



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 688 412 A5

⑤① Int. Cl.⁶: C 07 D 519/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑫① Gesuchsnummer: 00571/97

⑫② Anmeldungsdatum: 11.03.1997

⑫④ Patent erteilt: 15.09.1997

⑫⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.09.1997

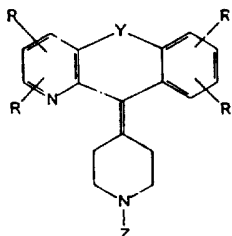
⑦③ Inhaber:
Cilag AG, Hochstrasse 201, 8205 Schaffhausen (CH)

⑦② Erfinder:
Dr. Max Rey, Manessestrasse 4, 8003 Zürich (CH)
Dr. Stefan Gladow, Komstrasse 1,
9470 Buchs SG (CH)

⑦④ Vertreter:
André Braun Patentanwalt VSP, Murtengasse 5,
4051 Basel (CH)

⑤④ Verfahren zur Herstellung von 1,4-disubstituierten Piperidinverbindungen.

⑤⑦ Verfahren zur Herstellung von 1,4-disubstituierten Piperidinverbindungen der Formel (I)



(I)

worin Y = $-(CH_2)_n-$, worin n = 0, 1, 2 oder 3; Sauerstoff; Schwefel; Vinyl; $-CH_2-O-$; $-O-CH_2-$; $-CH_2-S-$ oder $-S-CH_2-$; und R, und Z an sich bekannte Substituenten bedeuten. Verbindungen worin Z = $-CH_2-CH_2-$ bedeutet, stellt man beispielsweise her, indem man die entsprechend substituierte 5,6-Dihydro-11H-benzo[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridin-11-on-Verbindung mit dem entsprechenden 1-substituierten 4-Piperidon in einem einzigen Verfahrensschritt mittels reduktiver Dimerisierung in Gegenwart eines fein verteilten Metalls der IV. und/oder V. und/oder VI. Nebengruppe des Periodischen Systems oder einer nieder-

wertigen Oxidationsstufe einer solchen entsprechenden Metallverbindung umsetzt, wobei das fein verteilte Metall oder die niederwertige Oxidationsstufe in situ mittels eines Reduktionsmittels und in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels erzeugt wird. Bevorzugt ist die Herstellung von 4-(5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidinverbindungen.



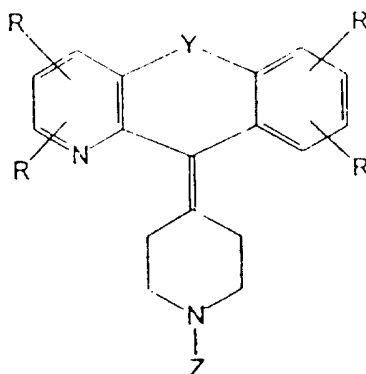
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 1,4-disubstituierten Piperidinverbindungen, insbesondere von 4-(5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidinverbindungen. Besondere Bedeutung hat die Verbindung 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäure-äthylester (Loratadin) als H₁-Antihistaminikum erlangt. In der Literatur sind verschiedene Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen beschrieben. Die bekannten Verfahren haben aber diverse Nachteile.

US 4 731 447 beschreibt ein mehrstufiges Verfahren, welches u.a. eine Grignard-Reaktion einschliesst, wobei mit einer intermediären Schutzgruppe am Piperidin-Stickstoff gearbeitet werden muss. Durch die Vielzahl der Verfahrensschritte, welche zum Teil schwierig durchzuführen sind, wird die Gesamtausbeute vermindert. Die dort beschriebene Verwendung von n-Butyllithium erfordert äusserste Vorsicht, ebenso wie die Cyclisierung in supersauren Bedingungen bei sehr tiefen Temperaturen. Das Verfahren erfordert teure Reagentien und ist auch vom Umweltschutz her problematisch. Ähnliche Nachteile weisen auch die andern bekannten Verfahren auf.

Das Verfahren gemäss der vorliegenden Erfindung hat gesamthaft nur wenige Verfahrensstufen und benötigt keine intermediäre Schutzgruppe am Piperidin-Stickstoff, wobei eine vergleichsweise hohe Ausbeute erzielt wird. Das erfindungsgemässe Verfahren weist keine für die Produktion kritischen Verfahrensschritte auf. Es werden auch keine als giftig zu kennzeichnenden Reagenzien oder Lösungsmittel eingesetzt, sondern höchstens mindergiftige oder reizende, wobei alle Reaktionen bei an sich üblichen Reaktionstemperaturen und in an sich üblichen Anlagen durchgeführt werden können. Alle im Verfahren erhaltenen Produkte fallen in kristalliner Form an. Es werden keine für die Umwelt problematischen Stoffe eingesetzt, erzeugt oder als Zwischenprodukte gebildet. Die eingesetzten Metalle Titan und Zink fallen aus der Reaktion als nicht-toxische und problemlos wiederverwertbare oder entsorgbare Titanoxide und Zink(II)tetramin-Komplexe an.

Die vorliegende Erfindung ist in den Patentansprüchen definiert. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von 1,4-disubstituierten Piperidinverbindungen der Formel (I)



(I)

worin

R unabhängig voneinander Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom; geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₅)-Alkyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C₁-C₅)-Alkyl-Äthergruppe und/oder mit Phenyl substituiert ist; geradkettiges oder verzweigtes (C₂-C₅)-Alkenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C₁-C₅)-Alkyl-Äthergruppe und/oder Phenyl substituiert ist; Phenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₅)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₅)-Alkyl-Ester, NH₂, einem mono-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; einen Heteroaromaten, welcher direkt oder über geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₅)-Alkyl an den Pyridin- und/oder den Phenylring gebunden ist und ein Sauerstoffatom und/oder ein Schwefelatom und/oder 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und ein 5- oder 6-gliedriges Ringsystem bildet, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₅)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₅)-Alkyl-Ester, -NH₂, einem mono-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; oder zwei an denselben Ring gebundene Substituenten R einen aromatischen oder hetero-aromatischen annelierten Ring bilden, welcher gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₅)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₅)-Alkyl-Ester, -NH₂, einem mono-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist;

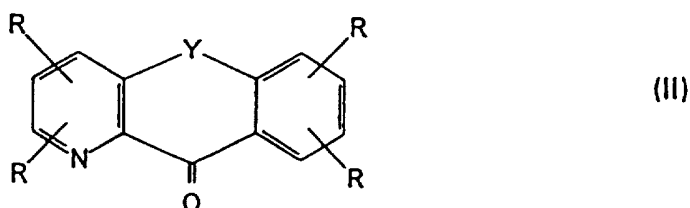
Y -(CH₂)_n, worin n = 0, 1, 2 oder 3; Sauerstoff; Schwefel Vinyl; -CH₂-O-; -O-CH₂-; -CH₂-S- oder -S-CH₂;

Z unabhängig voneinander Wasserstoff; -C(O)R¹; -C(O)OR¹; -(O)S(O)R²; oder eine der Bedeutungen von R¹;

R¹ unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₅)-Alkyl, welches gegebenenfalls mit

Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C₁-C₅)-Alkyl-Äthergruppe und/oder mit Phenyl substituiert ist; geradkettiges oder verzweigtes (C₂-C₅)-Alkenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C₁-C₅)-Alkyl-Äthergruppe und/oder Phenyl substituiert ist; Phenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₅)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₅)-Alkyl-Ester, -NH₂, einem mono-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; einen Heteroaromaten, welcher ein Sauerstoffatom und/oder ein Schwefelatom und/oder 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und ein 5- oder 6-gliedriges Ringsystem bildet, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₅)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₅)-Alkyl-Ester, -NH₂, einem mono-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; oder geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₅)-Alkyl, welches durch einen solchen Heteroaromaten substituiert ist;

R² eine der Bedeutungen von R¹; oder ein überbrücktes gesättigtes isocyclisches System, welches vorzugsweise von Camphersulfonsäuren abgeleitet ist; bedeuten, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel (II)



worin die Substituenten R und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel (III)



worin Z die oben angegebene Bedeutung hat, in einem einzigen Verfahrensschritt mittels reduktiver Dimerisierung (i) in Gegenwart eines fein verteilten Metalls der IV. und/oder V. und/oder VI. Nebengruppe des Periodischen Systems oder einer niederwertigen Oxidationsstufe einer solchen entsprechenden Metallverbindung umgesetzt, wobei (ii) das fein verteilte Metall oder die niederwertige Oxidationsstufe in situ mittels eines Reduktionsmittels und (iii) in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels erzeugt wird, wobei das Reduktionsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe der Alkalimetalle, der Metalle der II. Hauptgruppe oder II. Nebengruppe des Periodischen Systems, Legierungen dieser Metalle, Legierungen dieser Metalle mit Zink, Zink-Kupfer-Legierungen, Einschlussverbindungen von solchen Metallen mit Kohlenstoff, vorzugsweise Kalium-Graphit Einschlussverbindungen, der Metallhydride, der Salze von Naphthalidationen oder von höheren polycyclischen Aromaten und das Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe der inerten Äther, vorzugsweise 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan, Tetrahydrofuran, Diäthylglykoldimethyläther, tert.-Butyl-methyläther oder der Gruppe der stickstoffhaltigen ungesättigten Heteroaromaten, vorzugsweise Pyridin oder tertiäre Amine, vorzugsweise Triäthylamin.

Überraschend für die erfindungsgemäße Reaktion ist die glatte Umsetzung von Amid-, Sulfonamid- und Urethan-substituierten Piperidinderivaten auch bei langen Reaktionszeiten, insbesondere da bekannt ist, dass diese funktionellen Gruppen sich unter den gewählten Reaktionsbedingungen langsam zersetzen (vergl. John E. McMurry, Carbonyl-Coupling Reactions Using Low-Valent Titanium, Chem. Rev. 89, S. 1513-1524 (1989), besonders Seiten 1515ff). Für die in diesem Patent beschriebene Reaktion kann jedoch selbst bei sehr langen Reaktionszeiten (> 96 Stunden) keine Zersetzung beobachtet werden. In der Literatur sind generell nur wenige erfolgreiche Kupplungsreaktionen von Carbonylverbindungen, die mit den oben bezeichneten funktionellen Gruppen substituiert sind, mit niedervalenten Titanverbindungen bekannt. Gleichfalls überraschend sind die hohen Ausbeuten bei der Verwendung von Titantrichlorid (TiCl₃). In der Literatur wird dem sehr instabilen, oxidationsempfindlichen Titantrichlorid (TiCl₃), das für eine industrielle Produktion wenig geeignet ist, der Vorrang gegeben. Vergleichbar gute zu den in diesem Patent beschriebenen Ausbeuten findet man in der Literatur vor allem beim Einsatz von Titantrichlorid.

Als Metalle bzw. Metallverbindungen der IV., V. und VI. Nebengruppe des Periodischen Systems sind vor allem Titan, Zirkonium, Vanadium, Molybdän, Wolfram und Uran geeignet, wobei vorzugsweise deren Halogenidverbindungen, vorzugsweise die Chloride eingesetzt werden. Bevorzugt ist die Verwendung von Titantrichlorid, wobei man in situ eine niederwertige Stufe dieser Verbindung bzw. dieser genannten Verbindungen mittels eines Reduktionsmittels erzeugt.

Als Reduktionsmittel verwendet man vorzugsweise Zink oder Alkalimetalle, vorzugsweise Zink, Lithium, Natrium oder Kalium; Metalle der II. Haupt- oder Nebengruppe des Periodischen Systems, insbesondere Magnesium oder Kalzium; Legierungen enthaltend Zink, Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium und/oder Kalzium; Zink-Kupfer-Legierungen; Einschlussverbindungen von Zink, Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium und/oder Kalzium mit Kohlenstoff, insbesondere Kalium-Graphit Einschlussverbindungen; Metallhydride, insbesondere Alkalimetallhydride und Erdalkalimetallhydride, vorzugsweise Kalziumhydrid, Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid; Salze von Naphtalidanionen, vorzugsweise Lithiumnaphtalid oder Natriumnaphtalid.

Als Lösungsmittel verwendet man vorzugsweise inerte Äther, vorzugsweise 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan, Diäthylglykoldimethyläther (diglyme), tert.-Butylmethyläther sowie stickstoffhaltige ungesättigte Heteroaromaten, vorzugsweise Pyridin oder tertiäre Amine, vorzugsweise Triäthylamin. Auch Tetrahydrofuran kann eingesetzt werden. Das Verhältnis der Verbindung der Formel (II) (in (Mol-)Äquivalenten) zur koppelnden Metallverbindung (in Äquivalenten, Oxidationsstufe +III oder +IV) beträgt in der Reaktionsführung vorzugsweise 3:1 bis 1:100, vorzugsweise 1:3.

Das Verhältnis des Reduktionsmittels (in Reduktions-Äquivalenten) zur koppelnden Metallverbindung (in Äquivalenten, Oxidationsstufe +III oder +IV) beträgt in der Reaktionsführung vorzugsweise 1:2 bis 100:1 vorzugsweise 2:1.

Die Reaktionstemperatur beträgt 0°C bis 230°C, vorzugsweise 10°C bis 100°C und insbesondere etwa 20°C bis 70°C.

In den angegebenen Formeln der Verbindungen (I) bis (IX) bedeutet R vorzugsweise und unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl, insbesondere bevorzugt bedeutet R unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor. Die Verbindung der Formel (I) weist vorzugsweise zwei Substituenten R auf, welche verschieden sind von Wasserstoff, wobei sich je ein Substituent R am Pyridinring und ein Substituent R am Benzolring befindet und letzterer Substituent vorzugsweise in 8-Stellung fixiert ist. Vorzugsweise weist die Verbindung der Formel (I) nur einen Substituenten R auf, der sich vorzugsweise in 8-Stellung befindet und vorzugsweise Fluor oder Chlor bedeutet.

Die bevorzugte Bedeutung von Y ist $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Vorzugsweise bedeutet R¹ (C₁-C₅)-Alkyl und insbesondere Äthyl.

Vorzugsweise bedeutet R² (C₁-C₅)-Alkyl, Benzyl, Vinyl oder Dimethylamino ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), insbesondere Methyl.

Bevorzugt bedeutet Z $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, vorzugsweise $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$. Meist bevorzugt bedeutet Z einen Rest der Formel $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$.

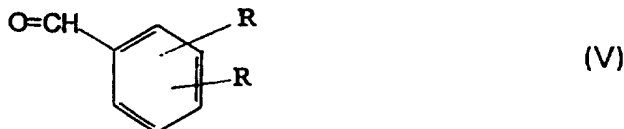
(C₁-C₅)-Alkyl bedeutet Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl oder verzweigtes Pentyl, vorzugsweise Methyl, Äthyl oder Propyl, vorzugsweise Methyl oder Äthyl. (C₂-C₅)-Alkenyl bedeutet vorzugsweise (C₂-C₃)-Alkenyl und vorzugsweise C₂-Alkenyl.

Bevorzugt von den Verbindungen der Formel (I) sind 8-Chlor-substituierte Verbindungen und insbesondere die Verbindung 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidin-carbonsäureäthylester.

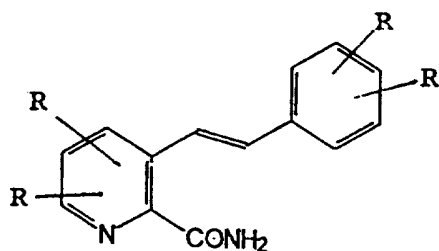
Die Herstellung der Verbindung kann in der Formel (II), worin Y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ist, in 4 Stufen erfolgen. In einer 1. Stufe wird eine cyanidsubstituierte Verbindung der Formel (IV)



worin die Substituenten R die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Benzaldehyd-Verbindung der Formel (V)

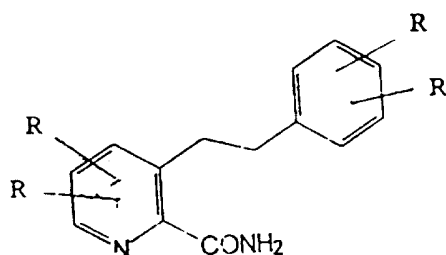


worin R die oben angegebene Bedeutung hat, mittels einer baseninduzierten Aldolkondensation, vorzugsweise in Gegenwart von Kalium-tert.-butylat, unter gleichzeitiger Verseifung der Nitrilgruppe zum Amid, zur Verbindung der Formel (VI) umgesetzt.



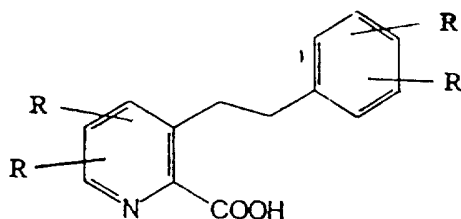
(VI)

In der 2. Stufe wird die Doppelbindung der Verbindung der Formel (VI) an einem Palladiumkatalysator hydriert, ohne dass die andern Substituenten, welche sich am Benzolring befinden, hydriert oder abgespalten werden. Man erhält derart das Amid der Verbindung der Formel (VII)



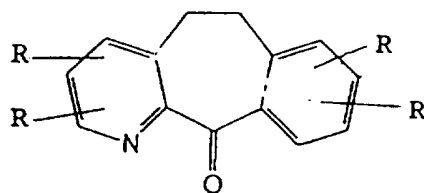
(VII).

In der 3. Stufe wird das Amid der Formel (VII) in basischem Medium hydrolysiert, wobei man die Carbonsäure der Verbindung, der Formel (VIII) erhält.



(VIII).

In der 4. Stufe wird die Verbindung der Formel (VIII) mittels Thionylchlorid (SOCl_2) in das entsprechende Säurechlorid überführt und in Gegenwart von Aluminiumchlorid mittels einer Friedel-Crafts-Reaktion zum Tricyclus der Formel (IX) cyclisiert.



(IX).

Bedeutet in der Verbindung der Formel (IV) R = Wasserstoff und setzt man als Verbindung der Formel (V) 3-Chloro-benzaldehyd ein, so erhält man als Verbindung der Formel (IX) 8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-on. Setzt man diese Verbindung mit 1-(Äthoxycarbonyl)-4-piperidon um, d.i. eine Verbindung der Formel (III), worin Z = Äthoxycarbonyl bedeutet, so erhält man 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäureäthylester (Loratadin). Die Herstellung dieser Verbindung ist eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung.

Verbindungen der Formel (II), worin Y Sauerstoff, Schwefel, Vinyl, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$ oder $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ist, können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1**4-(5,6-Dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäure-äthylester**

10.11 g (155 mmol) Zinkstaub und 13.04 g (69 mmol) Titantrichlorid werden in 65 g absolutem Tetrahydrofuran (THF) unter Schutzgasatmosphäre zum Sieden erhitzt. Sobald die Lösung schwarz gefärbt ist, wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Hinzugegeben werden 5.23 g (25 mmol) 5,6-Dihydro-11H-benzo[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridin-11-on und 4.28 g (25 mmol) 1-(Äthoxycarbonyl)-4-piperidon. Man rührt den Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur und dann 5 Stunden bei 40°C. Der Ansatz wird eingeeengt, in 60 g Äthylacetat aufgenommen und mit 100 g einer gesättigten wässrigen Lösung von Äthylendiamin-Tetraessigsäure-Tetranatriumsalz-Dihydrat versetzt. Nach Abklingen der Wärmeentwicklung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit 20 g Äthylacetat nachgewaschen. Die wässrige Phase wird dann mit 30%iger Wasserstoffperoxidlösung behandelt, bis die graugefärbten niedervalenten Titanverbindungen vollständig zum weissen Titan(IV)dioxid abreagiert haben, und verworfen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockene eingeeengt. Dabei scheidet sich das Produkt als semikristalliner Sirup ab. Dieser wird in 40 g Äthylacetat/Diisopropyläther aufgenommen und zum Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Aktivkohle und heisser Filtration fällt das Produkt (gegebenenfalls nach Animpfen) in Form farbloser Kristalle aus. Ausbeute: 5.93 g (68%); HPLC-Reinheit 94%; m. p. 108°C–109°C.

Beispiel 2**4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäure-äthylester**

Gemäss Beispiel 1 werden 40.0 g (160 mmol) 8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-on und 27.4 g (160 mmol) 1-(Äthoxycarbonyl)-4-piperidon mit einem Kopplungsreagens bestehend aus 53.6 g (820 mmol) Zink und 75.9 g (400 mmol) Titantrichlorid umgesetzt. Nach Kühlung und Kristallisation aus Äthylacetat/Diisopropyläther (gegebenenfalls nach Animpfen) erhält man 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäureäthylester in einer Ausbeute von 47.2 g (75%); HPLC-Reinheit 97%; als farblose Kristalle, m. p. 136°C–138°C.

Beispiel 3**4-(8-Fluor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäure-äthylester**

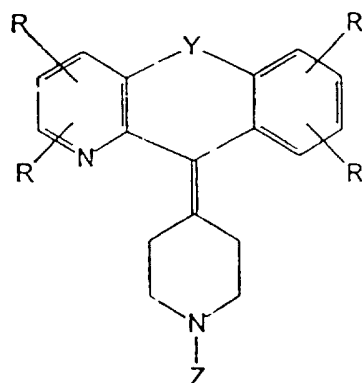
Gemäss Beispiel 1 werden 27.35g (119 mmol) 8-Fluor-5,6-dihydro-11Hbenzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-on und 20.0 g (117 mmol) 1-(Äthoxycarbonyl)-4-piperidon mit einem Kopplungsreagens bestehend aus 37.0 g (566 mmol) Zink und 50.9 g (268 mmol) Titantrichlorid umgesetzt. Nach Kühlung und Kristallisation aus Äthylacetat/Diisopropyläther erhält man 4-(8-Fluor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäure-äthylester in einer Ausbeute von 38.0 g (63%); HPLC-Reinheit 96%; als farblose Kristalle; m. p. 119°C–121°C.

Beispiel 4**4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-acetyl-piperidin**

31.7 g Zink-Kupferlegierung und 24.1 g (156 mmol) Titantrichlorid werden in 175 g absolutem Tetrahydrofuran (THF) unter Schutzgasatmosphäre zum Sieden erhitzt. Sobald die Lösung schwarz gefärbt ist, wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Hinzugegeben werden 15.31 g (63 mmol) 8-Chlor-5,6-dihydro-11Hbenzo[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridin-11-on und 8.90 g (63 mmol) 1-Acetyl-4-piperidon. Man rührt für 3 Stunden bei Raumtemperatur und dann für 6 Stunden bei 50°C. Der Ansatz wird eingeeengt, in 120 g Äthylacetat aufgenommen und mit 250 g einer gesättigten wässrigen Lösung von Äthylendiamin-Tetraessigsäure-Tetranatriumsalz-Dihydrat versetzt. Nach Abklingen der Wärmeentwicklung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit 30 g Äthylacetat nachgewaschen. Die wässrige Phase wird mit 30%iger Wasserstoffperoxidlösung behandelt, bis die graugefärbten niedervalenten Titanverbindungen vollständig zum weissen Titan(IV)dioxid abreagiert haben und verworfen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockene eingeeengt. Nach Kühlung und Kristallisation aus Äthylacetat/Diisopropyläther (gegebenenfalls nach Animpfen) erhält man 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-acetyl-piperidin in einer Ausbeute von 16.00 g (72%); HPLC-Reinheit 96%; als farblose Kristalle, m. p. 161°C–162°C. Anmerkung: Alle Schmelzpunkte in den Beispielen 1 bis 4 sind unkorrigiert.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 1,4-disubstituierten Piperidinverbindungen der Formel (I)



(I)

worin

R unabhängig voneinander Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom; geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₅)-Alkyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C₁-C₅)-Alkyl-Äthergruppe und/oder mit Phenyl substituiert ist; geradkettiges oder verzweigtes (C₂-C₅)-Alkenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C₁-C₅)-Alkyl-Äthergruppe und/oder Phenyl substituiert ist; Phenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₅)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₅)-Alkyl-Ester, -NH₂, einem mono-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist;

einen Heteroaromaten, welcher direkt oder über geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₅)-Alkyl an den Pyridin- und/oder den Phenylring gebunden ist und ein Sauerstoffatom und/oder ein Schwefelatom und/oder 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und ein 5- oder 6-gliedriges Ringsystem bildet, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₅)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₅)-Alkyl-Ester, -NH₂, einem mono-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; oder zwei an denselben Ring gebundene Substituenten R einen aromatischen oder hetero-aromatischen annellierten Ring bilden, welcher gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₅)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₅)-Alkyl-Ester, -NH₂, einem mono- C₁-C₅-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist;

Y -(CH₂)_n-, worin n = 0, 1, 2 oder 3; Sauerstoff, Schwefel; Vinyl, -CH₂-O-; -O-CH₂-; -CH₂-S- oder -S-CH₂;

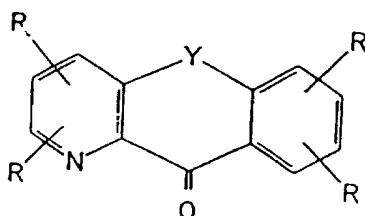
Z unabhängig voneinander Wasserstoff; -C(O)R¹; C(O)OR¹; -(O)S(O)R²;

oder eine der Bedeutungen von R¹;

R¹ unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₅)-Alkyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C₁-C₅)-Alkyl-Äthergruppe und/oder mit Phenyl substituiert ist; geradkettiges oder verzweigtes (C₂-C₅)-Alkenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C₁-C₅)-Alkyl-Äthergruppe und/oder Phenyl substituiert ist; Phenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₅)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₅)-Alkyl-Ester, -NH₂, einem mono-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; einen Heteroaromaten, welcher ein Sauerstoffatom und/oder ein Schwefelatom und/oder 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und ein 5- oder 6-gliedriges Ringsystem bildet, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₅)-Alkyl, -(COOH, (C₁-C₅)-Alkyl-Ester, -NH₂, einem mono-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C₁-C₅)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; oder geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₅)-Alkyl, welches durch einen solchen Heteroaromaten substituiert ist;

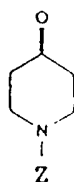
R² eine der Bedeutungen von R¹; oder ein überbrücktes gesättigtes isocyclisches System, welches vorzugsweise von Camphersulfonsäuren abgeleitet ist;

bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



(II)

worin die Substituenten R und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel (III)



(III)

worin Z die oben angegebene Bedeutung hat, in einem einzigen Verfahrensschritt mittels reduktiver Dimerisierung (i) in Gegenwart eines fein verteilten Metalls der IV. und/oder V. und/oder VI. Nebengruppe des Periodischen Systems oder einer niederwertigen Oxidationsstufe einer solchen entsprechenden Metallverbindung umgesetzt, wobei (ii) das fein verteilte Metall oder die niederwertige Oxidationsstufe in situ mittels eines Reduktionsmittels und (iii) in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels erzeugt wird, wobei das Reduktionsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe der Alkalimetalle, der Metalle der II. Hauptgruppe oder II. Nebengruppe des Periodischen Systems, Legierungen dieser Metalle, Einschlussverbindungen von solchen Metallen mit Kohlenstoff, der Metallhydride, der Salze von Naphtalidanionen oder von höheren polycyclischen Aromaten und das Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe der inerten Äther, oder der Gruppe der stickstoffhaltigen ungesättigten Heteroaromaten oder der tertiären Amine.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl bedeutet.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet.

4. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) zwei Substituenten R aufweist, welche von Wasserstoff verschieden sind, wobei sich je ein Substituent R am Pyridinring und ein Substituent R am Benzolring befindet.

5. Verfahren nach Patentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Substituent R am Benzolring in 8-Stellung fixiert ist.

6. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) nur einen einzigen Substituenten R aufweist, welcher von Wasserstoff verschieden ist, wobei dieser Substituent R in 8-Stellung fixiert ist.

7. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass
Y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R¹ (C₁-C₅)-Alkyl, vorzugsweise Äthyl;

R² (C₁-C₅)-Alkyl, Benzyl, Vinyl oder Dimethylamino, vorzugsweise Methyl;

Z $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$; $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, vorzugsweise $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ und vorzugsweise $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ bedeuten.

8. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als Metallverbindung eine Halogenidverbindung einsetzt.

9. Verfahren nach Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als Metallverbindung ein Chlorid von Titan, Zirkonium, Vanadium, Molybdän, Wolfram und/oder Uran einsetzt.

10. Verfahren nach Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als Metallverbindung Titantetrachlorid einsetzt und in situ eine niederwertige Stufe dieser Verbindung mittels eines Reduktionsmittels erzeugt.

11. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Reduktionsmittel Zink, Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium oder Kalzium oder Legierungen enthaltend Zink, Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium und/oder Kalzium, Kalziumhydrid, Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid verwendet.

12. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Reduktionsmittel eine Legierung eines Alkalimetalls, eines Metalls der II. Hauptgruppe oder der II. Nebengruppe des Periodischen Systems mit Zink, eine Zink-Kupfer-Legierung oder eine Kalium-Graphit Einschlussverbindung darstellt.

13. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan, Tetrahydrofuran, Diäthylenglykoldimethyläther, tert.-Butylmethyläther, Pyridin oder Triäthylamin verwendet.

14. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta-[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbon-säure-äthylester herstellt.

15. Die nach einem der Patentansprüche 1 bis 14 hergestellten Verbindungen.