



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 18. VI. 1964 (P 104 916)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20. VII. 1966.

Kl. 12p, 1/01

MKP C 07 d 29/24

UKD

Współtwórcy wynalazku: prof. dr Bogusław Bobrański, dr Julian Pomorski

Właściciel patentu: Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Jelenia Góra (Polska)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-alkilo-4-fenylo-4-acyloksypiperydyny



1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 1-alkilo-4-fenylo-4-acyloksypiperydyn, mianowicie N-tlenków 1-alkilo-4-fenylo-4-acyloksypiperydyn wykazujących właściwości farmakologiczne.

Jak wiadomo, 1-alkilo-4-fenylo-4-acyloksypiperydyn wykazują silne działanie przeciwbólowe (Jensen, Lundquist, Rekling, Wolffbrandt, Dansk, Tids, Farm. 17, 173, 1943, Lee, Ziering, Berger, Heinemann, Jubilec Vol. Emil Barell, p. 246, Hoffman-La Roche, Bazylea, 1946). Z powodu nadmiernej toksyczności związki te nie znalazły praktycznego zastosowania w lecznictwie.

Okazało się, że jeżeli wspomniane wyżej 1-alkilo-4-fenylo-4-acyloksypiperydyn przeprowadzi się w N-tlenki, wówczas toksyczność otrzymanych pochodnych jest znacznie mniejsza od amin podstawowych. Co prawda działanie przeciwbólowe tych nowych pochodnych jest osłabione w stosunku do amin podstawowych ale w mniejszym stopniu niż toksyczność, dzięki czemu współczynnik terapeutyczny N-tlenków jest korzystniejszy.

Nowe pochodne wytwarza się sposobem według wynalazku przez działanie wodą utlenioną lub nadkwasami organicznymi na 1-alkilo-4-fenylo-4-acyloksypiperydyn. Proces ten prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym, najkorzystniej w eterze, przy czym otrzymane N-tlenki przeprowadza się w odpowiednie sole np. chlorowodorki.

W podanych niżej przykładach opisano dokład-

2

niej sposób wytwarzania nowych pochodnych, przy czym przykłady te nie ograniczają zakresu wynalazku.

Przykład I. 1,2 g 1-metylo-4-fenylo-4-propoksy-piperydyny rozpuszcza się w 5 ml suchego eteru i do otrzymanego roztworu wkrapla się 3% eterowy roztwór kwasu nadoctowego w temperaturze normalnej. Z roztworu wydziela się N-tlenek w postaci oleistej. Do uzyskanej zawiesiny dodaje się eterowego roztworu 1 g czystego kwasu szczawowego, wskutek czego krystalizuje się szczawian N-tlenku. Wydzielone kryształy odsąca się, przemycwa najpierw eterem, a następnie bezwodnym acetonem. Produkt oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny alkoholu i eteru. Wydajność 1,5 g (83%). Temperatura topnienia 177°C. Związek rozpuszcza się w wodzie, alkoholu metylowym, trudniej w alkoholu etylowym, nie rozpuszcza się w eterze.

Przykład II. 1,2 g 1-metylo-4-fenylo-4-propoksy-piperydyny rozpuszcza się w 5 ml suchego eteru i do otrzymanego roztworu wkrapla się 3% eterowy roztwór kwasu nadoctowego w temperaturze pokojowej. Z powstałej zawiesiny eterowej N-tlenku oddestylowuje się w próżni eter, do pozostałości dodaje się 2 ml wody i stałego wodorowęglanu sodu do reakcji obojętnej na lakmus. Powstały N-tlenek ekstrahuje się 30 ml chloroformu, ekstrakt suszy bezwodnym siarczanem magnezu. Po oddestylowaniu 3/4 objętości chloroformu do-

daje się eteru do pierwotnej objętości i uzyskany roztwór wysyca się suchym chlorowodorem. Wydzielone kryształy chlorowodorku N-tlenku 1-metylo-4-fenilo-4-propoksypiperydyny odsąca się, przemywa suchym eterem, suszy na powietrzu i oczyszcza przez krystalizację z mieszaniny alkoholu i eteru lub acetonu i eteru. Wydajność 1,1 g (84%) temperatura topnienia 176°C. Związek rozpuszcza się w alkoholu i w wodzie, nie rozpuszcza się w eterze.

Przykład III. N-tlenek otrzymuje się jak opisano w przykładzie II. Z uzyskanego ekstraktu chloroformowego oddestylowuje się chloroform i oleistą pozostałość suszy nad P_2O_5 a następnie zarabia z 25 ml suchego eteru. Powstały osad odsąca się i oczyszcza przez krystalizację z mieszaniny bezwodnego alkoholu i eteru. Wydajność 1,1 (78%). Temperatura topnienia 138°C. Związek rozpuszcza się doskonale w wodzie, alkoholu, chloroformie, trudno w eterze.

Przykład IV. 1,4 g 1-etylo-4-fenilo-4-butyroksypiperydyny rozpuszcza się w 5 ml suchego eteru i do otrzymanego roztworu dodaje się kroplami 3% eterowy roztwór kwasu nadoctowego w temperaturze normalnej. Z roztworu wydziela się N-tlenek w postaci oleistej. Po 3—4 godzinach eter oddestylowuje się w próżni, a oleistą pozostałość suszy nad P_2O_5 w próżni. Do powstałej masy dodaje się 30 ml suchego eteru. Powstały osad odsąca się po 1 godzinie i oczyszcza przez krystalizację z acetonu i eteru, otrzymując 1,2 g (80%) N-tlenku 1-etylo-4-fenilo-4-butyroksypiperydyny o temperaturze topnienia 81°C. Związek rozpuszcza się doskonale w wodzie, alkoholu i chloroformie, trudno w eterze.

Przykład V. 1,5 g 1-butylo-4-fenilo-4-butyroksypiperydyny rozpuszcza się w 7 ml suchego eteru i do otrzymanego roztworu wkrapla 3% eterowy roztwór kwasu nadoctowego w taki sposób, aby temperatura nie przekroczyła 25°C. Z roztworu wydziela się N-tlenek w postaci oleistej. Po 4 godzinach oddestylowuje się eter w próżni, do pozostałości dodaje się 2,5 ml wody i stałego wodorowęglanu sodu do reakcji obojętnej na lakmus, a następnie 30 ml chloroformu i 1 g bezwodnego siarczanu magnezu. Uzyskany w ten sposób ekstrakt chloroformowy zagęszcza się w próżni do 1/3 objętości, dodaje się suchego eteru do pierwotnej objętości i uzyskany roztwór wysyca się suchym gazowym chlorowodorem. Wydzielone kryształy odsąca się i krystalizuje z mieszaniny alkoholu metylowego i eteru, uzyskując 1,4 g (87%) chlorowodorku N-tlenku 1-butylo-4-fenilo-4-butyroksypiperydyny o temperaturze topnienia 162°C. Związek ten jest łatwo rozpuszczalny w wodzie i alkoholu, bardzo trudno w eterze.

Przykład VI. 1,4 g 1-allylo-4-fenilo-4-propoksypiperydyny rozpuszcza się w 4 ml suchego eteru. Do otrzymanego roztworu wkrapla się 3% eterowy roztwór kwasu nadoctowego w tempera-

turze nie wyższej od 20°C. Wydzielony z roztworu w postaci oleistej N-tlenek zadaje się po 4—5 godzinach 2 ml wody i stałym wodorowęglanem sodu do reakcji obojętnej na lakmus, a następnie dodaje 30 ml chloroformu i 1 g bezwodnego siarczanu magnezu. Ekstrakt chloroformowy oddziela się, chloroform oddestylowuje w próżni a oleistą pozostałość suszy nad P_2O_5 w próżni. Do powstałej masy dodaje się 25 ml suchego eteru. Powstały osad odsąca się i oczyszcza przez krystalizację z mieszaniny bezwodnego alkoholu i eteru, otrzymując 1,1 g (78%) N-tlenku 1-allylo-4-fenilo-4-propoksypiperydyny o temperaturze topnienia 116°C. Związek jest dobrze rozpuszczalny w wodzie, alkoholu i chloroformie, bardzo trudno w eterze.

Przykład VII. 1,2 g 1-metylo-4-fenilo-4-propoksypiperydyny rozpuszcza się w 5 ml suchego eteru. Do uzyskanego roztworu dodaje się 10,5 ml 3% eterowego roztworu wody utlenionej. Mieszaninę pozostawia się na 96 godzin w temperaturze pokojowej. Po tym czasie oddestylowuje się eter, pozostałość suszy w eksykatorze próżniowym nad P_2O_5 przez 24 godziny, a następnie zarabia z 25 ml suchego eteru. Osad odsąca się i krystalizuje dwukrotnie z mieszaniny acetonu i eteru. Wydajność 0,8 g (61%) o temperaturze topnienia 138°C. N-tlenek 1-metylo-4-fenilo-4-propoksypiperydyny jest rozpuszczalny w wodzie, alkoholu i chloroformie, trudno rozpuszczalny w eterze.

Przykład VIII. 1,2 g 1-metylo-4-fenilo-4-propoksypiperydyny rozpuszcza się w 10 ml suchego eteru. Do uzyskanego w ten sposób roztworu dodaje się kroplami 10 ml (10%) eterowego roztworu kwasu nadftalowego. Wytrącony w tych warunkach ftalan N-tlenku 1-metylo-4-fenilo-4-propoksypiperydyny pozostawia się w temperaturze pokojowej na 72 godziny. Po tym czasie odlewa się eter, a do pozostałego na dnie naczynia ftalanu N-tlenku dodaje się 2 ml wody i wodorowęglanu sodu do reakcji obojętnej na lakmus. Powstały N-tlenek ekstrahuje się 30 ml chloroformu, ekstrakt suszy bezwodnym siarczanem magnezu, chloroform oddestylowuje, dodaje eteru do pierwotnej objętości i uzyskany roztwór wysyca suchym chlorowodorem. Kryształy chlorowodorku odsąca się i oczyszcza jak podano w zakończeniu przykładu II. Otrzymuje się 1,0 g (76%) chlorowodorku N-tlenku 1-metylo-4-fenilo-4-propoksypiperydyny o temperaturze topnienia 176°C. Związek jest bardzo łatwo rozpuszczalny w wodzie i alkoholu, trudniej w acetonie, nierozpuszczalny w eterze.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-alkilo-4-fenilo-4-acyloksypiperydyn, **znamienny tym**, że na 1-alkilo-4-fenilo-4-acyloksypiperydyny działa się wodą utlenioną lub nadkwasami organicznymi w rozpuszczalniku organicznym, przy czym otrzymane N-tlenki 1-alkilo-4-fenilo-4-acyloksypiperydyny wydziela się ze środowiska i przeprowadza w odpowiednie sole w sposób znany.