

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 763148 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 763148

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 03.11.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 03.11.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 08.05.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

07.11.1975 DE 2549999

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Boehringer Mannheim GmbH, Sandhofer Strasse 112-132, 68305 Mannheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Friebe, Walter-Gunar, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Thiel, Max, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Staich, Kurt, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Piperidiini johdannaisten valmistusmenetelmä

Förfarande för framställning av piperidinderivat

BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, Mannheim-Waldhof, Saksan Liittotasavalta

Piperidiinijohdannaisten valmistusmenetelmä -
Förfarande för framställning av piperidinderivat

Kyseessä oleva keksintö koskee menetelmää, jonka avulla voidaan valmistaa piperidiinijohdannaisia, joiden yleinen kaava on I



jossa

R merkitsee vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliryhmää, alempaa alkoksi-ryhmää tai nitroryhmää, ja näiden suoloja epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa.

On havaittu, että uudet kaavan I mukaiset yhdisteet ovat tärkeitä välituotteita valmistettaessa yhdisteitä, joilla on hyödyllisiä farmaseuttisia ominaisuuksia, jotka esimerkiksi vaikuttavat allergisuutta ehkäisevästi tai vaikuttavat verenkiertoon (esimerkiksi hypotensiivisesti), tai keskushermostoa lamaavasti. Siten saadaan esimerkiksi kaavan I mukaisten yhdisteiden reagoidessa 1-bromi-3-kloori-propaanin kanssa vastaavia 3-(4-fenoksimetyyli-piperidiino)-propyyliklorideja, ja näiden reaktiosta adeniinin kanssa saadaan antialler-

gisesti vaikuttavia 9- β -(4-fenoksimetyyli-piperidiino)-propyyli-7-adeniineja.

Keksinnön mukaiset, kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmät ovat tunnetut siitä, että

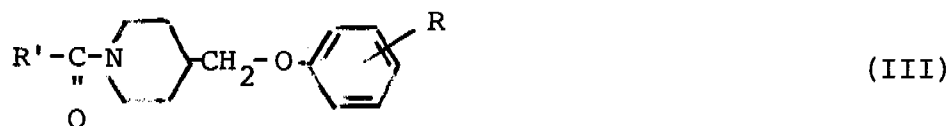
a) hydrataan fenoksimetyylipyridiini johdannaista, jonka yleinen kaava on II



jossa

R merkitsee samaa kuin edellä on ilmoitettu, tai jotakin sen happo-additiosuolaa, tai

b) hydrolysoidaan happamassa tai emäksisessä väliaineessa N-substituoitua 4-fenoksimetyylipiperidiini johdannaista, jonka yleinen kaava on III



jossa

R merkitsee samaa kuin edellä on ilmoitettu ja R' tarkoittaa mahdollisesti substituoitua alempaa alkyyli- tai aryylijäännöstä tai alempaa alkyylioksi- tai aryylioksijäännöstä, tai

c) annetaan piperidiini johdannaisen, jonka yleinen kaava on IV



tai jonkin sen happoadditiosuolan reagoida bentseeni johdannaisen kanssa, jonka yleinen kaava on V



jossa

R merkitsee samaa kuin edellä, jolloin toinen jäännöksistä X ja Y merkitsee hydroksiryhmää ja toinen reaktiokykyistä jäännöstä,

ja saadut emäkset muutetaan haluttaessa happoadditiosuoloikseen, tai suoloista vapautetaan halutut emäkset.

Halogeeniatomeina tulevat kyseeseen fluori, kloori ja bromi.

Reaktiokykyisinä jäännöksinä X ja Y voivat olla kloori- tai bromi-atomi, mesyylioksi- tai tosyylisiryhmä.

Substituentin R tai R' alemmat alkyyliryhmät voivat olla suoraketjuisia tai haarautuneita ja ne voivat sisältää 1-6 hiiliatomia, mieluiten 1-4 hiiliatomia. Alemmat alkoksiryhmät sisältävät 1-4 hiiliatomia.

Paitsi esimerkeissä mainittuja yhdisteitä ovat kyseessä olevan keksinnön kohteena erityisesti kaikki ne aineet, joissa esiintyy jokainen mahdollinen esimerkeissä mainittujen substituuttien kombinaatio.

Kaavan II mukaisten yhdisteiden hydraus tapahtuu tarkoituksen mukaisesti jossakin orgaanisessa liuottimessa, jossa on protoonikatalyyysi, esimerkiksi halogeenivetytypitoisessa alemmassa alkoholissa, etupäässä metanolia sisältävässä kloorivetyliuoksessa, tai etikkahappoliuoksessa, jossa on mukana jalometallikatalysaattori, esimerkiksi platinakatalysaattori, etupäässä platinadioksidi, lämpötilavälillä 10-50°C, etupäässä huoneenlämmössä ja vetypaineessa 0,5-5 atmosfääriä, etupäässä atmosfäärin paineessa.

Kaavan III mukaisten yhdisteiden hydrolyysi tapahtuu tarkoituksen mukaisesti jossakin orgaanisessa liuottimessa kuten alemmassa alkoholissa, etupäässä metanolissa tai etanolissa, tai jossakin syklisessä eetterissä kuten esimerkiksi dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa, ja liuoksessa on mukana mineraalihappoa tai ylimäärä alkalihydroksidia ja lämpötila on 20°C:en ja pystyjäähdyttäjän lämpötilan välillä.

Kaavan IV mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan V mukaisten yhdisteiden kanssa tapahtuu tarkoituksen mukaisesti alkalisisessä väliaineessa, esimerkiksi alemmassa alkoholissa, jossa on mukana alkalihydroksidia tai alkalialkoholaattia, ja reaktion lämpötila on 20°C:en ja pystyjäähdyttäjän lämpötilan välillä.

Seuraavissa esimerkeissä kuvataan keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamista lähemmin.

Esimerkki 14-fenoksimetyyli-piperidiiniI variantti:

Seosta, jossa on 18,5 g (0,1 moolia) 4-fenoksimetyyli-pyridiiniä, 250 ml metanolia, 250 ml 3 N kloorivetyhapon metanoliliuosta ja 2 g platinadioksidia, ravistellaan huoneenlämmössä 1 atm. vetypaineessa. Kun vetyä on kulunut laskettu määrä, suodatetaan katalysaattori erilleen, suodos haihdutetaan vakuumissa ja jäännös kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan 12,0 g 4-fenoksimetyyli-piperidiini-hydrokloridia (53 % teor.) sp. 218-219°C. Vapaa emäs saadaan käsittelemällä natronlipeän vesiliuoksella.

Lähtöaineena käytettyä 4-fenoksimetyyli-pyridiiniä saadaan seuraavasti:

Seosta, jossa on 37,0 g (0,25 moolia) 4-hydroksimetyyli-pyridiini-hydrokloridia ja 150 ml tionyylikloridia, kuumennetaan 2 h pystyjäähdyttäjän kanssa. Jäähdyttyä lisätään 250 ml bentseeniä, suodatetaan ja pestään sakka bentseenillä.

Saadaan 32,0 g 4-kloorimetyyli-pyridiini-hydrokloridia (76 % teor.), sp. 171-172°C.

Liuokseen, jossa on 3,5 g (0,15 moolia) natriumia 100 ml:ssa metanolia lisätään 14,1 g (0,15 moolia) fenolia, haihdutetaan kuiviin, lisätään 50 ml N,N-dimetyyliformamidia ja 8,2 g (0,05 moolia) 4-kloorimetyyli-pyridiini-hydrokloridia ja kuumennetaan 20 h lämpötilassa 100°C. Jäähdyttyä lisätään eetteriä, pestään laimealla natronlipeällä ja vedellä, kuivataan natriumsulfaatin avulla, haihdutetaan kuiviin ja tislataan vakuumissa.

Saadaan 8,2 g 4-fenoksimetyyli-pyridiiniä (88 % teor.), k.p._{0,1} = 115-117°C.

II variantti:

Seosta, jossa on 22,0 g (0,075 moolia) N-bentsoyyli-4-fenoksimetyyli-piperidiiniä, 25 ml 10 N natronlipeää ja 175 ml etanolia, kuumennetaan 18 h pystyjäähdyttäjän kanssa. Tämän jälkeen haihdutetaan vakuumissa kuiviin, liuotetaan jäännös eetteriin, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin kanssa ja haihdutetaan liuotin pois.

Saadaan 12,0 g 4-fenoksimetyyli-piperidiiniä (84 % teor.), sp. 42-43°C.

Lähtömateriaalina käytettyä N-bentsoyyli-4-fenoksimetyyli-piperidiiniä valmistetaan seuraavasti:

Seosta, jossa on 135,0 g N-bentsoyyli-4-hydroksimetyyli-piperidiiniä (sp. 83-85°C, sitä saadaan 4-hydroksimetyyli-piperidiinistä ja bentsoyylikloridista; 4-hydroksimetyyli-piperidiiniä saadaan hydraamalla 4-hydroksimetyyli-pyridiiniä metanolissa 140°C:ssa ja 200 atm. vety-paineessa ja liuoksessa on mukana ruteniumoksidia. K.p.₁₄: 126-130°C, sp. 55-56°C) 90 ml tionyylikloridia ja 900 ml kloroformia kuumennetaan 4 h pystyjäähdyttäjän kanssa. Sen jälkeen lisätään jäissä jäähdyttäen vettä, pestään orgaaninen faasi natriumbikarbonaattiliuoksella neutraaliksi, kuivataan natriumsulfaatin kanssa ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 132,0 g N-bentsoyyli-4-kloorimetyyli-piperidiiniä (90 % teor.), sp. 68-70°C.

Seokseen, jossa on 28 ml 30-prosenttista natriummetanolaattiliuosta ja 50 ml metanolia, lisätään 14,1 g (0,15 moolia) fenolia, haihdutetaan vakuuissa kuiviin, otetaan jäännös 120 ml:aan N,N-dimetyyli-formamidia, lisätään 35,5 g (0,15 moolia) N-bentsoyyli-4-kloorimetyyli-piperidiiniä ja sekoitetaan 12 h lämpötilassa 60-70°C. Jäähdyttyä lisätään eetteriä, pestään vedellä ja laimennetulla natronlipeällä, kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan vakuuissa kuiviin. Öljymäinen jäännös hierretään eetteri/ligroiini-seoksen kanssa. Saadaan 23,0 g N-bentsoyyli-4-fenoksimetyyli-piperidiiniä (52 % teor.), sp. 95-96°C.

III variantti:

Liuokseen, jossa on 28 ml 30-prosenttista natriummetanolaattiliuosta ja 50 ml metanolia, lisätään 14,1 g (0,15 moolia) fenolia, haihdutetaan vakuuissa kuiviin, lisätään 50 ml N,N-dimetyyli-formamidia ja 7,8 g (0,05 moolia) 4-kloorimetyyli-piperidiini-hydrokloridia ja lämmitetään 18 h lämpötilassa 70-80°C. Jäähdyttyä lisätään eetteriä, pestään vedellä ja laimennetulla natronlipeällä, kuivataan natriumsulfaatin kanssa ja haihdutetaan vakuuissa kuiviin. Saadaan 3,1 g 4-fenoksimetyyli-piperidiiniä (32 % teor.), sp. 41-42°C.

Lähtöaineena käytettyä 4-kloorimetyyli-piperidiini-hydrokloridia saadaan seuraavasti:

Liuokseen, jossa on 58 ml tionyylikloridia 250 ml:ssa kloroformia, tiputetaan liuos, joka sisältää 45 g (0,39 moolia) 4-hydroksimetyyli-piperidiiniä 200 ml:ssa kloroformia. Sekoitetaan 1 h pystyjäähdyttäjän kanssa ja haihdutetaan sitten vakuumissa ja hierretään jäännös eetterin kanssa.

Saadaan 54,2 g 4-kloorimetyyli-piperidiini-hydrokloridia (88 % teor.), sp. 130-132°C.

Esimerkki 2

4-(2-nitro-fenoksimetyyli)-piperidiini

Seosta, jossa on 23,0 g (0,2 moolia) 4-hydroksimetyyli-piperidiiniä, 31,5 g (0,2 moolia) 2-kloori-nitrobentseeniä, 11,8 g (0,21 moolia) kaliumhydroksidia ja 200 ml dioksaania, kuumennetaan 3 päivää lämpötilassa 70°C. Haihdutetaan vakuumissa kuiviin, otetaan jäännös eetteriin, pestään vedellä, uutetaan laimennetulla suolahapolla, tehdään uute alkaliseksi ja uutetaan vesiseos eetterin avulla.

Kun liuotin on haihdutettu pois, saadaan 10,5 g 4-(2-nitro-fenoksimetyyli)-piperidiiniä (22 % teor.), k.p._{0,01} = 130-132°C.

Esimerkki 3

Analogisesti esimerkin 1 II variantin kanssa saadaan hydrolysoimalla seuraavista lähtöaineista vastaavat lopputuotteet:

Lähtöaineyhdiste	Sp. ^{°C}	Lopputuote	K.p. ^{°C} 0,01	Sp. ^{°C}
N-bentsoyyli-4-(2-bromi-fenoksimetyyli)-piperidiini	Öljy	4-(2-bromi-fenoksimetyyli)-piperidiini	142-144	-
N-bentsoyyli-4-(2-kloori-fenoksimetyyli)-piperidiini	95-97	4-(2-kloori-fenoksimetyyli)-piperidiini	130-133	-
N-bentsoyyli-4-(3-kloori-fenoksimetyyli)-piperidiini	Öljy	4-(3-kloori-fenoksimetyyli)-piperidiini	132-134	-
N-bentsoyyli-4-(4-kloori-fenoksimetyyli)-piperidiini	103-104	4-(4-kloori-fenoksimetyyli)-piperidiini	129-131	48-50
N-bentsoyyli-4-(2-fluori-fenoksimetyyli)-piperidiini	112-114	4-(2-fluori-fenoksimetyyli)-piperidiini	118-120	-
N-bentsoyyli-4-(4-fluori-fenoksimetyyli)-piperidiini	74-76	4-(4-fluori-fenoksimetyyli)-piperidiini	116-118	35-37

Lähtöaineyhdiste	Sp. °C	Lopputuote	K.p. °C 0,01	Sp. °C
N-bentsoyyli-4-(2-metoksi-fenoksimetyyli)-piperidiini	96-98	4-(2-metoksi-fenoksi-metyyli)-piperidiini	135-137	-
N-bentsoyyli-4-(3-metoksi-fenoksimetyyli)-piperidiini	Öljy	4-(3-metoksi-fenoksi-metyyli)-piperidiini	134-137	-
N-bentsoyyli-4-(4-metoksi-fenoksimetyyli)-piperidiini	97-98	4-(4-metoksi-fenoksi-metyyli)-piperidiini	142-144	-
N-bentsoyyli-4-(2-n-butoksi-fenoksimetyyli)-piperidiini	Öljy	4-(2-n-butoksi-fenoksi-metyyli)-piperidiini	146-148	-
N-bentsoyyli-4-(2-metyyli-fenoksimetyyli)-piperidiini	92-94	4-(2-metyyli-fenoksi-metyyli)-piperidiini	120-122	-
N-bentsoyyli-4-(3-metyyli-fenoksimetyyli)-piperidiini	81-82	4-(3-metyyli-fenoksi-metyyli)-piperidiini	115-118	-
N-bentsoyyli-4-(4-metyyli-fenoksimetyyli)-piperidiini	118-120	4-(4-metyyli-fenoksi-metyyli)-piperidiini	115-118	42-44
N-bentsoyyli-4-(2-n-propyyli-fenoksimetyyli)-piperidiini	Öljy	4-(2-n-propyyli-fenoksimetyyli)-pi-peridiini	125-127	-
N-bentsoyyli-4-(2-etyyli-fenoksimetyyli)-piperidiini	Öljy	4-(2-etyyli-fenoksi-metyyli)-piperidiini	126-128	-
N-bentsoyyli-4- $\sqrt{2}$ -(2-butyli)-fenoksimetyyli/-piperidiini	Öljy	4- $\sqrt{2}$ -(2-butyli)-fenoksimetyyli/-piperidiini	128-130	-

Patenttivaatimus

Menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa piperidiinijohdannaisia, joiden kaava on I



jossa

R merkitsee vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliryhmää, alempaa alkoksi-ryhmää tai nitroryhmää, samoin kuin niiden suoloja epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa, t u n n e t t u siitä, että

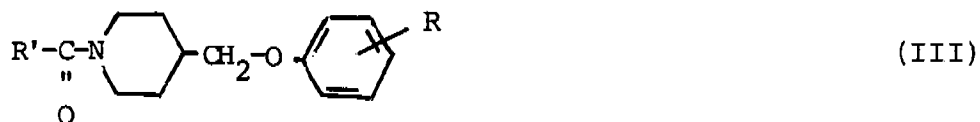
a) hydrataan fenoksimetyylijohtannaista, jonka yleinen kaava on II



jossa

R merkitsee samaa kuin edellä on ilmoitettu, tai jotakin sen happo-additiosuolaa, tai

b) hydrolysoidaan happamassa tai emäksisessä väliaineessa N-substituoitua 4-fenoksimetyylipiperidiini johdannaisista, jonka yleinen kaava on III



jossa

R merkitsee samaa kuin edellä on ilmoitettu ja R' tarkoittaa mahdollisesti substituoitua alempaa alkyyli- tai aryylijäännöstä tai alempaa alkyylioksi- tai aryylioksijäännöstä, tai

c) annetaan piperidiini johdannaisten, jonka yleinen kaava on IV



tai sen happoadditiosuolan reagoida yleisen kaavan V mukaisen bentseenijohdannaisten kanssa



jossa

R tarkoittaa samaa kuin edellä on ilmoitettu, jolloin toinen jäännöksistä X ja Y tarkoittaa hydroksiryhmää ja toinen reaktiokykyistä jäännöstä,

ja saadut emäkset muutetaan haluttaessa happoadditiosuoloikseen tai halutut emäkset vapautetaan suoloista.