

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



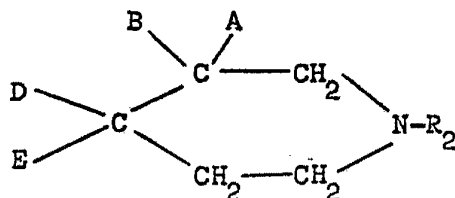
ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	456987	10	A 1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	18 MAR. 1977		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO		32 FECHA	33 PAIS
10.977/76		18 de marzo de 1.976	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
	C07D   A61K		
54 TITULO DE LA INVENCION			
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE PIPERIDINA			
- 5 DIC. 1977			
71 SOLICITANTE (S)			
AB Ferrosan.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE			
Celsiusgatan 35, 201 10 Malmö 1, Suiza.			
72 INVENTOR (ES)			
Sven Erik Harry Hernestam, Nils Arne Nilsson, Curt Harry Nordvi, Lars-Olof Willard.			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE			
GOMEZ-ACEBO.			

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de piperidina, de fórmula general:



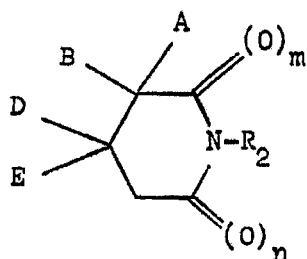
5 en la que cualquiera de A y B representan un átomo de hidrógeno y D y E representan conjuntamente un grupo R<sub>1</sub> ó D y E representan cada uno un átomo de hidrógeno y A y B representan conjuntamente un grupo R<sub>1</sub>, siendo R<sub>1</sub> un grupo alquileo de cadena recta o ramificada (que forma una estructura espiro) conteniendo de  
10 7 a 16, preferiblemente de 8 a 13 átomos de carbono, y R<sub>2</sub> representa un grupo hidroxialquilo de cadena recta o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 6 átomos de carbono.

15 La suma de átomos de carbono en R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es con preferencia de 10 a 17.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención tienen propiedades interesantes que les hacen de utilidad en el tratamiento de enfermedades orales tales como periodontitis y caries dentales.

20 El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula general I, comprende:

A. Reducir una piperidina mono- ó di-oxo-sustituida de fórmula general:



II

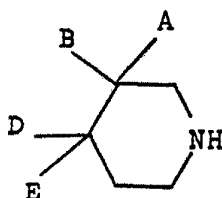
en la que A, B, D y E se definen como anteriormente y n y m representan cada uno 0 ó 1, con la condición de que n y m no representen ambos 0.

5

La reducción se efectúa preferiblemente con hidru-  
ro de litio-aluminio en un disolvente tal como éter dietílico  
o tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se puede tratar enton-  
ces con agua e hidróxido sódico y el derivado de piperidina  
deseado se obtiene por destilación.

10

B. Alquilar un derivado de piperidina de fórmula:



III

en la que A, B, D y E se definen como anteriormente, por ejem-  
plo, por reacción con un agente alquilante de fórmula



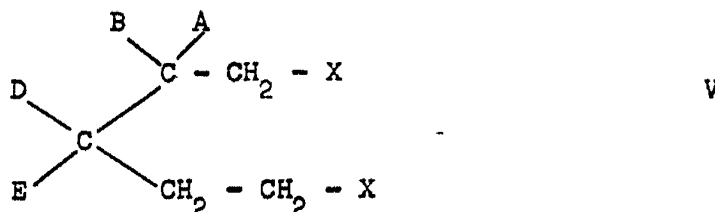
IV

15

en la que R<sub>2</sub> se define como anteriormente y X representa un  
grupo saliente, por ejemplo un átomo de halógeno o un grupo  
éster sulfonato u óxido reactivo, o con un óxido de alquilenos  
adecuado.

La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente orgánico, por ejemplo benceno o xileno. Cuando se utiliza como agente alquilante un haloalcanol o éstersulfonato orgánico de fórmula IV, es preferible efectuar la reacción en presencia de un agente aceptor de ácido, por ejemplo trietilamina o carbonato potásico. Alternativamente, un exceso del compuesto de fórmula III puede servir como agente aceptor de ácido. La reacción se efectúa preferiblemente a temperatura elevada, por ejemplo 75 a 150°C, en un autoclave.

10 C1) Reaccionar un compuesto de fórmula general:



en la que A, B, D, E y X se definen como anteriormente, con un aminoalcanol de fórmula general:



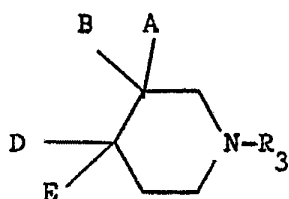
15 en la que  $\text{R}_2$  se define como anteriormente. La reacción se efectúa preferiblemente a temperatura elevada, por ejemplo 120-170°C, en un autoclave, convenientemente en presencia de un agente aceptor de ácido, por ejemplo trietilamina.

20 C2) Tratar un tetrahidropirano sustituido de fórmula:



en la que A, B, D y E se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula VI como anteriormente se ha definido. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada, por ejemplo 200-300°C, en un autoclave.

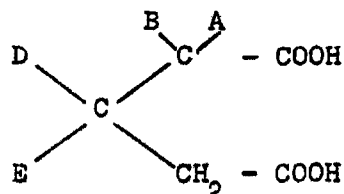
5 D) Reaccionar un compuesto de fórmula:



10 en la que A, B, D y E se definen como anteriormente y  $R_3$  es un grupo alquilo, de cadena recta o ramificada, sustituido por un grupo convertible a un grupo hidroxilo o hidroximetilo, o reemplazable por cualquiera de estos dos grupos.

De este modo, por ejemplo,  $R_3$  puede estar sustituido por un átomo de halógeno o por un grupo  $NH_2$ , O-acilo, O-alquilo,  $O-CH_2C_6H_5$ , COOEt, CN ó CHO o puede ser, por ejemplo, un grupo  $-CO(CH_2)_p COOEt$ , en donde p es 0-8.

15 Los compuestos dioxo de fórmula II pueden obtenerse, por ejemplo, por reacción de un ácido glutárico correspondientemente sustituido, de fórmula:



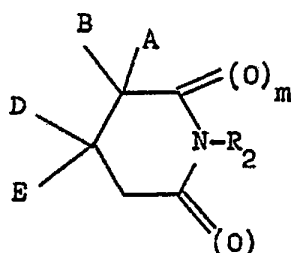
IX

20 en la que A, B, D y E se definen como anteriormente o sus derivados, por ejemplo su anhídrido, con un compuesto de fórmula VI como anteriormente se ha definido.

La reacción se efectúa convenientemente por calentamiento de una mezcla de los compuestos a 100-250°C en un autoclave, durante 10-20 horas, sin disolvente. El rendimiento es superior al 75 %.

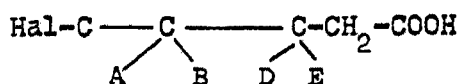
5 Los derivados monooxo de fórmula II se pueden sintetizar, por ejemplo, a partir de los ácidos  $\gamma$ -halovaléricos correspondientemente sustituidos, por reacción con un compuesto de fórmula VI bajo condiciones similares a las descritas anteriormente. Así, por ejemplo, los compuestos de fórmula:

10



II

se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula

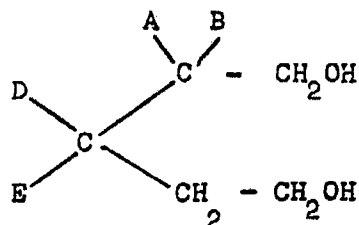


X

El anillo se cierra bajo condiciones similares que con IX.

15 Los compuestos de fórmula III se pueden preparar, por ejemplo, mediante cierre de anillo de compuestos correspondientemente sustituidos de fórmula IX o X por reacción con  $\text{NH}_3$  ó  $\text{NH}_2\text{CONH}_2$  bajo condiciones análogas a las descritas anteriormente. Los compuestos mono- ó di-oxo resultantes pueden reducirse entonces, por ejemplo por medio de hidruro de litio-aluminio como se describe  
20 bajo la reacción A.

Los compuestos de fórmula V pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de compuestos de fórmula:



por métodos convencionales. Así, por ejemplo, los compuestos de fórmula V en donde X es un átomo de cloro se pueden obtener por reacción de compuestos de fórmula XI con cloruro de tionilo.

5 Los compuestos de fórmula XI pueden obtenerse por reducción de ésteres correspondientemente sustituidos de compuestos de fórmula IX, por ejemplo por medio de hidruro de litio-aluminio.

10 Los compuestos de fórmula VII se pueden preparar, por ejemplo, por calentamiento de un compuesto de fórmula XI con ácido sulfúrico y sometiendo el producto a destilación.

15 Los compuestos de fórmula VIII se pueden sintetizar, por ejemplo, por métodos análogos a los descritos bajo la reacción B. (los grupos  $\text{NH}_2$  en la cadena lateral  $\text{R}_3$  pueden protegerse mediante grupos acilo).

Los átomos de halógeno de la cadena lateral  $\text{R}_3$  se pueden reemplazar por grupos O-acilo, mediante tratamiento con acetato de plata en ácido acético a  $100^\circ\text{C}$ . Los grupos O-acilo se pueden hidrolizar mediante álcalis.

20 Un grupo HNAC se hidroliza a  $\text{NH}_2$  y este último se transforma a OH por tratamiento con  $\text{NaNO}_2$  en solución ácida. El grupo  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  se separa por reducción catalítica de forma convencional.

25 Los compuestos obtenidos según el procedimiento de la presente invención se pueden incorporar en preparaciones para

higiene dental y/u oral junto con vehículos y excipientes convencionales. Tales preparaciones constituyen una característica adicional de la presente invención.

5 Las enfermedades orales en el hombre, periodontitis y caries dental, parecen ser el resultado de complejas interacciones biológicas de diversos organismos de los cuales está compuesta la placa dental. La periodontitis crónica, quizás la causa más común de la pérdida de dientes, es un proceso inflamatorio de los tejidos de soporte de los dientes y se da casi igual que la carie  
10 dental.

El desarrollo de enfermedades de los dientes tiene una causa común, es decir la placa dental. La placa dental es un depósito sobre la superficie de un diente que contiene, por ejemplo, restos alimenticios que actúan como medio para una flora bac-  
15 terial variable. Conduce a una estructura especial de una placa dura insoluble en agua seguido por un inicio tanto de la caries como de enfermedades periodontales inflamatorias en esta región.

En el campo de la higiene oral y dental existe una gran variedad de preparados utilizados como agentes de limpieza e  
20 higiénicos para la actividad oral. Los mismos se pueden utilizar en pastas de dientes, tabletas, etc. Se ha sugerido una amplia variedad de agentes químicos y biológicos con el fin de retardar las placas dentales una vez formadas o para proteger a los dientes contra las enfermedades resultantes. Sin embargo, la separación mecá-  
25 nica de la placa dental es hasta ahora el método más eficaz. El avance químico hacia la inhibición de placas ha implicado diferentes grupos de compuestos, antibióticos, productos quemoterapéuticos y desinfectantes, compuestos de fluor, fosfatasas orgánicas, compuestos formadores de quelatos, emulsionantes, etc. Algunos  
30 ejemplos son penicilina (antibióticos) clorhexidina y 8-hidroxiqui-

nolina (desinfectantes), tetraacetato de etilendiamina (formador de quelatos), fluoruro sódico (fortalecedor del esmalte dental).

5 Algunos de estos compuestos han tenido efectos insignificantes. Otros, tales como antisépticos y antibióticos, son propensos a producir efectos secundarios peores que las enfermedades como tales y otros muestran una cierta toxicidad, por ejemplo los compuestos de fluor (el fluoruro sódico no se puede utilizar como compuesto antiplacas, sino, y bajo fuerte supervisión, como compuesto reforzador del esmalte).

10 Parece claro que la formación de placas es de una naturaleza muy complicada y para su eliminación química es necesario utilizar compuestos que tengan una estructura química especial sin efectos antibacteriales pronunciados y que tengan una toxicidad muy baja.

15 Los compuestos obtenidos según la presente invención han sido sometidos a intensivos ensayos in vitro e in vivo y comparados con sustancias de referencia que se utilizan clínicamente. El ensayo in vitro se lleva a cabo en una boca artificial (fig. 1).

#### Boca artificial

20 El efecto inhibitor de placas ha sido estudiado en una boca denominada artificial, originalmente descrita por Pigman et al. (J. dent. Res. 31, 627, 1952), pero más tarde modificada (Naylor et al., "Dental Plaque", 1969).

25 El aparato (véase fig. 1 adjunta) está hecho de vidrio y dotado con una camisa y diversas conexiones (A). Desde uno de los lados y en forma fija se coloca una varilla de cristal en la cual se monta uno o dos dientes humanos extraídos (B). Mediante bombas peristálticas (C), se suministra por caída descendente, sobre la superficie dental fija, un flujo de lento movimiento de sustrato, bacteria (*Streptococcus mutans*) y saliva estéril. El espacio  
30

en el cual se ha colocado el diente tiene una ligera sobrepresión de una mezcla de dióxido de carbono y nitrógeno (D). La temperatura en el interior del recipiente se mantiene constante en 35°C por medio de una circulación de agua termostataada por la camisa.

5                   Se pueden conectar en serie muchos aparatos.

Después de 3-4 días, sobre la superficie de un diente montado y tratado de este modo aparece una placa. Esta placa consiste en componentes de saliva, fragmentos celulares y bacteria.

10                   Tomando el diente montado a ciertos intervalos, desde el comienzo del ensayo, y tratándolo con diferentes sustancias, se puede investigar si la formación de placas se inhibe en su desarrollo, es decir el efecto inhibidor de placas.

15                   Los ensayos realizados con las presentes sustancias han demostrado que las mismas ejercen un efecto inhibidor de placas evidente, mucho mayor que el efecto producido por la clorhexidina. La clorhexidina tiene, además de su actividad antiséptica, efectos secundarios indeseados, tales como coloración de los dientes y desarrollo de resistencia mediante el empleo continuado. Los resultados del ensayo han demostrado que incluso después de 14 días, no se observan formaciones de placas, tal y como se compara en la figura 2.

#### Ensayos in vivo

25                   Para los ensayos in vivo de un efecto inhibidor de placas, los perros han vuelto a ser los animales de experimento adecuados (Egelberg: Odont. Revy 16, 31-41, 1965).

30                   Los ensayos han sido realizados suministrando a los perros alimentos vivos y varios agentes de limpieza de dientes durante un periodo de 14 días, tras lo cual dichos perros habían obtenido un estado de dientes muy bueno, es decir limpieza de dientes sin caries; bolsas gingivales y otras membranas de la cavidad oral

se encuentran clinicamente sin objeciones.

Después de estas semanas de tratamiento, se inicia el ensayo real. Los perros son suministrados ahora con alimentos blandos y se rechaza la limpieza de dientes con lo cual se crean las condiciones favorables para la formación de placas y, posteriormente, caída de dientes.

Pintando los dientes, tanto con los compuestos, por ejemplo compuesto 2, y con salina fisiológica, se pudo observar el grado en el cual se inició la inhibición de placas. Otra forma de registrar la formación de placas consiste en estimar, cuantitativamente, el aumento de fluido gingival en las bolsas gingivales, lo cual significa que aumenta la secreción de fluido gingival. (Attström et al.: periodont. Res., Preprint 1971). (figura 3, en la cual las secciones rayadas corresponden al compuesto 2 y las secciones en blanco a placebo).

De acuerdo con estos criterios, se ha estudiado el efecto de los presentes compuestos pintados sobre la superficie de los dientes dos veces por día durante un periodo de 4 semanas. Como control se utilizó salina fisiológica sobre los mismos perros.

Las estimaciones visuales así como cuantitativas del estado de los dientes después del tratamiento, demuestran que los dientes tratados con el compuesto 2 tienen una formación de placas significativamente menor que los dientes de control (fig. 2).

Los nuevos compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención se obtienen y ensayan preferiblemente como hidroclo-  
cloruros e hidrof-  
fluoruros. Los mismos se utilizan también en preparados orales, aunque pueden utilizarse las bases u otras sales farmacologicamente aceptadas. Estas sales se pueden preparar a partir de las bases según métodos convencionales, por ejemplo con ácidos maléico, fumárico, succínico, etc.

Las formulaciones clínicamente utilizadas, preferidas, son dentífricos, pastas o polvos, elixires, pulverizaciones, gomas de mascar, tabletas, etc. En los preparados, los compuestos se pueden utilizar en concentraciones de 0,1 a 5 % pudiéndose  
5 utilizar también junto con otras sustancias farmacológicamente activas, por ejemplo, fluoruro sódico, 6-n-amil-m-cresol, alcohol 2,4-diclorobencílico.

La invención se clarificará adicionalmente por los siguientes ejemplos.

10

EJEMPLO 1

3-aza-3-(3'-hidroxi-propil)-2,4-dioxo-espiro[5,11]heptadecano

15

Se calienta durante 1 hora, a 170°C, una mezcla de 8 g (0,03 moles) de anhídrido 3,3-undecametilenglutárico, p.f. 130°C, y 3 g (0,04 moles) de 3-amino-1-propanol. Se destila el  
15 agua. La mezcla de reacción se destila entonces a 200-210°C /0,1 mm de mercurio. Rendimiento: 8 g de aceite. El producto se disuelve en una mezcla de tetrahydrofurano y ligroina. Se obtienen 7,4 g de cristales blancos, p.f. 93°C.

20

EJEMPLO 2

3-aza-3-(3'-hidroxi-propil)espiro[5,11]heptadecano

25

Se añaden 7 g de 3-aza-3-(3'-hidroxi-propil)-2,4-dioxo-espiro[5,11]heptadecano en 100 ml de tetrahydrofurano, bajo agitación, a 10 g de suspensión LAH en una mezcla de 600 ml de éter dietílico y 100 ml de tetrahydrofurano y la mezcla de reacción  
25 se refluxe durante 2,5 horas y a continuación se descompone por adición lenta de agua. El precipitado se filtra. La solución de éter se seca y evapora. El residuo cristalino se recristaliza en etanol, p.f. 132°C. La base se disuelve en éter y el hidrocloreuro se precipita con ácido clorhídrico alcohólico. Después de la re-  
30 cristalización el punto de fusión es de 240°C, rendimiento 93%.

EJEMPLOS 3-13

Se utiliza el procedimiento descrito en los ejemplos 1 y 2 para la preparación de los compuestos de la Tabla 1.

EJEMPLO 14

5 3-aza-3-(3'-hidroxi-propil)-espiro/5,11/heptadecano

Una solución de 8 g (0,03 moles) de 3-aza-2,4-dioxo-  
espiro/5,11/heptadecano, p.f. 192-195°C, en 100 ml de tetrahidro-  
furano, se añade lentamente a 5 g de suspensión LAH en 200 ml de  
éter dietílico (o tetrahidrofurano) y la mezcla de reacción se  
10 refluye durante 24 horas y se descompone luego por adición lenta  
de agua. El precipitado se filtra. La solución de éter se seca y  
evapora. El residuo se disuelve en 200 ml de tolueno o xileno y  
se añaden 3 g (0,03 moles) de 3-cloro-1-propanol y 5 g de trietil-  
amina. La mezcla de reacción se refluye durante 12 horas. El hi-  
15 drocloruro de trietilamina se filtra y el disolvente se evapora.  
El residuo cristalino se recristaliza en etanol, p.f. 131-134°C.  
La base se disuelve en éter y el hidrocloreuro se precipita con  
ácido clorhídrico alcohólico. Después de la recristalización el  
punto de fusión es de 240-243°C. Rendimiento 7,6 g (76%).

20 Ejemplo 15

Pasta de dientes

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
Compuesto 2	2 % en peso
Fosfato dicálcico	50%
25 Sorbitol	6%
Glicerol	18%
Carboximetilcelulosa sódica	2%
Laurilsulfato sódico	1%
Sacarina sódica	0,1%
30 Aceite de pipermit	0,9%
Agua	hasta 100%

Ejemplo 16

Goma de mascar

Núcleo

		<u>Cantidad</u>
5	Compuesto 2	2% en peso
	Fructosa	50%
	Glicerol	5%
	Manitol	30%
	Base de goma	2%
10	Carboximetilcelulosa	10%
	Ciclamato sódico	1%
	Revestimiento conteniendo:	
	cera de carnauba	
	Fructosa	9% en peso
15	Goma arábica	5%
	Dextrina	2%
	Sazonante	2%

(Los materiales de núcleo se mezclan a 50°C)

Ejemplo 17

	<u>Tableta mascable</u>	<u>Gramos</u>
20	Compuesto 2	20
	Sorbitol	800
	Almidón de patata	150
	Solución acuosa al 5% de gelatina	30
25	Aceite de piperment	-
	Ciclamato sódico	2
	Sacarina sódica	1

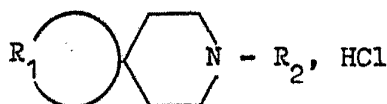
se tabletean a 1.000 tabletas con 2% de compuesto 2.

Ejemplo 18

30 Líquido de enjuagado de la boca

		<u>Cantidad</u>
	Compuesto 2	1% en peso
	Glicerol	10%
	Etanol	15%
5	Tween 80	0,1%
	Ciclamato sódico	1,0%
	Sacarina sódica	0,1%
	Mentol sazonzante	0,1%
	Agua	hasta 100

10 Tabla 1



Compuesto No.	$R_1$	$R_2$	<u>P.f. del hidrocloro, °C.</u>	<u>Efecto de inhibidor de placas</u>
2	$-(CH_2)_{11}-$	$CH_2CH_2CH_2OH$	240	+++
3	$-(CH_2)_{11}-$	$CH_2CH_2OH$	220	+++
15 4	$-(CH_2)_9-$	$CH_2CH_2CH_2CH_2OH$	230	(+)
5	$-(CH_2)_{10}-$	$CH_2CH_2CH_2OH$	250	+
6	$-(CH_2)_8-$	$CH_2CH_2CH_2OH$	257-259	+
7	$-(CH_2)_8-$	$CH_2CH_2CH_2CH_2OH$	227-229	+
8	$-(CH_2)_{13}-$	$CH_2CH_2OH$	208	++
20 9	$-(CH_2)_{13}-$	$CH_2CH_2CH_2OH$	215	+
10	$-(CH_2)_7-$	$CH_2CH_2CH_2OH$	255	(+)
11	$-(CH_2)_8-$	$CH_2CH_2OH$	240-242	++
12	$-(CH_2)_{12}-$	$CH_2CH_2CH_2OH$	216-218	++
13	$-(CH_2)_{12}-$	$CH_2CH_2CH_2CH_2OH$	229-231	++

+++ = Actividad muy buena

++ = Actividad buena

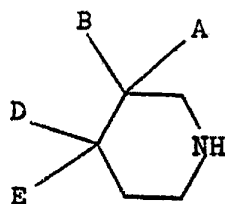
+ = Actividad regular

(+) = Actividad débil

5

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.





III

en la que A, B, D y E se definen como anteriormente, por reacción con un agente alquilante de fórmula:

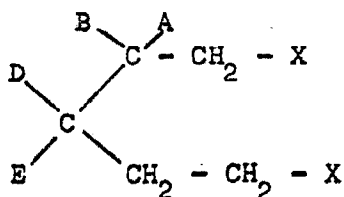


IV

5 en la que  $R_2$  se define como anteriormente y X representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno o un grupo éster sulfonato u óxido reactivo, o con un óxido de alquileo adecuado; ó

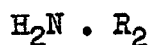
(C1) reaccionar un compuesto de fórmula general:

10



V

en la que A, B, D, E y X se definen como anteriormente, con un aminoalcohol de fórmula general:

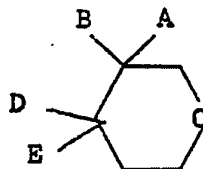


VI

en la que  $R_2$  se define como anteriormente; ó

15

(C2) tratar un tetrahidropirano sustituido de fórmula:

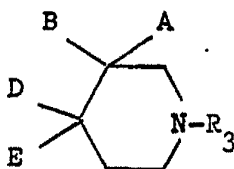


VII

en la que A, B, D y E se definen como anteriormente, con un

compuesto de fórmula VI como anteriormente se ha definido; ó

(D) convertir un compuesto de fórmula:



5 en la que A, B, D y E se definen como anteriormente y  $R_3$  es un grupo alquilo, de cadena recta o ramificada, sustituido por un grupo convertible a un grupo hidroxilo o hidroximetilo o reemplazable por dicho grupo, para formar un compuesto de fórmula I como anteriormente se ha definido.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1 (A), caracterizado porque la reducción se efectúa con hidruro de litio-aluminio en un disolvente, tal como éter dietílico o tetra hidrofureano.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 (B), caracterizado porque la alquilación se efectúa a una temperatura de 75 a 150°C en un autoclave, adecuadamente en presencia de un disolvente y de un agente aceptor de ácido.

20 4.- Procedimiento según la reivindicación 1 (C1), caracterizado porque la reacción se efectúa a una temperatura de 120 a 170°C en un autoclave, adecuadamente en presencia de un agente aceptor de ácido.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1 (C2), caracterizado porque la reacción se efectúa a una temperatura de 200 a 300°C en un autoclave.

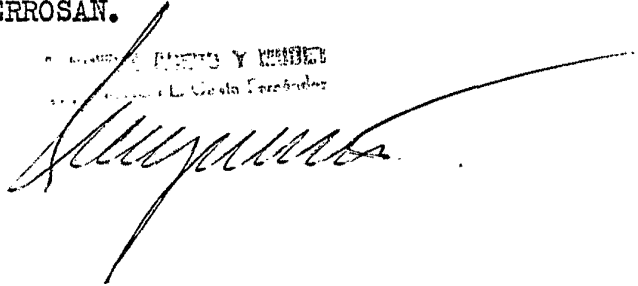
25 6.- Procedimiento para preparar derivados de piperidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria e ilustrado en los dibujos adjuntos.

Esta memoria consta de 20 hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid, 18 MAR. 1977

AB FERROSAN.

AL SEÑOR PRESIDENTE Y MIEMBROS  
DE LA COMISIÓN DE LA CIENCIA Y TECNOLOGÍA

A large, stylized handwritten signature in dark ink, written over the typed text of the recipient's name.

