

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19	ES	11	455538	10	A 1
		21			
		23	FECHA DE PRESENTACION		

(Case H-161a)

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61H		Española nº 440.094

64	TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIPE-RIDINA"	

71	SOLICITANTE (S)
JOHN WYETH & BROTHER LIMITED	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, BERKSHIRE (Inglaterra)	

72	INVENTOR (ES)
John Laheup Archibald y John Lambert Jackson	

73	TITULAR (ES)
JOHN WYETH & BROTHER LIMITED	

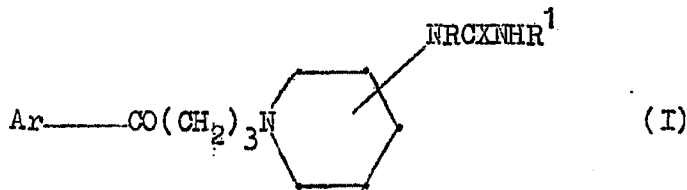
74	REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.	

POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

El invento se refiere a nuevos derivados de piperidina, al procedimiento para su preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen:

- 5. El presente procedimiento proporciona compuestos de la fórmula general



- 15. y sus sales de adición de ácido y amonio: cuaternarias, en la que R representa hidrógeno o alquilo inferior, R¹ representa hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo con 5 a 7 átomos de carbono, aril-alquilo inferior sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido (incluyendo arilo heterocíclico), o arilo sustituido o insustituido, Ar representa un radical fenílico sustituido o insustituido y X representa oxígeno o azufre.

- 20. El radical fenílico Ar puede estar sustituido por halógeno, por ejemplo, fluor o cloro, alcoxilo inferior, por ejemplo, metoxilo, arilo, alcoxilo inferior, por ejemplo benciloxilo, hidroxilo, alquilo inferior por ejemplo metilo, alquilendioxilo, por ejemplo metilondioxilo, o trihalo-alquilo inferior por ejemplo trifluorometilo.

- 25. El término "inferior", en relación con los radicales alquílicos y alcofílicos, aquí utilizado significa que el radical contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Usualmente se prefieren los radicales que contienen de 1 a 4 átomos de

de carbono.

Ejemplos de radicales de alquilo inferior para R, R¹ y de sustituyentes en el radical fenílico Ar son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo e isobutilo.

5. Ejemplos de radicales arílicos para R¹ son el fenilo y el fenilo sustituido.

Los radicales de alcoxilo inferior incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo y butoxilo.

10. R¹ cuando es heteroarilo puede ser indolilo, por ejemplo, 3-indolilo, tienilo, por ejemplo 2-tienilo, furilo, por ejemplo, 2-furilo y piridilo, por ejemplo 2- y 3-piridilo.

15. Los radicales fenil sustituidos que pueden utilizarse para R¹ o como la porción arílico de R¹ incluyen fenilo sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno tales como cloro, fluor, o bromo, alcoxilo tal como metoxilo o etoxilo, alquilo tal como metilo o etilo, alquilendioxilo tal como metilendioxilo y etilendioxilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, por ejemplo alcanoilamino, hidroxilo, alcoxicarbonilo inferior, trihalo-alquilo inferior, por ejemplo trifluorometilo, mercapto, metiltio, metansulfonilo, alquilsulfonamido, por ejemplo metan-sulfonamido, fenilo y fenilo sustituido por cualquiera de los sustituyentes citados en conexión con el radical fenil sustituido.
- 20.
- 25.

El radical arílico R¹ es, de preferencia, benzoilo o benzoilo sustituido, por ejemplo halobenzoilo, por ejemplo p-clorobenzoilo.

Los radicales cicloalquílicos para R¹ son ciclo-

pentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El sustituyente $-NRCXNHR^1$ en los compuestos de la fórmula I se encuentran, de preferencia, en la posición 4.

5. Las sales de adición de ácido del compuesto de la fórmula I que se encuentran dentro del alcance del invento incluyen las formadas a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos, en particular sales de adición de ácido aceptables en farmacia como las sales de sulfato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, fosfato, sulfonato (como el metan-sulfonato y p-toluenassulfonato), acetato, maleato, fumarato, tartrato y formato.

10. Las sales amónicas cuaternarias incluyen las formadas con haluros alcalinos (por ejemplo bromuro o cloruro de metilo) y haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuro o cloruro de bencilo).

15. Los compuestos de la fórmula I exhiben actividad farmacológica como es la acción sobre el sistema cardiovascular (por ejemplo actividad hipotensora y/o anti-hipotensora) cuando se prueban sobre animales de sangre caliente.

20. Los compuestos de este invento se probaron para la actividad antihipertensora administrando los compuestos por vía oral a ratas hipertensas al tiempo que se mide la presión sistólica. En una prueba de este tipo el clorhidrato de 1-fenil-3-[1-(4-fenil-4-oxobutil)-piperid-4-il]urea
25. mostró marcada actividad anti-hipertensora con una dosis de 40 mpk.

Se probó la actividad hipotensora de los compuestos de la fórmula I administrando los compuestos por vía in

travenosa a ratas normotensivas. En esta prueba tanto el clorhidrato de 1-fenil-3-[1-(4-fenil-4-oxobutil)-piperid-4-
-11]tiourea como el clorhidrato de 1-benzoil-3-[1-(4-fenil-
-4-oxobutil)piperid-4-11]urea mostraron buena actividad.

5. Además, ciertos compuestos de la form. I pueden utilizarse como intermediarios para otros compuestos de la form. I.

Los compuestos de la form. I pueden prepararse de diversa forma construyendo la molécula a partir de materiales de partida apropiados, de forma conocida. Estos procedimientos aplicados a la preparación de los nuevos compuestos de la form. I se incluyen dentro del alcance del invento.

10. Los materiales de partida de la form. II, en donde R es hidrógeno, pueden prepararse siguiendo los métodos descritos en la solicitud de la pat. británica de la peticionaria nº 1.345,872 (solicitudes 42090/70 y 34376/71). Los materiales de partida de la form. II, en donde R es alquilo inferior, pueden prepararse alquilando los compuestos correspondientes de la form. II, en donde R es hidrógeno o siguiendo métodos análogos a los descritos en la pat. nº 1.345,872.

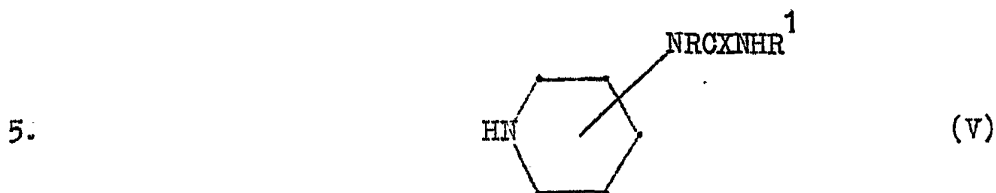
15. Los compuestos de la fórmula I, en donde R¹ es hidrógeno, pueden prepararse mediante hidrólisis de los compuestos correspondientes de la form. I, en donde R¹ es arilo.

20. Los compuestos de la form. I pueden prepararse según un procedimiento que se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV.



en la que Ar tiene el significado definido en conexión con la fórmula I, e Y es un átomo de halógeno o un átomo o radical sustituible equivalente, por ejemplo un radical de sul-

fonilo orgánico tal como un radical de tosilo, con un compuesto de la fórmula V



en la que R, R¹ y X tienen el significado definido en conexión con la fórmula I.

10. Los compuestos de la fórmula IV pueden prepararse como se ha descrito en la patente británica nº 1.345,872. Los compuestos de la fórmula (V) pueden prepararse siguiendo métodos conocidos.

15. Después de prepararse un compuesto de la fórmula general I, en caso necesario pueden convertirse uno o más substituyentes de la molécula en otro substituyente cada uno con su propio significado expuesto en conexión con la fórmula I. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I, en donde R¹ representa hidrógeno, pueden aroilarse, por ejemplo, utilizando un derivado activo de un ácido de la fórmula R¹COOH, en donde R¹ es arilo, para obtener los compuestos de la fórmula I en donde R¹ es arilo. Como ejemplo de derivados reactivos del ácido de la fórmula R¹COOH puede citarse el haluro, por ejemplo el cloruro y el anhídrido.

25. Cuando se producen compuestos de la fórmula I, en donde Ar contienen substituyentes de alcoxilo inferior o aril-alcoxilo inferior puede llevarse a cabo, de forma conocida, la hidrólisis o la desalquilación a los compuestos hidroxílicos correspondientes.

Los compuestos de la fórmula I, en donde R¹ es hidrógeno pueden prepararse hidrolizando compuestos de la fórmula I en donde R¹ es arilo.

5. Cuando resulte necesario, en cualquiera de las reacciones antes expuestas, pueden bloquearse los grupos substituyentes reactivos durante una reacción y liberarse en una etapa posterior.
10. El invento incluye también composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo un compuesto activo de la fórmula I tal como se ha definido anteriormente. El compuesto activo puede, si se desea, micronizarse. En adición al ingrediente activo, las composiciones contienen también un vehículo atóxico. Para preparar las composiciones farmacéuticas puede utilizarse cualquier vehículo apropiado conocido en el arte. En esta composición, el vehículo puede ser sólido, líquido o una mezcla de sólido o líquido. Las composiciones de forma sólida incluyen polvos, pastillas y cápsulas. Un vehículo sólido puede ser una o más substancias que pueden actuar también como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes desintegradores de pastillas, también puede ser un material encapsulante. En los polvos el material de vehículo es un sólido finamente dividido que se mezcla con el ingrediente activo finamente dividido.
15. En las pastillas el ingrediente activo se mezcla con un vehículo que posea las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones apropiadas y se comprime para darle la forma y el tamaño deseado. Los polvos y pastilla contienen, de preferencia, de 5 a 99%, de preferencia del 10 al 80%, del in-
- 20.
- 25.

- grediente activo. Los vehículos sólidos apropiados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, motilcelulosa, carboximetil-celulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión y manteca de cacao. Por el término "composición" se entiende la formación de un ingrediente activo con material encapsulante como vehículo para obtener una cápsula en donde el ingrediente activo (con o sin otros vehículos) queda circundado por el vehículo, que de este modo queda asociado con éste. De modo análogo se incluyen los sellos.

- Las composiciones de forma líquida estériles incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires estériles. El ingrediente activo puede disolverse o suspenderse en un vehículo líquido estéril aceptable en farmacia, tal como agua estéril, disolvente orgánico estéril o una mezcla de ambos. Un vehículo líquido es, de preferencia, el que resulta apropiado para inyección parenteral. Cuando el ingrediente activo es suficientemente soluble puede disolverse en solución salina normal como un vehículo; cuando resulta demasiado insoluble para ello puede, frecuentemente, disolverse en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo en soluciones acuosas de propilenglicol o polietilenglicol. Por lo general es apropiado el propilenglicol acuoso que contiene de 10 a 75% de glicol en peso. En otros casos las composiciones pueden obtenerse dispersando el ingrediente activo finamente dividido en almidón acuoso o solución de carboximetilcelulosa sódica o en un aceite apropiado, por ejemplo aceite de cacahuete. Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles pueden uti

zarse mediante inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. En muchos casos un compuesto resulta activo por vía oral y puede administrarse oralmente ya sea en forma de composición líquida o sólida.

5. La composición farmacéutica adopta, de preferencia, forma de dosificación unitaria. En esta forma se subdivide la composición en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de los ingredientes activos; la forma de dosificación unitaria puede ser una composición envasada, conteniendo el envase las cantidades específicas de las composiciones; por ejemplo polvos, viales, o ampollas envasados. La forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, sello o pastilla o puede estar constituida por el número apropiado de cualquiera de éstos en forma envasada.
10. La cantidad de ingrediente activo en una dosis unitaria de composición puede variarse o ajustarse de 5 mg o menos, hasta 500, o más, según la exigencia particular y la actividad del ingrediente activo. El invento incluye también los compuestos en ausencia de vehículos en donde los compuestos se encuentran en forma de dosificación unitaria.
15. Los ejemplos que siguen ilustran el invento.
- 20.

EJEMPLO 1

1-benzoil-3-[1-(4-fenil-4-oxobutil)piperidil-4-il]urea

25. Se molturó finamente carbonato potásico (11,04 gramos, 0,08 m) con 4-benzoilureidopiperidina (18,78 gramos, 0,08 m) y se adicionó 4-clorobutirofenona (14,60 gramos, 0,08 m). Se calentó la mezcla en forma de una suspensión sobre un baño de vapor y se agitó la suspensión a esta temperatura durante 2 horas. Se adicionó agua (240 cc)

- y se calentó y agitó la mezcla durante 2 horas más sobre el baño de vapor. Después del enfriamiento se separó por filtración el sólido y se secó. Se lavó el sólido con éter, lo que dió 13,06 gramos de producto. Este se suspendió en etanol caliente y se acidificó con HCl etanólico. El sólido se disolvió a medida que la solución se volvió ligeramente ácida. Se enfrió la solución y cristalizó el clorhidrato del compuesto del epígrafe. Este se filtró y se secó, lo que dió 9,32 gramos del clorhidrato homídrico, punto de fusión 203-206°C.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 2

1-fenil-3-[1-(4-fenil-4-oxobutil)piperid-4-il]urea

- Utilizando un procedimiento análogo al del ejemplo 1, puede hacerse reaccionar la 4-fenil-uroidopiperidina con una 4-clorobutirofenona en presencia de carbonato potásico para obtener el compuesto del epígrafe, cuyo clorhidrato tiene un punto de fusión >190°C (deso.).
- 15.

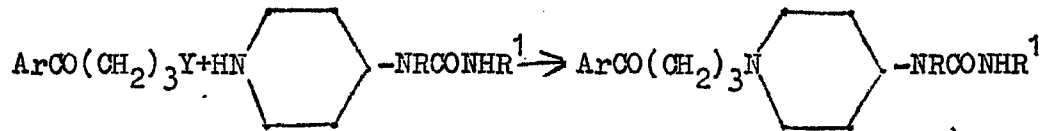
EJEMPLO 3

1-(4-metoxifenil)-3-[1-(4-fenil-4-oxobutil)piperid-4-il]urea

- Utilizando un procedimiento análogo al del ejemplo 1 puede hacerse reaccionar 4-metoxi-fenil-uroidopiperidina con 4-clorobutirofenona en presencia de carbonato potásico para obtener el compuesto del epígrafe, cuyo clorhidrato tiene un punto de fusión = 199,2°C.
- 20.

EJEMPLO 4

- Utilizando un procedimiento análogo al del ejemplo 1 pueden prepararse los siguientes compuestos de la fórmula I según la reacción
- 25.



5.

<u>Ar</u>	<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>Y</u>	<u>Punto de fusión del producto</u>
Ph	H	m-tolilo	Cl	181,6°C (sal de HCl)
Ph	H	2,6-dimetilfenilo	Cl	214,2°C (")
Ph	H	o-trifluorometilfenilo	Br	193,7°C (")
10. Ph	H	p-clorofenilo	Cl	245,0°C (")
Ph	H	3,4-diclorofenilo	Br	217,9°C (")
p-fluorofenilo	H	2-tienilo	Cl	
p-metoxifenilo	H	fenilo	Cl	242,244°C (")
15. fenilo	H	fenilo	Cl	
		p-clorobenzoilo	Cl	

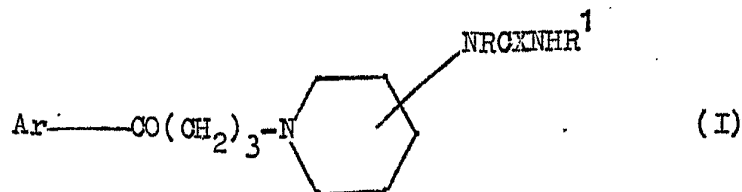
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente de invención nº 440.094 del 8 de agosto de 1975.

20.

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piridina de la fórmula

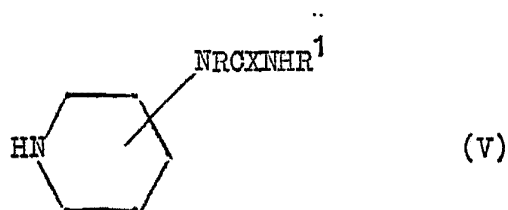
25.



- o una sal de adición de ácido o amónico cuaternaria respectiva, en donde R representa hidrógeno o alquilo inferior, R^1 representa hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo con 5 a 7 átomos de carbono, aril-alquilo inferior sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido (incluyendo arilo heterocíclico), o arilo sustituido o insustituido, Ar representa un radical fenílico sustituido o insustituido y X representa oxígeno o azufre, caracterizado porque comprende : hacer reaccionar un compuesto de la fórmula
- 5.
- 10.



- en la que Ar tiene el significado expuesto en conexión con la fórmula I, e Y es un átomo de halógeno o un átomo o radical sustituible equivalente, con un compuesto de la fórmula
- 15.



- 20.
- en la que R, R^1 y X tienen el significado expuesto en conexión con la fórmula I, y si se desea, hidrolizar un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es arilo, para obtener un compuesto correspondiente de la fórmula I, en donde R^1 es hidrógeno, o hidrolizar o desalquilar un compuesto de la
- 25.
- fórmula I, en donde el radical Ar contiene uno o más sustituyentes de alcoxilo inferior o aril-alcoxilo inferior para obtener el compuesto correspondiente conteniendo uno o más grupos hidroxílicos y, ulteriormente, si se desea,

convertir, en cualquiera de las reacciones antes citadas, el compuesto de la fórmula I obtenido en una sal de adición de ácido o amónico cuaternaria respectiva.

5. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la rei vindicación 1, caracterizado porque en su realización se utiliza un material de partida en donde R^1 es fenilo o benzilo sustituido o insustituido.
10. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la rei vindicación 1 o 2, caracterizado porque preferentemente Ar representa fenilo o fenilo sustituido por halógeno, alcoxi lo inferior, aril-alcoxi lo inferior, hidroxilo, alquilo inferior, alquilendioxilo o trihalo-alquilo inferior.
15. 4.- Un procedimiento, de conformidad con cual - quiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en su realización se utiliza un compuesto de la fórmula V en donde R es hidrógeno.
20. 5.- Un procedimiento, de conformidad con cual- quiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el radical $-NRCXNHR^1$ en el compuesto de la fórmula I prepara- do se encuentra concretamente situado en la posición 4.
- 6.- Un procedimiento, de conformidad con cual- quiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque preferentemente Y es cloro o bromo.
25. 7.- Un procedimiento, para la preparación de nue- vos derivados de piperidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escri- tas a máquina por una sola cara.

Madrid, a
p.a.

1 FEB. 1977

JAI ME IBERN

P. P.

Firmado: JOSE L. MORA