



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 57 531

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 01.XII.1966 (P 117 758)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.VI.1969

Kl. 12 p, 1/01

MKP C 07 d 2A/10

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Herbert Merz, dr Hans-Detlef Schroeder, dr Adolf Langbein, prof. dr Karl Zeile

Właściciel patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych 1-(2-cykloalkilidenoetylo)4-fenylopiperydyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik m- lub p-hydroksylowy lub m- lub p-metoksylowy, R_2 — rodnik metylowy, etylowy, propylowy, metoksylowy, etoksylowy lub propyloksylowy, R_3 — atom wodoru lub rodnik metylowy, a n liczbę 1, 2, 3 lub 4, jak również ich soli addycyjnych z kwasami.

Według wynalazku nowe związki otrzymuje się na drodze reakcji drugorzędowych piperydyn o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, z związkami cykloalkilidenoetylowymi o wzorze 3, w którym R_4 oznacza atom chlorowca lub grupę tozyluksylową, a n ma znaczenie wyżej podane.

Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności rozpuszczalnika organicznego oraz środka wiążącego powstający kwas, na przykład kwaśnego węglaanu sodu lub węglaanu sodu, w temperaturze 20—150°C. Składniki reakcji stosuje się w stosunku molowym 1:1, korzystnie z nadmiarem halogenku cykloalkilidenoetylu. Jako rozpuszczalnik stosuje się alkohole lub mieszaninę dwumetyloformamidu i czterowodorofuranu.

Związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem, na przykład przez działanie kwasem nieorganicznym, jak kwas mineralny lub organicznym jak kwas octowy, propinowy, kapronowy, me-

2

tanosulfonowy, winowy, fumarowy, maleinowy, cytrynowy lub askorbinowy.

Nowe pochodne piperydyny odznaczają się korzystnym działaniem antagonistycznym względem morfiny, niektóre z nich zaś jednocześnie wykazują znaczne działanie przeciwbólowe. Związki te stosuje się w lecznictwie jako środki przeciwbólowe nie powodujące powstania nałogu. Można je również stosować jako dodatki do analgetyków wywołujących powstanie nałogu, takich jak morfina, petydyna lub ketobemidon. Nowe związki można stosować w lecznictwie w dowolnej postaci leku, na przykład w postaci pastylek, tabletek, drażetek, czopków, emulsji, roztworów lub roztworów iniekcyjnych.

Substancje wyjściowe otrzymuje się znanymi metodami. Na przykład aryloacetonitryl poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym X i Y oznaczają rodnik β -chlorowcoalkilowy, według Eisleb'a Chem. Ber. 74 (1941) 1433. W przypadku, gdy R_1 we wzorze 1 oznacza rodnik hydroksylowy, reakcję cyklizacji prowadzi się z cyjankiem metoksybenzylu, po czym rozszczepia się rodnik eterowy (porównaj opis patentowy niemiecki nr 679 281, szwajcarski opis patentowy nr 236 312). W przypadku gdy R_3 oznacza rodnik metylowy, wówczas odpowiednie izomery cis i trans otrzymuje się w znany sposób, (porównaj opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 2 004 977).

Selektywne lub jednoczesne odszczepienie rodnika

tozylowego i zmydlanie grupy nitrylowej prowadzące do otrzymania związków wyjściowych opisane jest w literaturze (na przykład Eisleb, loc. cit. opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3 004 977).

W związkach zawierających rodnik metoksyłowy w pierścieniu fenyłowym, odszczepienie rodnika tozylowego, zmydlanie rodnika nitrylowego oraz rozszczepienie eteru można przeprowadzić jednocześnie stosując bromowodór.

Reakcje Grignard'a 4-fenylo-4-cyjanopiperydyn są opisane w literaturze (na przykład niemiecki opis patentowy nr 679 281). W analogiczny sposób prowadzi się reakcję z 1-tozyl-4-fenylo-4-cyjanopiperydyną. Powstała ketoimina, tozylowana w poło-

żeniu 1 poddaje się w dalszym ciągu reakcji odszczepienia rodnika tozylowego oraz zmydla do ketonu.

Jako substancje wyjściowe stosuje się niżej po-

temperatura
topnienia

dane związki.

- a. 4-(3-hydroksyfenylo) -4-acetylopiperydyna 205°C
- b. 4-(3-hydroksyfenylo) - 4-propionylpiperidyna 223°C
- c. chlorowodorek -4-(3-hydroksyfenylo)-4-butyrylopiperydyny 216°C
- d. chlorowodorek - 4-(3-hydroksyfenylo)-4-karbometoksypiperydyny 244°C
- e. chlorowodorek - 4-(3-hydroksyfenylo)-4-karboetoksypiperydyny 192°C
- f. chlorowodorek - 4-(3-hydroksyfenylo)-4-karbopropyloksypiperydyny 158°C
- g. chlorowodorek -4-(3-metoksyfenylo)-4-propionylpiperidyny 202°C
- h. chlorowodorek - 4-(3-metoksyfenylo)-4-karboetoksypiperydyny 163°C
- i. chlorowodorek - 4-(4-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperidyny 166°C
- k. chlorowodorek - 4-(4-hydroksyfenylo)-4-karboetoksypiperydyny 199°C
- l. α -3-metylo - 4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperidyny 209°C
- m. chlorowodorek α -3-metylo-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-karbometoksypiperydyny 218°C
- n. chlorowodorek β -3-metylo-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-karbometoksypiperydyny 212°C

- o. α -3-metylo - 4-(3-hydroksyfenylo)-4-karboetoksypiperydyna 175—178°C
- p. β -3-metylo - 4-(3-hydroksyfenylo)-4-karboetoksypiperydyna 146—149°C

Przykład I. Chlorowodorek 1-(2-cykloheksylidenoetylo)-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-karboetoksypiperydyny.

2,86 g (0,01 mola) chlorowodoru 4-(3-hydroksyfenylo)-4-karboetoksypiperydyny, 2,10 g (0,025 mola) kwaśnego węgla sodu i 2,1 g (0,011 mola) bromku cykloheksylidenoetylowego podgrzewa się w ciągu 6 godzin do wrzenia w roztworze 10 ml dwumetyloformamidu i 15 ml czterowodorofuranu. Rozpuszczalnik odparowuje się na urządzeniu rotacyjnym w próżni, a pozostałość wstrząsa z chloroformem i wodą. Oddziela się warstwę wodną, wytrząsa ponownie z wodą i połączone roztwory chloroformowe przemycza wodą i suszy nad siarczanem sodu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostaje surowa zasada, którą można krystalizować lub przeprowadzić w sól. Korzystnie oczyszcza się wolną zasadę na drodze przepuszczania przez warstwę tlenku glinu (tlenek glinu o aktywności II). W tym celu rozpuszcza się ją w 20 ml chloroformu i roztwór ten podaje na kolumnę z 75 g tlenku glinu, przemyczając chloroformem. Eluat zawiera czystą zasadę.

Pozostałość po odpędzeniu chloroformu z eluatu rozpuszcza się w 20 ml etanolu, zakwasza roztwór 4 ml 2,5 n etanolowego roztworu HCl i zadaje eterem do momentu pierwszego zmętnienia. Wydziela się krystaliczny chlorowodorek, który po oziębieniu w lodówce sączy się i przemycza eterem. Wydajność wynosi 2,8 g, co odpowiada 71% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia 212°C. Po krystalizacji z mieszaniny etanol-eter otrzymuje się związek, który poddano analizie. Temperatura topnienia 215°C.

Przykład II. Chlorowodorek 1-(2-cykloheksylidenoetylo)-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-propionylpiperidyny.

2,33 g (0,01 mola) 4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperidyny, 1,26 g (0,015 mola) kwaśnego węgla sodu i 2,1 g (0,011 mola) bromku cykloheksylidenoetylowego w roztworze 10 ml dwumetyloformamidu i 25 ml czterowodorofuranu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 6 godzin. Produkt reakcji przerabia się jak podano w przykładzie I. Wydajność 2,65 g, co odpowiada 70% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia wynosi 203°C.

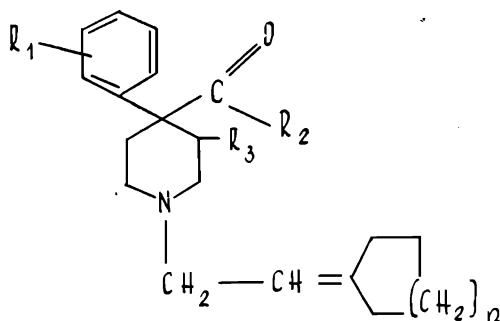
Przykład	Związek	Jak w przykładzie	Związek wyjściowy	Wydajność % teoretycznej	Temperatura topnienia °C
III	Chlorowodorek 1-(2-cyklopentylidenoetylo)-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-propionylpiperidyny	II	b.	60,5	216
IV	Chlorowodorek 1-(2-cyklopentylidenoetylo)-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-karbometoksypiperydyny	I	d.	72,5	208
V	Chlorowodorek 1-(2-cyklopentylidenoetylo)-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-karboetoksypiperydyny	I	e.	61,0	221

Przykład	Związek	Jak w przykładzie	Związek wyjściowy	Wydajność % teoretycznej	Temperatura topnienia °C
VI	Chlorowodorek 1-(2-cyklopentylidenoetylo)-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-karbopropyl-oksypiperydyny	I	f.	58,0	214
VII	Chlorowodorek 1-(2-cykloheksylidenoetylo)-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-acetylopiperydyny	II	a.	62,0	208
VIII	Chlorowodorek 1-(2-cykloheksylidenoetylo)-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-butyrylopiperydyny	I	c.	69,0	209
IX	Chlorowodorek 1-(2-cykloheksylidenoetylo)-4-(3-hydroksyfenylo) -4-karbometoksypiperydyny metanosulfonian	I	d.	72,5	194 137,5—189
X	Chlorowodorek 1-(2-cykloheksylidenoetylo)-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-karbopropyl-oksypiperydyny	I	f.	66,0	207
XI	α -1-(2-cykloheksylidenoetylo) - 3-metylo-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-propionylpiperidyny	II	l.	60,0	115
XII	Chlorowodorek α -1-(2-cykloheksylidenoetylo)-3-metylo-4 - (3-hydroksyfenylo)-4-karbometoksypiperydyny	I	m.	42	125
XIII	Chlorowodorek β -1-(2-cykloheksylidenoetylo)-3-metylo-4 - (3-hydroksyfenylo)-4-karbometoksypiperydyny	I	n.	78	192
XIV	Chlorowodorek 1-(2-cykloheksylidenoetylo)-4-(3-metoksyfenylo) - 4-propionylpiperidyny	II	g.	38	112
XV	Chlorowodorek 1-(2-cykloheksylidenoetylo)-4-(4-hydroksyfenylo) -4-karboetoksypiperydyny	I	k.	40	177
XVI	Chlorowodorek 1-(2-cykloheksylidenoetylo)-4-(3-metoksyfenylo) - 4-karboetoksypiperydyny	I	h.	35,5	155
XVII	Chlorowodorek 1-(2-cykloheptylidenoetylo)-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-propionylpiperidyny	II	b.	55	179
XVIII	Chlorowodorek 1-(2-cykloheptylidenoetylo)-4-(3-hydroksyfenylo) -4-karbometoksypiperydyny	I	d.	51	174
XIX	Chlorowodorek 1-(2-cykloheptylidenoetylo)-4-(3-hydroksyfenylo) -4-karboetoksypiperydyny	I	e.	58	193
XX	Chlorowodorek 1-(2-cykloooktylidenoetylo)-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-propionylpiperidyny	II	b.	50	175
XXI	Chlorowodorek 1-(2-cykloooktylidenoetylo)-4-(3-hydroksyfenylo) -4-karbometoksypiperydyny	I	d.	63	204

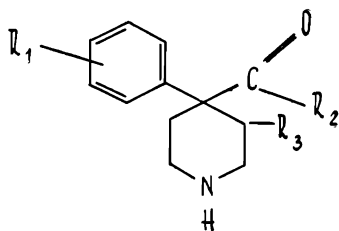
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 1-(2-cykloalkilidenoetylo)-4-fenylopiperydyn o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik m- lub p-hydroksylowy lub m- lub p-metoksylowy, R_2 oznacza rodnik metylowy, etylowy, propylowy, metoksylowy, etoksylowy oraz propyloksylowy, R_3 — atom wodoru lub rodnik metylowy, a n oznacza liczby 1, 2, 3 i 4, **znamienny tym**, że drugorzędową pochodną piperydyny o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, alkiluje się przy azocie związkami cykloalkilidenoetylo-

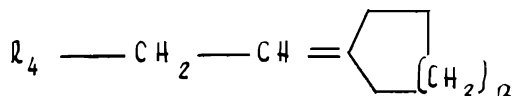
- wymi o wzorze 3, w którym R_4 oznacza atom chlorowca lub grupę tozylksoylową, a n ma znaczenie wyżej podane, korzystnie w środowisku rozpuszczalnika organicznego i środka wiążącego kwas, po czym otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że pochodną piperydyny o wzorze 2 alkiluje się bromkiem cykloalkilidenoetylowym.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję alkilowania prowadzi się w mieszaninie dwumetyloformamidu i czterowodorofuranu.



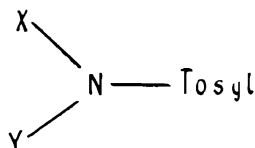
W Z O R 1.



W Z O R 2.



W Z O R 3.



W Z O R 4