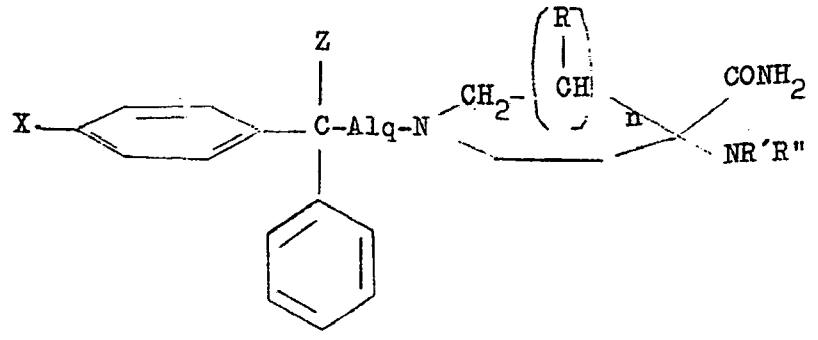
Prioridad: Patente n.º del.....

MC/.



408593

La presente invención, se refiere a compuestos de fórmula:



donde Z representa hidrógeno, ciano, carbamilo, hidroxilo o aciloxi; Alq representa alquileo; n es cero o uno; R'R''N- es dialquilamino, morfolino, pirrolidino, piperidino, o hexametenimino; X representa hidrógeno, halógeno o metoxilo; y R es hidrógeno o metilo.

Ejemplos típicos de los radicales alquilo representados por R' y R'', son: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, terc-pentilo, neo-pentilo, hexilo e isohexilo. Entre los radicales alquileo representados por Alq, están metileno, propileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno. Los halógenos que antes se mencionaron, son fluor, cloro, bromo y yodo.

Las bases orgánicas de esta invención forman sales farmacéuticamente aceptables con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales se forman con ácidos como sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfámico, cítrico, láctico, maléico, málico, succínico, tartárico, cinámico, acético, benzoico, glucónico, ascórbico y similares. También forman sales de amonio cuaternarias, con una variedad de ésteres orgánicos de ácidos

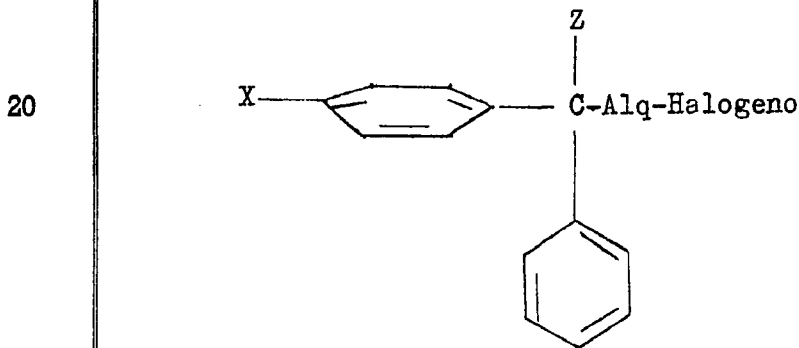
408593



1 sulfúrico, hidrácidos y sulfónicos aromáticos. Entre dichos
ésteres, están cloruro y bromuro de metilo, cloruro de eti-
lo, cloruro de propilo, cloruro de butilo, cloruro de iso-
butilo, cloruro y bromuro de bencilo, bromuro de fenetilo,
5 cloruro de naftilmetilo, dimetilo sulfonato de dietilo sul-
fonato de benzosulfonato de metilo, toluensulfonato de eti-
lo, etilenclorhidrina propilenclorihidrina, bromuro de ali-
lo, bromuro de metalilo y bromuro de crotilo.

Los compuestos de la presente invención son úti-
10 les debido a sus valiosas propiedades farmacológicas. Es-
pecíficamente, producen un efecto analgésico similar al
de la morfina, de larga duración; pero carecen de las reac-
ciones secundarias que limitan seriamente la aplicabilidad
de la morfina.

15 Los compuestos de esta invención, se preparan por
condensación de un haluro de ω, ω -difenilalquilo substitui-
do, de fórmula



25 con una piperidinocarboxamida apropiadamente seleccionada,
de fórmula

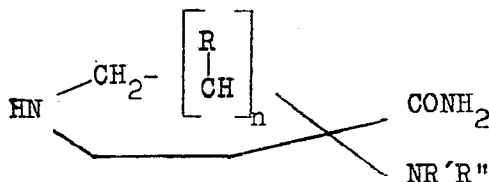
30





408593

1



5

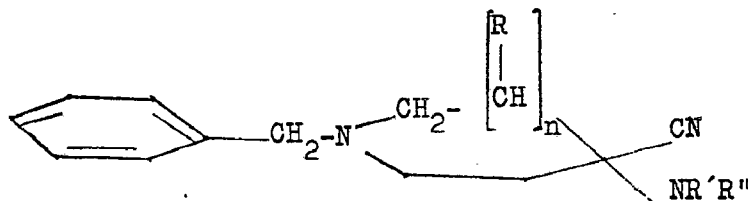
10

donde X, Z, Alq, R, n y R'R"N-, se definen como anteriormente. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo aromático, v.g.; benceno, tolueno, xileno; un alcanol inferior, v.g.; etanol, propanol, butanol; o una alcanona inferior, v.g.; acetona, butanona, pentanona o hexanona. La reacción puede ser acelerada con el uso de temperaturas elevadas.

15

Para preparar las piperidincarboxamidas intermedias descritas anteriormente, se trata una 3-pirrolidona o 4-piperidona N-bencilada, con una fuente de ión cianuro y una amina secundaria, para dar un compuesto de fórmula

20



25

donde n, R, y R'R"N-, se definen como anteriormente. Este -aminonitrilo se calienta con ácido sulfúrico concentrado, para hidrolizarlo a la correspondiente carboxamida. La carboxamida resultante, se desbencila por hidrogenolisis catalítica, para dar la piperidincarboxamida deseada.

30

EJEMPLO 1

408593



1 Una mezcla de 84 partes de bromuro de 3,3-difenil-
3-cianopropilo, 41 partes de 4-piperidino-4-piperidincarboxa
mida, 64 partes de carbonato de sodio, una pequeña cantidad
de yoduro de potasio y 1200 partes de tolueno anhidro, se agi-
5 ta y calienta a ~~re~~flujo durante 48 horas. Al final de este
tiempo, la mezcla reaccionante se deja enfriar a la tempe-
ratura ambiente y se agregan 500 partes de agua. El preci-
pitado resultante se filtra y tritura con éter diisopropí-
lico. El material cristalino así obtenido se filtra y recri-
10 taliza de 320 partes de acetona para dar 1-(3,3-difenil-3-
cianopropil)-4-piperidino-4-piperidincarboxamida, que funde
alrededor de 149-150°C.

EJEMPLO 2

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y hacien-
do reaccionar un apropiado haluro de ω, ω -difenil-alquilo
substituído, con una apropiada piperidincarboxamida subs-
tituída ó una pirrolicincarboxamida, se obtienen los si-
guientes compuestos:

20 1-(3,3-difenil-3-hidroxiopropil)-4-piperidino-4-
piperidincarboxamida, con punto de fusión alrededor de
188-190°C.

1-(3,3-Difenilpropil)-4-piperidino-4-piperi-dincar-
boxamida, que funde aproximadamente a 131-132°C.

25 1-(3,3-Difenil-3-cianopropil)-4-morfolino-4-piperi-
dincarboxamida, con punto de fusión alrededor de 203-204°C.

1-(3,3-Difenil-3-cianopropil)-4-(1-pirrolidinil)-
4-piperidincarboxamida, que funde alrededor de 159-160°C.

30 Diclorhidrato de 1-(3,3-Difenil-3-cianopropil)
-4-hexametilenimino-4-piperidincarboxamida, con punto de
fusión alrededor de 289-291.2°C.

408593



1 propilico y se seca al aire para dar 1-(3,3-difenil-3-carba
milpropil)-4-piperidino-4-piperidincarboxamida, con punto
de fusión alrededor de 215-218°C.

EJEMPLO 4

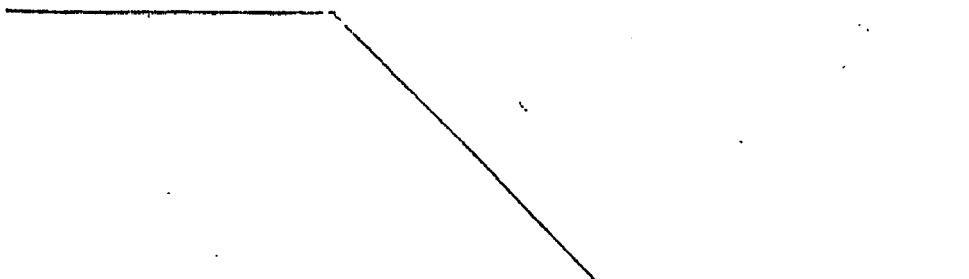
5 Una mezcla de 4,5 partes de 1-(3,3-difenil-3-
hidroxipropil)-4-piperidino-4-piperidincarboxamida, 20 par-
tes de anhídrido acético y 80 partes de benceno anhidro,
se agita y calienta a reflujo durante 3.5 horas. El disol-
vente se evapora y el residuo se disuelve en 100 partes de
10 agua. Después de que la solución acuosa se neutraliza con
carbonato de potasio, se extrae con éter. La solución eté-
rea se separa y se seca sobre carbonato de potasio anhidro.
La introducción de cloruro de hidrógeno dentro de la solu-
ción seca, precipita el clorhidrato, el cual se recrista-
15 liza dos veces de una mezcla de 2-propanol, acetona y agua,
para dar diclorhidrato de 1-(3,3-difenil-3-acetoxipropil)
-4-piperidino-4-piperidincarboxamida, que funde alrededor
de 260-260.6°C.

20 En resumen la Patente de Introducción que se so-
licita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de
1-(ω, ω -DIFENILALQUIL)-4-AMINO-4-PIPERINDINCARBOXIMIDAS,
de la fórmula estructural

25



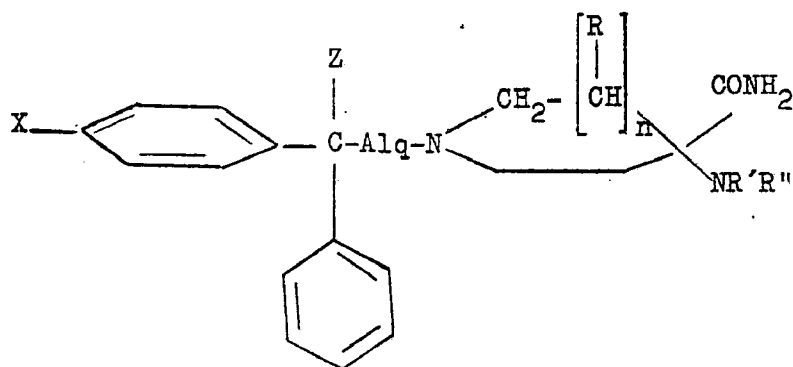
30

408593



1

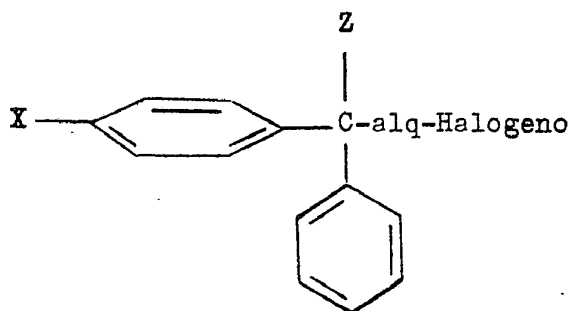
5



10

donde Z es hidrógeno, ciano o hidroxilo; Alq es alquileo; n es 0 ó 1; X es hidrógeno, metoxilo o halógeno; R es hidrógeno o metilo; y R'R''N- es dialquilamino, morfolino, pirrolidino, piperidino, o hexametenimino cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar en un disolvente inerte y de preferencia a temperatura elevada un compuesto de fórmula:

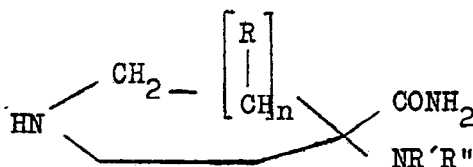
15



20

con un equivalente, por lo menos, de un compuesto de fórmula estructural:

25



donde X,Z, Alq, n, R y NR'R'' se definen como anteriormente

2. Un procedimiento según la reivindicación 1

30



408593



1 que comprende la preparación de 1-(3,3-difenil-3-ciano-
propil)-4-piperidino-4-piperidincarboxamida, el cual consis
te en hacer reaccionar el bromuro de 3,3-difenil-3-ciano-
propilo con un equivalente por lo menos de 4-piperidino-4-
5 piperidincarboxamida.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1
que comprende la preparación de 1-(3-fenil-3-(4-fluorofenil)-
-3-cianopropil)-4-piperidino-4-piperidincarboxamida, el cual
consiste en hacer eaccionar el bromuro de 3-fenil-3-(4-fluo
10 rofenil)-3-cianopropilo con un equivalente por lo menos de
4-piperidino-4-piperidincarboxamida.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1
que comprende la preparación de 1-(3,3-difenil-3-hidroxi-pro-
pil)-4-piperidino-4-piperidincarboxamida, el cual consiste
15 en hacer reaccionar el cloruro de 3,3-difenil-3-hidroxi-pro-
pilo, con unequivalente por lo menos de 4-piperidino-4-
piperidincarboxamida.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1
que comprende la preparación de 1-(3,3-difenil-3-cianopro-
20 pil)-4-dimetilamino-4-piperidincarboxamida, el cual consis-
te en hacer reaccionar el bromuro de 3,3-difenil-3-diano-
propilo, con un equivalente por lo menos de 4-dimetilamino
-4-piperidincarboxamida.

6. Se reivindica por último como objeto que ha
25 de recaer la Patente de Introducción que se solicita UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(ω , ω -DIFENILALQUIL)-
-4-AMINO-4-PIPERIDINCARBOXIMIDAS.



408593

14



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de diez páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 14 de noviembre 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30