

-5 JUL. 1975

439180

P.- 60.683

HOE 74/F 196

Ini. Cl.: 007D//A61M

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República Federal
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
PIPERIDONA"

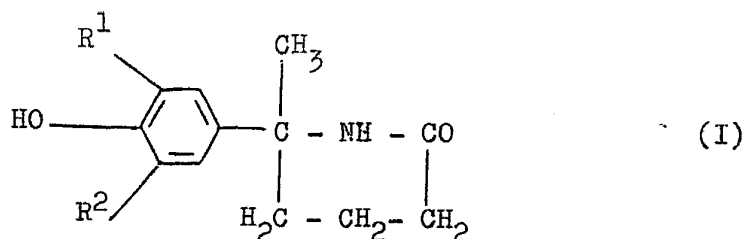
COMISION DE
SOLICITACIONES

15-6-75

- 1 -

La invención se refiere a 6-(4-hidroxifenil)-
-6-metil-piperidona-(2) y a sus derivados de la fórmula I

5



10

en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un radical alcohilo o alcoxi cada uno con 1 a 9 átomos de carbono.

15

Los radicales alcohilo o alcoxi antes mencionados tienen de preferencia 1 a 6 átomos de carbono; son lineales o ramificados. Como ejemplos se mencionarán los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo y hexilo, así como los radicales metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi. Como átomos de halógeno entran en consideración de preferencia cloro y bromo.

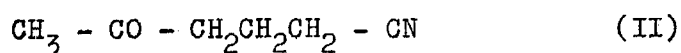
20

La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de piperidonas sustituidas, así como de preparados farmacéuticos que consisten en una hi-

25

droxifenil-piperidona sustituida según la invención, o que contienen uno de tales compuestos.

5 El procedimiento de preparación según la invención está caracterizado porque se hace reaccionar un fenol sustituido con R¹ y R² con 5-oxohexanonitrilo de la fórmula II



10 y eventualmente es alcoholado o halogenado posteriormente en el núcleo fenólico. El procedimiento se lleva a cabo de preferencia en medio ácido; el valor del pH del medio de reacción es en especial de 1 a 3. La reacción se realiza a una temperatura de 0 a 60°C, de preferencia de 20 a 40°C.

15 La introducción posterior de un radical alcoholo se realiza convenientemente en presencia de catalizadores de Friedel-Crafts.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un catalizador. Como catalizadores son adecuados sobre todo mercaptanos, en especial mercaptanos lineales con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilmercaptano, etilmercaptano, propilmercaptano y butilmercaptano. El catalizador se utiliza en una cantidad de 0,01 a 2 %, de preferencia de 0,1 a 0,5 % (referido al fenol utilizado).

25 Para el mantenimiento del medio ácido, el pro-

cedimiento según la invención se lleva a cabo en presencia de un donador de protones. Para ello son adecuados en especial ácidos minerales monobásicos, dibásicos, o tribásicos, por ejemplo ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Preferentemente son utilizados hidrácidos halogenados gaseosos, por ejemplo cloruro de hidrógeno. Igualmente son adecuados cambiadores de iones ácidos.

Como fenoles son utilizados de preferencia fenol, 2-alcohilfenoles, 2-alcoxifenoles, 2,6-dialcohilfenoles y 2,6-dialcoxifenoles; los monoalcohilfenoles o monoalcoxifenoles tienen de 7 a 15, de preferencia de 7 a 12 átomos de carbono, mientras que los dialcohilfenoles o dialcoxifenoles contienen de 8 a 24, de preferencia de 8 a 20 átomos de carbono. La proporción molar de fenol a 5-oxohexanonitrilo es de 1 : 1 a 10 : 1, de preferencia de 2 : 1 a 4 : 1.

Las hidróxifenil-piperidonas sustituidas según la invención tienen valiosas propiedades farmacológicas; reducen el contenido de triglicéridos del suero y por consiguiente son adecuados para la terapia de hiperlipidémias.

Puesto que un contenido elevado de grasas en la sangre es un factor de riesgo esencial para la aparición de enfermedades cardíacas coronarias, y de un modo completamente general, concentraciones elevadas de lípidos en el suero representan un factor de riesgo importante para la aparición de fenómenos arterioescleróticos, corresponde por

consiguiente a la reducción de los índices elevados de lípidos en el suero una importancia extraordinaria para la profilaxis y la terapia de arteriosclerosis, en especial en el sector de los vasos coronarios cardiacos. Los compuestos según la invención son de utilidad en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades arterioscleróticas, en especial en el sector de los vasos coronarios, pero también de otras regiones vasculares.

La actividad hipolipidémica de los compuestos según la invención se puede comprobar en ratas machos con contenido normal de lípidos en el suero.

Los compuestos según la invención son utilizados bien sea sólo bien sea en mezcla con excipientes farmacológicamente aceptables y eventualmente con otras sustancias activas. Se prefiere la forma de administración por vía oral. A este objeto, los compuestos activos por sí mismos o mezclados con sustancias de por sí conocidas son llevados, mediante métodos de por sí conocidos, a formas de administración adecuadas, por ejemplo granulados, tabletas, cápsulas enchufables, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, o soluciones acuosas u oleosas.

Para la producción de preparados secos son adecuados, como sustancias excipientes y materiales de carga inertes, por ejemplo, agentes de dilución, tales como carbonato de magnesio, talco o lactosa; como agentes de gra-

mulación y agentes auxiliares de disgregación sirven, por ejemplo, almidón o ácido algínico; como aglutinantes son utilizados por ejemplo almidón o gelatina, y como lubricantes se utilizan ácido esteárico, talco o estearato de magnesio. En este caso la preparación se puede efectuar en forma de granulado seco o como granulado húmedo. Los preparados pueden ser provistos de un revestimiento para retrasar la disgregación o la absorción en el tracto gastro-intestinal, y por consiguiente lograr un efecto de mayor duración.

10. De modo similar, también suspensiones, jarabes o elixires pueden contener la sustancia activa con los agentes auxiliares habituales. Como agente de suspensión son utilizados, por ejemplo, metilcelulosa, tragacanto o alginato de sodio. Como agentes humectantes son adecuados por ejemplo

15 lecitina o estearato de polioxietileno. Como excipientes o disolventes oleosos entran en consideración en especial aceites vegetales o animales, por ejemplo aceite de cacahuete o de girasol, o aceite de hígado de bacalao. Además, los preparados pueden contener aditivos habituales, tales como

20 sustancias edulcorantes, sustancias aromáticas, colorantes o agentes de conservación.

La dosis a administrar diariamente es de 0,5 a 3 g, que de preferencia es administrada en varias cantidades parciales de 0,25 a 1 g, de preferencia de 250 a 500 mg,

25 2 a 3 veces al día.

Una utilización especial de los compuestos según la invención se encuentra en la combinación con otras sustancias activas. A ellas pertenecen sobre todo antidiabéticos, por ejemplo Glicodazina, Tolbutamida, Glibenclamida, Fenformina, Buformina y Metformina, además agentes para la circulación en el sentido más amplio, pero en especial dilatadores de los vasos coronarios, por ejemplo Cromonar y Prenilamina, sustancias hipotensoras, tales como reserpina, α -metil-dopa y Clonidina, agentes geriátricos, psicofármacos, por ejemplo Clorodiazepóxido, Diazepam y Meprobamato, así como agentes adelgazantes, vitaminas y otros agentes reductores de los lípidos.

Ejemplo 1

Una mezcla de 120 g de orto-(butilo terciario)-fenol (0,8 moles), 22 g de 5-oxo-hexanonitrilo (0,2 moles) y 0,2 g de etilmercaptano es saturada con cloruro de hidrógeno gaseoso y agitada durante 48 horas a 20°C. Después de terminada la reacción, el producto de reacción se disuelve en aproximadamente 1 litro de ciclohexano, y la solución se neutraliza con solución de bicarbonato de sodio. A continuación la solución en ciclohexano se lava posteriormente con agua. Se elimina el disolvente y el residuo se recristaliza en etanol. Se obtienen 41 g de 6-(4'-hidroxi-3'-(butilo ter-

, terciario)-fenil)-6-metil-piperidona-(2) ($C_{16}H_{23}NO_2$) con un punto de fusión de 244°C.

Ejemplo 2

5

Una mezcla de 122 g de 2,6-dimetilfenol (1 mol), 28 g de 5-oxohexanonitrilo (0,25 moles) y 0,2 g de etilmercaptano se calienta a 40°C, y en la mezcla se introduce durante 8 horas una débil corriente de cloruro de hidrógeno. A continuación, la masa se hace reaccionar todavía durante 48 horas a 20°C. El producto sólido de reacción se pone en ebullición con acetonitrilo, se separa por filtración y se lava después con acetonitrilo. El producto bruto se recristaliza luego dos veces en etanol. Se obtienen 38 g de 6-(4'-hidroxi-3', 5'-dimetilfenil)-6-metil-piperidona-
10
15
-2) ($C_{14}H_{19}NO_2$) con un punto de fusión de 227°C.

Ejemplo 3

20

Una mezcla de 164 g de 2-metil-6-(butilo terciario)-fenol (1 mol) 28 g de 5-oxo-hexanonitrilo (0,25 moles) y 0,2 g de etilmercaptano se satura a 20°C con cloruro de hidrógeno gaseoso. Después de aproximadamente 48 horas, el producto de reacción muy viscoso se extrae por ebullición con acetona, se separa por filtración y se lava posteriormente
25

con acetona. El producto bruto se recristaliza en etanol. Se obtienen 60 g de 6-(4'-hidroxi-3'-metil-5'-(butilo terciario)-fenil)-6-metil-piperidona-(2) ($C_{17}H_{20}NO_2 \cdot C_2H_5OH$) con un punto de fusión de 203°C.

5

Ejemplo 4

En una mezcla de 128 g de 2,6-diisopropilfenol (1 mol), 28 g de 5-oxohexanonitrilo (0,25 moles) y 0,2 g de etilmercaptano se introduce a 10°C, durante aproximadamente 6 horas, una débil corriente de cloruro de hidrógeno; a continuación la mezcla se agita durante 48 horas a 20°C. El producto de reacción se pone en ebullición con ciclohexano, se separa por filtración y se recristaliza en etanol. Se obtienen 42 g de 6-(4'-hidroxi-3',5'-di-isopropilfenil)-6-metil-piperidona-(2) ($C_{18}H_{27}NO_2$) con un punto de fusión de 185°C.

10

15

Ejemplo 5

20

6-(4'-hidroxifenil)-6-metil-piperidona-(2)

94 g de fenol (1 mol), 28 g de 5-oxohexanonitrilo (0,25 moles) y 0,15 g de etilmercaptano se calientan a 40°C y se saturan durante aproximadamente 5 horas con cloruro de hi-

25

drógeno. A continuación la mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 80 horas a 20°C. Para la transformación, la carga se recoge en cloruro de metileno, se lava con agua hasta reacción neutra, se elimina el disolvente y el residuo se recristaliza en etanol. Se obtienen 31 g de 6-(4'-hidroxifenil)-6-metil-piperidona-(2) ($C_{12}H_{15}NO_2$) con un punto de fusión de 268°C.

Ejemplo 6

10

En cada caso 250 mg del compuesto obtenido según el ejemplo 1, en forma finamente pulverizada, en mezcla en cada caso con 100 mg de lactosa, son cargados en cápsulas de gelatina dura de tamaño adecuado. Los compuestos obtenidos según los ejemplos 2, 3 y 4 pueden ser llevados de un modo análogo a la misma forma de administración.

15

Ejemplo 7

20

De un modo correspondiente al ejemplo 5, cápsulas de gelatina dura son cargadas en cada caso con 500 mg del compuesto obtenido según el ejemplo 1, 200 mg de lactosa y 20 mg de ácido ascórbico.

25

Ejemplo 8

100 g del compuesto obtenido según el ejemplo 1, 20 g de sulfato de calcio y 50 g de azúcar de caña son mezclados entre sí, y la mezcla se granula con solución caliente de gelatina al 10 por ciento. La masa húmeda es comprimida directamente sobre cubetas de secado a través de un tamiz de malla 16 según la norma de los Estados Unidos (anchura de mallas 1,19 mm). Los granulados obtenidos son secados a 49°C y comprimidos a través de un tamiz de malla 20 según la norma de los Estados Unidos (anchura de mallas 0,84 mm). Después estos gránulos son mezclados con 30 g de almidón, 10 g de talco y 6 g de estearina y son comprimidos a través de un tamiz de malla 60 según la norma de los Estados Unidos (anchura de mallas 0,25 mm). A continuación son comprimidos para formar tabletas, que contienen cada una 250 g del compuesto según la invención.

Ejemplo 9

En cada caso 250 mg del compuesto obtenido según el ejemplo 1 son empastados cada vez con 750 g de aceite de cacahuate, y cargados en cápsulas de gelatina blanda. Los compuestos obtenidos según los ejemplos 2, 3 y 4 pueden ser llevados de modo análogo a la misma forma de administración.

Ejemplo 10

Para un preparado para vía oral, a 250 g de gránulos placebo, que constan de 60 % en peso de lactosa y 40 % en peso de almidón, se añaden 250 g del compuesto obtenido según el ejemplo 1 y a continuación se agregan 30 g de talco y 20 g de estearato de magnesio. De la mezcla obtenida se producen tabletas en una máquina rotatoria, que contienen cada una 250 mg del compuesto según la invención.

Ejemplo 11

10

Se preparan tabletas a partir de los componentes siguientes: compuesto según el ejemplo 1, molido, 250 mg, fécula de maíz 140 mg, lactosa pulverizada 45 mg, talco 30 mg, amilopectina 30 mg, estearato de magnesio 5 mg.

15

Ejemplo 12

Una mezcla de 550 g del compuesto según el ejemplo 1, 95 g de fécula de maíz, 44 g de ácido algínico y 3,6 g de estearato de magnesio es comprimida para formar trozos molidos, que después son triturados para obtener gránulos. Los gránulos son tamizados a través de un tamiz de malla 8 según la norma de los Estados Unidos (anchura de mallas 2,38 mm) y mezclados con 3,4 g de estearato de magnesio. La mezcla es comprimida después para formar tabletas que

25

contiene 300 mg del compuesto según la invención.

Ejemplo 13

5 A una mezcla de 150 g del compuesto según el ejemplo 1
y 44 g de aceite de maíz se añaden 3,1 g de goma arábi
ga y 1,6 de goma de tragacanto. A la mezcla se añade
lentamente una solución de 0,1 g de un condensado de al
cohol cetílico y polioxietileno, 40 g de azúcar de caña,
10 0,025 g de parahidroxibenzoato de propilo y 0,35 g de
parahidroxibenzoato de metilo, en 108 g de agua. Des-
pués de la adición de un agente corrector del sabor y
de un colorante, la mezcla es homogeneizada mediante un
homogeneizador convencional, de modo que se forma una
15 emulsión adecuada para la administración oral. Esta
emulsión se envasa en recipientes.

Ejemplo 14

20 Una mezcla de 500 g del compuesto según el ejemplo 1,
90 g de féculo de maíz y 7 g de estearato de magnesio se
comprime para formar trozos moldeados. Estos trozos mol-
deados son triturados para formar gránulos y agitados a
través de un tamiz de malla 8 según la norma de los Es
25 tados Unidos (anchura de mallas 2,38 mm). Después los

gránulos son recubiertos con la cantidad necesaria de una mezcla de 15 g de goma laca, 3 g de aceite de oliva y 800 g de alcohol etílico. Después de adición de 3 g de estearato de magnesio, la mezcla es comprimida para formar tabletas, cada una con una cantidad de sustancia activa de 250 mg.

Ejemplo 15

10 La actividad hipolipidémica de los compuestos obtenidos según los ejemplos 1 a 4 es ensayada en ratas machos con un contenido normal de triglicéridos en el suero. Para ello se determina la variación de la concentración de los triglicéridos en el suero después de tratamiento durante ocho días de los animales de experimentación con diferentes dosificaciones diarias.

15 El compuesto a ensayar se administra como dosis individual diaria, por vía oral con la sonda de garganta. Antes del tratamiento y 20 horas después de la última administración, se extrae sangre de los animales de experimentación y se determina la concentración de triglicéridos en el suero por el método de Eggstein y Kreutz. Como comparación sirve un grupo testigo de animales de experimentación, que sólo reciben el disolvente.

20 Las variaciones de las concentraciones de triglicéridos en

25

. el suero, aparecidas como consecuencia del tratamiento
 con los correspondientes compuestos, están indicadas en
 la tabla siguiente. En este caso la variación de los va-
 lores para el grupo tratado se pone en relación con la
 5 variación de los valores para el grupo testigo no trata-
 do, en el que la concentración de triglicéridos en el
 suero se hace igual a 100 %. Los valores indicados repre-
 sentan por consiguiente la variación porcentual del grupo
 tratado con preparado, referido al grupo placebo.

10

Tabla

Dosis diaria (mg/kg)	Variación de la concentración de trigli- céridos en el suero (%)			
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
100	-42	-33	-44	-62
32	-17	-14	-22	---
20 10	-20	- 5	-29	-18

La presente solicitud que corresponde a la pre-
 25 sentada en la República Federal Alemana, el 11 de Julio de

1.974, bajo el nº P 24 33 234.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

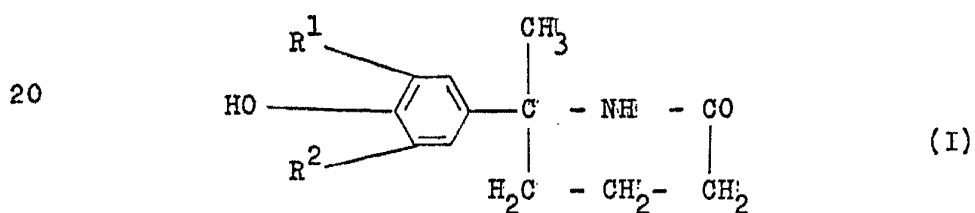
5

REIVINDICACIONES

10

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:

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de piperidona de la fórmula I



25 en la que R¹ y R² son iguales o diferentes, y significan

cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un radical alcohilo o alcoxi en cada caso con 1 a 9 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un fenol con 5-oxohexanonitrilo.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en medio ácido.

 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con un valor del pH de 1 a 3.

10 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido mineral.

 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque como ácido mineral se utiliza un hidrógeno halogenado.

 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 60°C.

20 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador.

 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 7ª, caracterizado porque como catalizador se utiliza un mercaptano.

25

9ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de piperidona.

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

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

Madrid, 13. NOV. 1976

P.A.

10 Fernando de Eizaburu

Por Poder.

15

20

25

3-11-76

- 18 -

MPB.-