



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 99/04

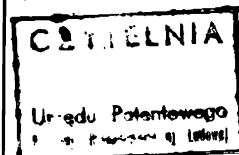
Zgłoszono: 06.07.1970 (P. 141871)

Pierwszeństwo: 08.07.1969
08.07.1969 Szwajcaria

Int. Cl.² C07D 405/04

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 12.04.1976



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sandoz Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R_2 oznacza atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, niższy rodnik alkilowy, niższą grupę alkoksylową lub niższą grupę alkilotio, grupę cyjanową, m-aminową, p-aminową, albo trójfluorometylową, względnie grupę —NHCOR_3 , w której R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy.

Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się poddając związki o wzorze 2, w którym R_1 posiada wyżej podane znaczenie, kondensacji ze związkami o wzorze 3, w którym R_2 posiada podane wyżej znaczenie, a X oznacza resztę kwasową estru zdolnego do reakcji, w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika i w obecności środka wiążącego kwas.

Podstawniki R_1 i R_3 oznaczające niższe rodniki alkilowe, jak również podstawnik R_2 oznaczający niższe rodniki alkilowe, niższe grupy alkoksylowe lub niższe grupy alkilotio, posiadają korzystnie łańcuchy złożone z 1—4 atomów węgla i oznaczają zwłaszcza grupę metylową, metoksylową lub metylotio.

Postępując sposobem według wynalazku można jako obojętny rozpuszczalnik stosować na przykład aromatyczne węglowodory, takie jak benzen, toluen lub ksylen, niższe dwualkiloamidy niższych alifatycznych kwasów jednokarboksylowych, takie jak dwumetyloformamid, lub chlorowane alifatycz-

2

ne węglowodory, takie jak chloroform lub czterochlorek węgla. Jako środki wiążące kwas można na przykład stosować węglany metali alkalicznych, takie jak węglan potasowy lub węglan sodowy, trzeciorzędowe aminy, takie jak trójetyloamina albo pirydyna, ewentualnie nadmiar związków o wzorze 2. W związkach o wzorze 3 podstawnik X oznacza na przykład chlor, jod lub resztę kwasową organicznego kwasu sulfonowego, jak na przykład grupę alkilosulfonyloksylową lub arylosulfonyloksylową, korzystnie jednak brom. W celu przyspieszenia reakcji stosuje się ogrzewanie i/lub mieszanie mieszaniny reakcyjnej, korzystnie reakcję prowadzi się w temperaturze lekko podwyższonej do 30—100°C z równoczesnym mieszaniem.

Praktycznie reakcję można na przykład prowadzić, jeżeli związki o wzorze 2 i środek wiążący kwas, taki jak węglan metalu alkalicznego, zwłaszcza węglan potasowy, wprowadza się do rozpuszczalnika takiego jak toluen lub dwumetyloformamid, a związek o wzorze 3 dodaje stopniowo w temperaturze pokojowej lub lekko podwyższonej, na przykład około 30°—70°C w trakcie mieszania. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie na przykład w temperaturze 30°—100°C, mieszając, a po zakończeniu reakcji (po upływie około 1/2—5 godzin) wlewa się na przykład do wody. Związki o wzorze 1 można izolować w znany sposób z mieszaniny reakcyjnej, jak również oczyszczać znanymi sposobami.

Związki o wzorze 1 można przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami i odwrotnie.

Spośród związków o wzorze 2 znany jest związek o wzorze 2a. Związki o wzorze 2b, w którym podstawnik R_1^I stanowi niższy rodnik alkilowy, są związkami nowymi i można je otrzymywać przez odszczepianie grupy benzyłowej od związków o wzorze 4, w którym R_1^I posiada wyżej podane znaczenie.

Odszczepianie grupy benzyłowej można prowadzić na przykład na drodze katalitycznego uwodorniania związku o wzorze 4 w obecności obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika, na przykład kwasu octowego łodowatego, stosując korzystnie jako katalizator pallad; przy lekko podwyższonym ciśnieniu i w lekko podwyższonej temperaturze (na przykład 5 atm/60°).

Związki o wzorze 4 można na przykład otrzymać w reakcji 1-benzylo-piperydonu-4 z γ -laktamami o wzorze 5, w którym R_1^I posiada wyżej podane znaczenie, w obecności amidku metalu alkaliowego, na przykład amidku litowego lub sodowego w rozpuszczalniku obojętnym w warunkach reakcji, to znaczy w tym przypadku bezwodnym, na przykład w ciekłym amoniaku i/lub eterze, dioksanie, toluenie, po czym produkt reakcji poddaje się hydrolizie, na przykład za pomocą wodnego roztworu chlorku amonu. Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności katalizatora. Jako katalizator stosuje się zwłaszcza sulfotlenek dwumetylowy albo organiczne nadtlenniki.

Korzystnie stosuje się również bezwodne rozpuszczalniki o technicznym stopniu czystości, gdyż zawarte w nich zanieczyszczenia, takie jak organiczne nadtlenniki, mogą wpływać katalizująco na przebieg reakcji.

Związki o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami posiadają przy nieznacznej toksyczności, interesujące własności farmakodynamiczne i dlatego mogą być stosowane jako środki lecznicze.

Związki o wzorze 1 wykazują właściwości przeciwbólowe wyrażające się u myszy hamowaniem zespołu fenylobenzochinonowego, testem „hot—plate” i tekstem „tail—pinch”, następnie u rezusów poddanych bodźcom elektrycznym oraz u psów, u których wywołano bóle bradykininowe. Z tego względu powyższe związki można stosować jako środki przeciwbólowe. Stosowane dawki są zróżnicowane zależnie od sposobu podawania i zaawansowania stanu chorobowego. Na ogół zadowalające wyniki na zwierzętach doświadczalnych uzyskano podając 1—75 mg/kg wagi ciała. Ilości te, zależnie od potrzeby, można podawać w dwu do trzech porcjach albo też jako lek o przedłużonym działaniu. Dla wyższych ssaków dzienna dawka wynosi około 30—180 mg. Doustna jednorazowa dawka wynosi około 10—90 mg związku o wzorze 1 z dodatkiem stałego lub ciekłego nośnika lub rozcieńczalnika.

Próby wykonane na świnkach morskich wykazały, że związki o wzorze 1 nie wywierają działania depresyjnego na oddech, w przeciwieństwie do innych znanych związków przeciwbólowych.

Związki o wzorze 1 lub fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami mogą występować w postaci leku same lub też z dodatkiem farmakologicznie obojętnych substancji pomocniczych.

O ile w opisie nie podano sposobu otrzymywania związków wyjściowych, to są one znane lub analogiczne do opisanych wyżej albo analogiczne do znanych już sposobów.

Następujące przykłady ilustrują wynalazek, lecz nie ograniczają jego zakresu.

Dane temperatury podane są w stopniach Celsjusza i są niekorygowane. Stosuje się rozpuszczalniki o technicznym stopniu czystości.

Przykład I. Dwuwodoro-3-(4-hydroksy-1-fenetylo-4-piperydylo)-2(3H)-furanon.

Do zawiesiny 18,5 g dwuwodoro-3-(4-hydroksy-4-piperydylo)-2(3H)-furanonu oraz 15,3 g węglanu potasowego w 50 ml dwumetyloformamidu wkrapla się, w trakcie mieszania, roztwór 18,5 g bromku fenetylowego w 10 ml dwumetyloformamidu, w temperaturze 50°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze 50°, po czym po oziębieniu wlewa do 400 ml wody, ekstrahuje chloroformem, wyciąg chloroformowy przemywa wodą, następnie osusza siarczanem magnezu i odparowuje rozpuszczalnik. Po dwukrotnej krystalizacji z acetonu otrzymuje się związek podany w tytule, którego temperatura topnienia wynosi 106°—108°, a jego chlorowodorku (z etanolu) wynosi 206°—207°.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki o wzorze 1 (przykłady II—V):

Przykład II. 3-(1-p-chlorofenetylo-4-hydroksy-4-piperydylo)-dwuwodoro-2(3H)-furanon, temperatura topnienia 113°—114°.

Przykład III. 3-(1-p-bromofenetylo-4-hydroksy-4-piperydylo)-dwuwodoro-2(3H)-furanon, temperatura topnienia 115°—117°.

Przykład IV. Dwuwodoro-3-(4-hydroksy-4-piperydylo-1-toliloetylo)-2(3H)-furanon, temperatura topnienia 106°—107°.

Przykład V. Dwuwodoro-3-(4-hydroksy-1-p-metoksyfenetylo-4-piperydylo)-2(3H)-furanon, temperatura topnienia 117°—119°.

Przykład VI. 3-(1-o-chlorofenetylo-4-hydroksy-4-piperydylo)-dwuwodoro-2(3H)-furanon.

Do zawiesiny 18,5 g dwuwodoro-3-(4-hydroksy-4-piperydylo)-2(3H)-furanonu oraz 16,5 g węglanu potasowego w 100 ml dwumetyloformamidu wkrapla się w trakcie mieszania w temperaturze 60° w ciągu 1 1/2 godziny roztwór 21,9 bromku o-chlorofenetylowego w 50 ml dwumetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się jeszcze na okres 1 1/2 godziny w tej samej temperaturze, po czym wlewa się ją do 800 ml 5% roztworu węglanu potasowego, zawierającego 200 g lodu. Ekstrahuje się kilkakrotnie chloroformem, wyciąg osusza siarczanem magnezu i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Powoli krystalizując pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny benzenu i eteru naftowego otrzymując produkt o temperaturze topnienia 92°—94°.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki o wzorze 1 (przykład VII i VIII):

Przykład VII. 3-(1-m-chlorofenetylo-4-hydroksy-4-piperydylo)-dwuwodoro-2(3H)-furanon, temperatura topnienia 76°—78°.

Przykład VIII. 3-(1-p-aminofenetylo-4-hydroksy-4-piperydylo)-dwuwodoro-2(3H)-furanon, temperatura topnienia 145°—146°.

Przykład IX. Dwuwodoro-3-(4-hydroksy-1-o-metoksyfenetylo-4-piperydylo)-2(3H)-furanon.

Do zawiesiny 16,5 g dwuwodoro-3-(4-hydroksy-3-piperydylo)-2(3H)-furanonu oraz 14,8 g węglanu potasowego w 135 ml dwumetyloformamidu wkrapla się w trakcie mieszania, w temperaturze 60° roztwór 19,1 g bromku o-metoksyfenetylowego w 50 ml dwumetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się jeszcze na 3 godziny w temperaturze 60° i wlewa ją do 500 ml 5% roztworu węglanu potasowego, zawierającego około 500 g lodu. Następnie ekstrahuje się chlorkiem metylenu, wyciąg suszy siarczanem magnezu i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość suszy się w celu usunięcia resztek dwumetyloformamidu w ciągu 1 godziny w temperaturze 80° pod ciśnieniem zmniejszonym za pomocą pompki wodnej, po czym pozostałość przekrystalizowuje się dwukrotnie z benzenu otrzymując produkt o temperaturze topnienia 98°—99°.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki o wzorze 1 (przykłady X—XX):

Przykład X. Dwuwodoro-3-(4-hydroksy-1-m-metoksyfenetylo-4-piperydylo)-2(3H)-furanon, temperatura topnienia 98,5°—99,5°.

Przykład XI. Dwuwodoro-3-(4-hydroksy-4-piperydylo-1-o-toliloetylo)-2(3H)-furanon, temperatura topnienia bromowodorku 193°—194°.

Przykład XII. Dwuwodoro-3-(4-hydroksy-4-piperydylo-1-m-toliloetylo)-2(3H)-furanon, temperatura topnienia 103°—104°.

Przykład XIII. 3-(1-p-fluorofenetylo-4-hydroksy-4-piperydylo)-dwuwodoro-2(3H)-furanon, temperatura topnienia 92°—93°.

Przykład XIV. 3-(1-m-fluorofenetylo-4-hydroksy-4-piperydylo)-dwuwodoro-2(3H)-furanon, temperatura topnienia chlorowodorku 205°—206°.

Przykład XV. 3-(1-o-fluorofenetylo-4-hydroksy-4-piperydylo)-dwuwodoro-2(3H)-furanon, temperatura topnienia 123°—124°.

Przykład XVI. 3-(1-m-trójfluorometylofenetylo-4-hydroksy-4-piperydylo)-dwuwodoro-2(3H)-furanon, temperatura topnienia chlorowodorku 165°—167°.

Przykład XVII. 3-(1-o-trójfluorometylofenetylo-4-hydroksy-4-piperydylo)-dwuwodoro-2(3H)-furanon, temperatura topnienia chlorowodorku 215°—216°.

Przykład XVIII. 3-(1-o-cyjanofenetylo-4-hydroksy-4-piperydylo)-dwuwodoro-2(3H)-furanon, temperatura topnienia chlorowodorku 207,5°—208,5° (z rozkładem).

Przykład XIX. Dwuwodoro-3-(4-hydroksy-1-fenetylo-4-piperydylo)-5-metylo-2(3H)-furanon, temperatura topnienia 129°—130°.

Przykład XX. 3-(1-p-acetamidofenetylo-4-hydroksy-4-piperydylo)-dwuwodoro-2(3H)-furanon, temperatura topnienia 193°—195°.

Substancje wyjściowe można otrzymywać następującymi sposobami:

Przykład XXI. Chlorowodorek dwuwodoro-3-(4-hydroksy-4-piperydylo)-5-metylo-2(3H)-furanonu dla przykładu XIX).

a) Chlorowodorek 3-(1-benzylo-4-hydroksy-4-piperydylo)-5-metylo-dwuwodoro-2(3H)-furanonu.

Do zawiesiny amidku litowego w ciekłym amoniaku (przygotowanej z 5,6 g litu w 1000 ml ciekłego amoniaku) wkrapla się mieszaninę 37,8 g 1-benzylo-4-piperydonu i 80 g γ -walerolaktanu, po czym pozostawia się jeszcze na przeciąg 3 godzin w temperaturze —30°C i zadaje ostrożnie 64 g chloru amonowego.

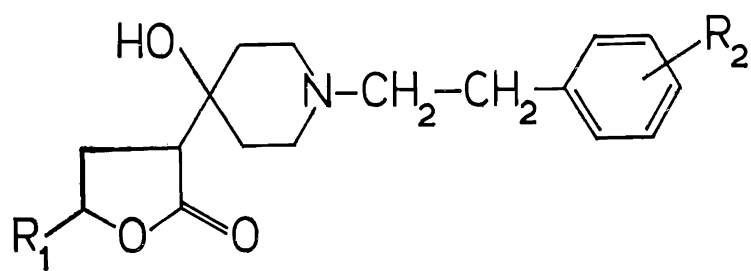
Następnie amoniak odparowuje się z równoczesnym wkraplaniem toluenu, po czym całość miesza się przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę rozkłada się dodatkiem 200 ml wody, oddziela fazę organiczną i ekstrahuje jeszcze dwukrotnie toluenem. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu rozpuszczalnika zadaje się w etanolu obliczoną ilością etanolowego roztworu kwasu solnego, przy czym wykrywalizowuje chlorowodorek 3-(1-benzylo-4-hydroksy-4-piperydylo)-5-metylo-dwuwodoro-2(3H)-furanonu o temperaturze topnienia 209°—211°.

b) Chlorowodorek dwuwodoro-3-(4-hydroksy-4-piperydylo)-5-metylo-2(3H)-furanonu.

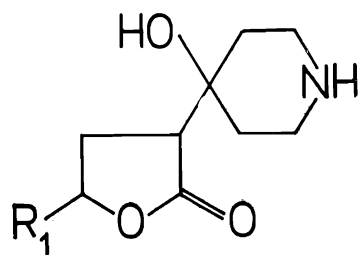
Roztwór 33,7 g chlorowodorku 3-(1-benzylo-4-hydroksy-4-piperydylo)-5-metylo-dwuwodoro-2(3H)-furanonu w 400 ml kwasu octowego lodowatego uwodarnia się w obecności 7,5 g palladu osadzonego na węglu, w temperaturze 60°, w ciągu 13 godzin, pod ciśnieniem 10 atm oraz w ciągu 60 godzin pod ciśnieniem 30 atm. Katalizator odsącza się, przesącz odparowuje do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje z etanolu. Temperatura topnienia związku wynosi 198°—200°.

Zastrzeżenie patentowe

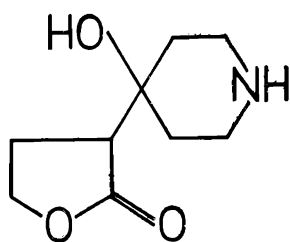
Sposób otrzymywania nowych związków heterocyklicznych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R_2 oznacza atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, niższy rodnik alkilowy, niższą grupę alkoksylową lub niższą grupę alkilową, grupę cyjanową, m-aminową, p-aminową, albo trójfluorometylową, względnie grupę — $NHCOR_3$, w której R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy, **znamienny tym**, że związki o wzorze 2, w którym R_1 posiada wyżej podane znaczenie, poddaje się kondensacji ze związkami o wzorze 3, w którym R_2 posiada wyżej podane znaczenie, a X oznacza resztę kwasową estru zdolnego do reakcji, w środowisku obojętnego w warunkach w reakcji rozpuszczalnika i w obecności środka wiążącego kwas.



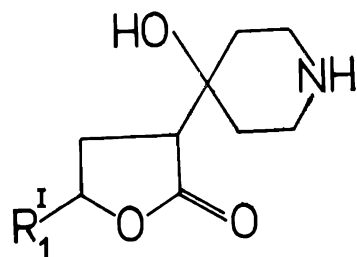
WZÓR 1



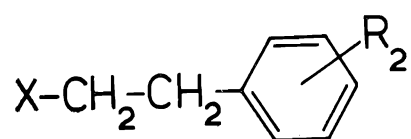
WZÓR 2



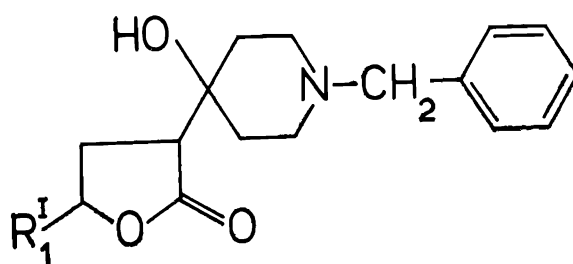
WZÓR 2a



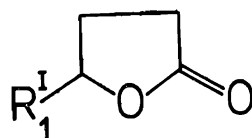
WZÓR 2b



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5