



429221

MEMORIA DESCRIPTIVA

CO7D/AG1K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMI-
DAS DE ACIDOS N-[1-(ω -fenilalcohol)-piperidil-4]
-N-(α -piridil)-carboxílicos"
(Clase Internacional C07d)

13 AGO 1972



A partir de la memoria de patente francesa M 2430 (Chemical Abstracts 62, P 14634) se conocen 4-fenilaminopiperidinas con intenso efecto analgésico. Uno de estos compuestos, N-(1-fenetil-4-piperidil)-propionanilida
5 (nombre genérico Fentanil) se encuentra en el comercio desde 1.963 como analgésico intenso como la morfina. Hoy día desempeña un gran papel en la analgesia neuroléptica, entre otras cosas en combinación con el agente neuroléptico
1- $\left\{1-\left[3-(\text{parafluorobenzoil})\text{-propil}\right]-1,2,3,6\text{-tetrahidro-}\right.$
10 $\left.-4\text{-piridil}\right\}$ -2-bencimidazolinona (nombre genérico Droperidol). No obstante el Fentanil posee, como analgésico similar a la morfina muy intenso, una considerable potencia para ocasionar hábito.

Por lo tanto, era misión del presente invento
15 encontrar compuestos que también fuesen intensamente activos como analgésicos pero no poseyesen ninguna propiedad que ocasionase hábito.

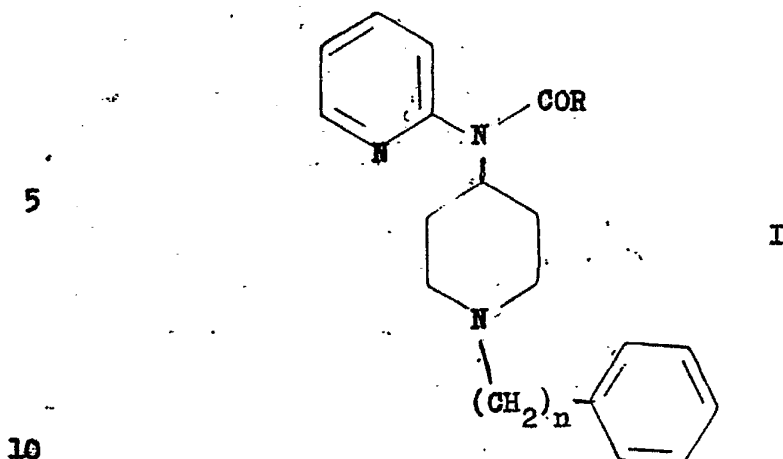
Objeto del presente invento es un procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácidos
20 $\left[1-(w\text{-fenilalcohol})\text{-piperidil-4}\right]\text{-N-}(x\text{-piridil})\text{-carboxílicos}$ de la fórmula general



A partir de la memoria de patente francesa M 2430 (Chemical Abstracts 62, P 14634) se conocen 4-fenilaminopiperidinas con intenso efecto analgésico. Uno de estos compuestos, N-(1-fenetil-4-piperidil)-propionanilida (nombre genérico Fentanil) se encuentra en el comercio desde 1.963 como analgésico intenso como la morfina. Hoy día desempeña un gran papel en la analgesia neuroléptica, entre otras cosas en combinación con el agente neuroléptico 1-(1-[3-(parafluorobenzoil)-propil]-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-bencimidazolinona (nombre genérico Droperidol). No obstante el Fentanil posee, como analgésico similar a la morfina muy intenso, una considerable potencia para ocasionar hábito.

Por lo tanto, era misión del presente invento encontrar compuestos que también fuesen intensamente activos como analgésicos pero no poseyesen ninguna propiedad que ocasionase hábito.

Objeto del presente invento es un procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácidos Δ^1 -(w-fenilalcohol)-piperidil-4-N-(α -piridil)-carboxílicos de la fórmula general

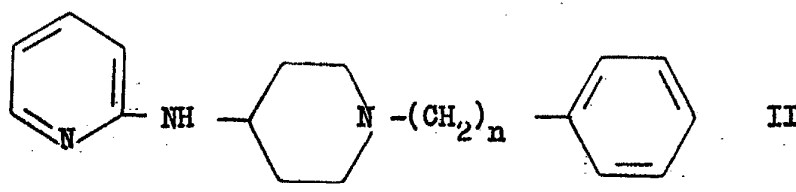


15 y de sus sales por adición de ácido con valiosas propiedades terapéuticas. En la fórmula I los radicales R significan radicales alcoholo de cadena recta o ramificada con hasta 3 átomos de carbono, radicales alcoxi con hasta 2 átomos de carbono o el radical fenilo, y n significa un número de 2 a 4.

20 La preparación de los compuestos de acuerdo con el invento puede efectuarse por acilación de una 1-fenilalcohol-4-N-(α -piridil)-aminopiperidina de la fórmula

25

13 190-37



en donde n tiene los significados arriba mencionados,
con un agente de acilación de la fórmula



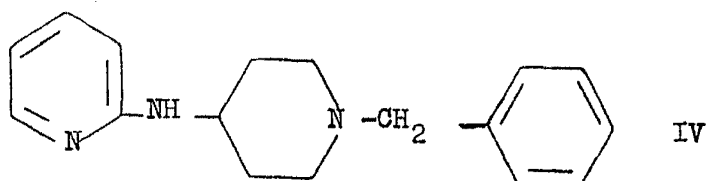
en donde R es como arriba se ha definido y X significa
un átomo de halógeno o el radical RCOO.

15 La reacción se lleva a cabo normalmente
en disolventes orgánicos que no hidrolizan, preferible
mente en presencia de agentes fijadores de ácidos. Las
temperaturas son variables dentro de amplios límites,
y se extienden normalmente desde la temperatura ambien
te hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de
20 reacción.

La preparación de los compuestos de par
tida se desarrolla partiendo de α -cloropiridina por
reacción con 4-amino-1-bencil-piperidina en presencia
de polvo de cobre para formar la 4-N-(α -piridil)-ami
no-1-bencil-piperidina de la fórmula
25



13 AGO. 1971



5

Para la preparación de compuestos de partida de la fórmula II; el compuesto de la fórmula IV es desbencilado y a continuación es alcoholado para formar compuestos de la fórmula II.

10

15

20

25

Las amidas de ácidos N-[1-(w-fenilalcohol)-piperidil-4]-N-(α -piridil)-carboxílicos de la fórmula general I susceptibles de ser preparadas de acuerdo con el invento son bases y pueden ser transformadas de modo usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Ácidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, o ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido pivalico, ácido capríco, ácido cáprico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido ci-

13 AGO



námico, ácido salicílico, ácido parahidroxibenzoico, ácido ascorbico, 8-cloro-teofilina, ácido metansulfónico, ácido etanfósónico, y similares.

5 Los compuestos de la fórmula I que pueden ser preparados de acuerdo con el invento, así como sus sales por adición de ácido, ejercen un efecto terapéuticamente útil sobre el sistema nervioso central. Poseen una intensa actividad analgésica, no pudiéndose observar ya prácticamente fenómenos de envenenamiento similares a los de la morfina, tales como
10 depresión de la respiración, movimiento circular continuo ("movimiento de picadero") y el fenómeno de cola erizada.

15 Los compuestos de la fórmula I que pueden ser preparados de acuerdo con el invento así como sus sales por adición de ácido pueden ser administrados tanto por vía enteral como también por vía parenteral. La dosificación para la administración por vía oral se encuentra entre 10 y 300 mg, preferiblemente
20 entre 50 y 150 mg, y para la administración por vía parenteral se utilizan convenientemente dosis de alrededor de 30 a 100 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido pueden ser combinados también con otros agentes antidolorosos o con sustancias activas
25 de otros tipos, por ejemplo sedantes, tranquilizantes,



hipnóticos, neurolépticos etc. Formas de administración galénicas apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones o polvos; en este caso, para su preparación pueden encontrarse los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos usualmente utilizados o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada. La preparación de tales formas de administración galénicas se efectúa de manera usual de acuerdo con los métodos de fabricación conocidos.

Los siguientes Ejemplos explican el invento, sin limitar el sector de aplicación del mismo.

A) Ejemplos de preparación

15 Ejemplo 1

a) Clorhidrato de 4-[N-(α -piridil)-N-(etoxicarbonil)-amino]-1-fenetil-piperidina

2,81 g (0,01 moles) de 4-[N-(α -piridil)-amino]-1-fenetilpiperidina fueron puestos en ebullición a reflujo durante 24 horas en 15 ml de cloroformo y 2 ml de piperidina con 5,36 g (0,05 moles) de éster etílico de ácido clorofórmico. Después del enfriamiento, la solución fue vertida sobre 500 g de hielo con adición de 50 ml de amoníaco concentrado. La solución fue extraída por agitación cinco veces cada vez con 50 ml de CHCl_3 .



13 AGO. 1974

Después del lavado con agua se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró con succión y se concentró. El residuo oleoso fue disuelto en 20 ml de etanol, fue acidificado débilmente con 2 ml de ácido clorhídrico etanólico 5N y fue mezclado cuidadosamente con éter. Se obtuvieron 2,5 g de clorhidrato del compuesto antedicho con un rendimiento de 64,2 % de la teoría y con un punto de fusión de 183-186°C.

El compuesto 4-N-(α -piridil)-amino-1-fenetilpiperidina necesario para esta reacción fue preparado del siguiente modo:

b) 4-N-(α -piridil)-amino-1-bencilpiperidina
79,2 g $\hat{=}$ 65,6 ml de 2-cloropiridina (0,7 moles),
380,4 g de 4-amino-1-bencilpiperidina (2 moles) y 45,9 g de polvo de cobre (0,75 átomos-gramo) fueron agitados durante 20 horas a una temperatura interna de 180°C. Después del enfriamiento el aceite oscuro fue disuelto en 750 ml de ácido clorhídrico 6 N, fue mezclado con 50 g de carbón activo, calentado durante corto tiempo y filtrado con succión sobre 20 g de Kieselgur. La solución fue enfriada y ajustada a pH = 4,5-5 con lejía de sosa al 30%. Esta solución (Ph 1) fue extraída por agitación tres veces cada vez con 100 ml de cloruro de metileno (Ph2). La fase acuosa (Ph 1) fue ajustada a pH = 8 con lejía de sosa al 30% y fue extraída por agi-

13 AGO 1971

tación cuatro veces cada vez con 150 ml de éter. Esta fase en éter (Ph 3) fue agitada dos veces con agua, secada y concentrada. Las dos fases acuosas (Ph 4) fueron dejadas a un lado para la recuperación de 4-ami
5 nopiperidina. A partir de la fase en éster (Ph 3) quedaron 127 g de residuo, con un punto de fusión en estado bruto de 90-100°C. Se recristalizó una vez en éter de petróleo (punto de ebullición: 80-110°C). Se obtuvieron 78,3 g con un rendimiento de 55,7% de la
10 teoría y un punto de fusión de 106-107°C.

Recuperación de compuestos químicos de partida:

La fase orgánica (en cloruro de metileno) Ph 2 proporcionó de vuelta 20 g de cloropiridina tras lavar con agua, secar y concentrar.

15 La fase acuosa (Ph 4) fue saturada con potasa cáustica. De este modo se separó 4-amino-1-bencilpiperidina que no había reaccionado, la cual fue separada. La fase acuosa fue agitada una vez más con cloro
20 ruro de metileno. La aminopiperidina oleosa fue reunida con el cloruro de metileno, fue concentrada y el residuo fue destilado en alto vacío sobre KOH sólido. De este modo se recuperaron 228 g de la 4-amino-1-bencilpiperidina empleada, lo cual corresponde a aproximadamente
25 te 60% del material empleado. El punto de ebullición



es de 96-100°C a 0,2 mm.


c) 4-[N-(α -piridil)-amino]-piperidina

26,7 g (0,1 moles) de 4-[N-(α -piridil)-amino]-1-ben-
cilpiperidina fueron disueltos en 500 ml de etanol, mez-
5 clados con 5 g de paladio (al 10%) sobre carbón, y des-
bencilados a 5 atmósferas de presión y 60°C. Después
de filtrar con succión del catalizador, la solución fue
concentrada y el residuo fue recristalizado en acetato
de etilo.

10 Se obtuvieron 19,5 g con un rendimiento
de 91% y un punto de fusión de 158-161°C.

d) 4-[N-(α -piridil)amino]-1-fenetilpiperidina

1,77 g (0,01 moles) de 4-[N-(α -piridil)-amino]-piperi-
dina fueron puestos en ebullición a reflujo durante 5 ho-
15 ras con 2,04 g (0,011 moles) de bromuro de 2-feniletilo
y 1,26 g (0,015 moles) de bicarbonato de sodio en 25 ml
de tetrahidrofurano/dimetilformamida (3:1). Después del
enfriamiento se concentró y se extrajo por agitación va-
rias veces con cloroformo. La fase en cloroformo fue
20 agitada 5 veces con agua, secada y concentrada. El acei-
te remanente fue disuelto en 20 ml de etanol, y mezclado
con 2 ml de HCl etanólico 5N y con éter. Cristalizaron
2,3 g de clorhidrato del compuesto antedicho con un ren-
dimiento de 72,3% de la teoría y un punto de fusión de
25 223-225°C.


 13 AGO 1972

Análogamente al Ejemplo precedente se prepararon los siguientes compuestos:

| 5 | Ejemplo nº | R | n | Rendimiento % de la teoría | Punto de fusión °C |
|----|------------|---------------------------------|---|----------------------------|--------------------|
| | 2 | C ₂ H ₅ | 2 | 42 | 220 - 221 |
| 10 | 3 | CH ₃ | 2 | 63 | 83 - 4 |
| | 4 | n-C ₃ H ₇ | 2 | 81 | 208 - 9 |
| | 5 | i-C ₃ H ₇ | 2 | 69 | 219 - 20 |
| | 6 | Ph | 2 | 77 | 235 - 40 |
| | 7 | C ₂ H ₅ | 3 | 24 | 119 - 24 |
| 15 | 8 | C ₂ H ₅ | 4 | 32 | 189 - 91 |

B. Ejemplos de formulación

20

Ejemplo A: Tabletetas

Clorhidrato de 4-[N-(α-piridil)-N-(etoxicarbonil)-amino]-1-feniletilpiperidina 50,0 mg

Lactosa 95,0 mg

25

Fécula de maíz 45,0 mg

Acido silícico coloidal 2,0 mg

Almidón soluble 5,0 mg

Estearato de magnesio 3,0 mg

EN TOTAL 200,0 mg

13 AGO.



Preparación:

5 La sustancia activa es mezclada con una parte de las sustancias auxiliares y es granulada con una solución en agua del almidón soluble. Después de haber secado el granulado se añade a la mezcla el resto de las sustancias auxiliares y la mezcla se comprime para formar tabletas.

Ejemplo B: Grageas

| | | |
|----|--|-----------------|
| 10 | Clorhidrato de 4-[N-(α -piridil)-N-(propionil)-amino]-1-feniletíl-piperidina | 75,0 mg |
| | Lactosa | 100,0 mg |
| | Fécula de maíz | 65,0 mg |
| | Acido silícico coloidal | 2,0 mg |
| 15 | Almidón soluble | 5,0 mg |
| | Estearato de magnesio | 3,0 mg |
| | EN TOTAL | <hr/> 250,0 mg. |

Preparación:

20 La sustancia activa y las sustancias auxiliares son comprimidas para formar núcleos de tabletas, tal como se describe en el Ejemplo A, los cuales núcleos son grageados de modo usual con azúcar, talco y goma arábiga.

25.



13 ABO 1973

Ejemplo C: Supositorios

| | | |
|---|--|----------|
| | Clorhidrato de 4-[N-(α -piridil)-N-(etoxicarbonil)-amino]-1-feniletíl-piperidina | 50,0 mg |
| | Lactosa | 250,0 mg |
| 5 | Masa para supositorios c.s. hasta | 1,7 g |

Preparación:

La sustancia activa y la lactosa son mezcladas íntimamente entre sí y la mezcla es suspendida homogéneamente en la masa para supositorios fundida. Las suspensiones son coladas en moldes enfriados para formar supositorios de 1,7 g de peso.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, con fecha 20 de Agosto de 1973, bajo el número P 23 41 965.0, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20



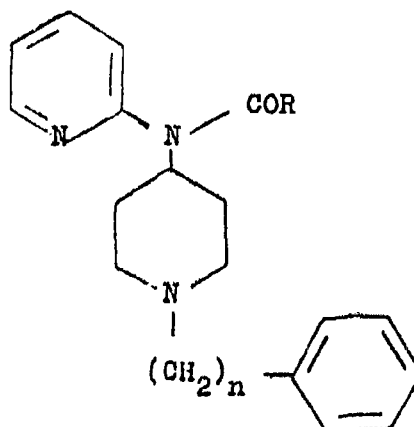
13 AGO. 1974

REIVINDICACIONES

5 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
los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de
nuevas amidas de ácidos N-[1-(w-fenilalcohol)-piperi-
dil-4]-N-(α -piridil)-carboxílicos de la fórmula gene-
ral

15



I

20

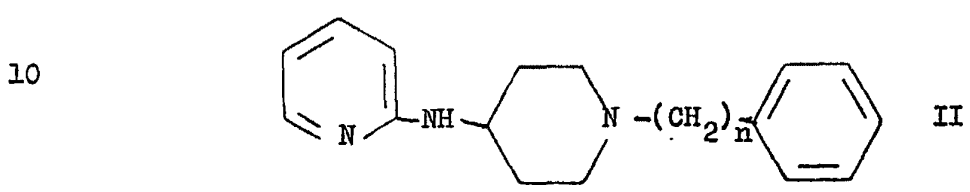
25

en donde R significa un radical alcoholo de cadena rec-



13 AGO. 1974

ta o ramificada con hasta 3 átomos de carbono, un grupo
alcoxi con hasta 2 átomos de carbono o el radical feni-
lo y n significa un número de 2 a 4, así como de sus sa-
les por adición de ácido, caracterizado porque se hace
5 reaccionar una 4-[N-(α -piridil)-amino]-1-fenilalcohol-
-piperidina de la fórmula



15 en donde n posee los significados arriba mencionados,
con un agente de acilación de la fórmula



20 en donde R es como se ha definido arriba y X significa
un átomo de halógeno o un grupo RCOO, y eventualmente
los compuestos de la fórmula I se transforman en sus sa-
les por adición de ácido fisiológicamente inocuas.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque las reacciones se llevan

13 AGO 1974

a cabo en presencia de un disolvente o de una mezcla de disolventes.

5 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y/o 2ª, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo en presencia de un agente fijador de ácidos.

10 4ª.- Procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado por que se hace reaccionar 4-[N-(α-piridil)-amino]-1-feniletíl-piperidina con un compuesto de la fórmula III, en donde R significa un grupo etoxi.

15 5ª.- Procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado por que se hace reaccionar 4-[N-(α-piridil)-amino]-1-feniletíl-piperidina con un compuesto de la fórmula III, en donde R significa un grupo etilo.

20 6ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácidos N-[1-(ω-fenilalcohol)-piperidil]-4-[N-(α-piridil)-carboxílicos.

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

Bo



13 AGO

La presente Memoria consta de diecisiete
hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

13 AGO. 1974

P.A.

Fernando de Elzaburu
Per Poder.

Rg.

5.8.74
JGM/.