



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

57 532

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 01.XII.1966 (P 117 759)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.VI.1969

Kl. 12 p, 1/01

MKP C 07 d 29/10

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-cykloalkenylpiperidyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 1-cykloalkenylpiperidyn o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, R_2 — atom wodoru lub rodnik metylowy (α lub β), R_3 — rodnik meta- lub para-hydroksylowy lub meta- lub para-metoksylowy, R_4 — rodnik metylowy, etylowy, propylowy, metoksylowy, etoksylowy lub propyloksylowy, a n — liczbę 1, 2, 3 lub 4, jak również ich soli addycyjnych z kwasami. Związki te wykazują cenne właściwości farmaceutyczne.

Według wynalazku nowe związki otrzymuje się na drodze alkilowania drugorzędowej pochodnej piperidyny o wzorze 2, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, związkiem o wzorze 3, w którym R_1 i n mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza atom chlorowca lub grupę tozyluksylową.

Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku rozpuszczalnika organicznego w obecności słabej zasady, na przykład kwaśnego węglanu sodu, korzystnie w temperaturze 50—150°C. Składniki reakcji stosuje się w stosunku molowym 1:1, korzystnie jednak stosuje się nadmiar środka alkilującego. Jak rozpuszczalniki stosuje się alkohole lub mieszaninę dwumetyloformamidu i czterowodorofuranu.

Ewentualnie obecna w otrzymanym produkcie końcowym grupa hydroksylowa można zmetylować lub postępować odwrotnie, odmetylowując ewentu-

2

alnie obecny w pierścieniu fenyłowym rodnik metoksylowy.

Związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem, na przykład działając kwasem organicznym lub nieorganicznym jak kwasy mineralne, kwas octowy, metanosulfonowy, winowy, fumarowy, maleinowy, cytrynowy, askorbinowy, kapronowy lub propionowy.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się na przykład niżej podane produkty końcowe lub ich sole addycyjne:

chlorowodorek 1-(2-cyklopentenyl)-4-(3-hydroksyfenyl)-4-propionylpiperidyny,

15 chlorowodorek 1-(2-cyklopentenyl)-4-(3-hydroksyfenyl)-4-metoksykarbonylpiperidyny,

chlorowodorek 1-(2-cykloheksenyl)-4-(3-hydroksyfenyl)-4-butyrylpiperidyny,

20 chlorowodorek 1-(2-cykloheksenyl)-4-(3-metoksyfenyl)-4-propionylpiperidyny,

chlorowodorek 1-(2-cykloheksenyl)-4-(4-hydroksyfenyl)-4-etoksykarbonylpiperidyny,

25 chlorowodorek 1-(2-cykloheksenyl)-3 α -metylo-4-(3-hydroksyfenyl) - 4-etoksykarbonylpiperidyny,

chlorowodorek 1-(2-cykloheptenyl)-4-(3-hydroksyfenyl)-4-propionylpiperidyny,

30 chlorowodorek 1-(2-cykloheptenyl)-4-(3-metoksyfenyl)-4-acetylpiperidyny,

chlorowodorek 1-(2-cyklooktenylo)-4-(3-hydroksyfenylo)-4-(metoksykarbonylopiperydydy,
 chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cyklopentenilo)-4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionilopiperydydy,
 chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cyklopentenilo)-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-metoksykarbonylopiperydydy,
 chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cykloheksenylo)-4-(3-hydroksyfenylo)-4-acetylpiperydydy,
 chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cykloheksenylo)-4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionilopiperydydy,
 chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cykloheksenylo)-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-metoksykarbonylopiperydydy,
 chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cykloheptenylo)-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-metoksykarbonylopiperydydy,
 chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cyklooktenylo)-4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionilopiperydydy,
 chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cyklooktenylo)-4-(4-hydroksyfenylo)-4-propionilopiperydydy.

Wyjściowe drugorzędowe pochodne piperydydy wytwarza się znanymi sposobami, na przykład sposobem opisanym w Chemische Berichte, tom 74, strona 1433 (1941), w niemieckim opisie patentowym nr 679 281, szwajcarskim opisie patentowym nr 236 312 lub w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 004 977.

Do otrzymywania produktów końcowych według wynalazku można na przykład stosować następujące substancje wyjściowe.

	Temperatura topnienia
a. 4-(3-hydroksyfenylo) -4-acetylpiperydydy	205°C
b. 4-(3-hydroksyfenylo) - 4-propionilopiperydydy	223°C
c. 4-(3-hydroksyfenylo) - 4-butyrylopiperydydy	216°C
d. chlorowodorek - 4-(3-hydroksyfenylo)-4-metoksykarbonylopiperydydy	244°C
e. chlorowodorek - 4-(3-hydroksyfenylo)-4-etoksykarbonylopiperydydy	192°C
f. chlorowodorek - 4-(3-hydroksyfenylo)-4 - propyloksykarbonylopiperydydy	158°C
g. chlorowodorek - 4-(3-metoksyfenylo)-4-propionilopiperydydy	202°C
h. chlorowodorek - 4-(3-metoksyfenylo)-4-etoksykarbonylopiperydydy	163°C
i. 4-(4-hydroksyfenylo) - 4-propionilopiperydydy	166°C
k. chlorowodorek - 4-(4-hydroksyfenylo)-4-etoksykarbonylopiperydydy	199°C
l. α-3-metylo-4 - (3-hydroksyfenylo)-4-propionilopiperydydy	209°C
m. chlorowodorek α-3-metylo-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-metoksykarbonylopiperydydy,	218°C
n. chlorowodorek β-3-metylo-4-(3-hydroksyfenylo) - 4-metoksykarbonylopiperydydy	212°C
o. α-3-metylo - 4-(3-hydroksyfenylo)-4-etoksykarbonylopiperydydy	175—178°C

p. β-3-metylo - 4-(3-hydroksyfenylo)-4-etoksykarbonylopiperydydy 146—149°C

Nowe pochodne piperydydy wykazują silne działanie antagonistyczne względem morfiny. Niektóre z nich mają poza tym znaczne działanie przeciwbólowe. Stosuje się je w leczeniu jako środki analgetyczne nie wywołujące nałogu lub jako dodatek do analgetyków wywołujących stan nałogu, jak morfina, petydyna lub ketobemidon. Można je wytwarzać w postaciach zwykle stosowanych w leczeniu, jak pigułki, tabletki, drażetki, czopki, emulsje, roztwory oraz roztwory iniekcyjne.

Następujące przykłady określają bliżej wynalazek:

Przykład I. Chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cykloheksenylo) - 4-(3-hydroksyfenylo)-4-metoksykarbonylopiperydydy.

2,72 g (0,01 mola) chlorowodoru 4-(3-hydroksyfenylo)-4-metoksykarbonylopiperydydy, 2,1 g (0,025 mola) kwaśnego węgla sodu i 2,1 g (0,011 mola) 1-chloro-3-bromocykloheksenu w 10 ml dwumetyloformamidu i 25 ml czterowodorofuranu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Rozpuszczalnik usuwa się w próżni, a pozostałość wytrząsa się z chloroformem i wodą. Oddziela się warstwę wodną, wytrząsa ponownie z chloroformem, a połączone roztwory chloroformowe przemycywa się wodą i suszy siarczanem magnezu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostaje surowa zasada, którą można krystalizować w tej postaci lub przeprowadzić w sól.

Celowe jest jednak uprzednie oczyszczenie na tlenku glinu (tlenek glinu obojętny, aktywność II). Surową zasadę rozpuszcza się w 20 ml chloroformu i roztwór sączy na kolumnie z 75 g Al_2O_3 , przemycyając chloroformem. Eluat zawiera czystą zasadę, którą można krystalizować lub przeprowadzić w chlorowodorek. Chlorowodorek otrzymuje się w następujący sposób: pozostałość po odparowaniu chloroformu rozpuszcza się w 20 ml etanolu, roztwór zadaje 4 ml 2,5 n etanolowego roztworu HCl, po czym dodaje eteru do chwili wystąpienia zmętnienia.

Krystalizuje chlorowodorek, który sączy się po oziębieniu i przemycywa eterem. Wydajność 2,1 g = 54% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia 231°C. Po krystalizacji z mieszaniny etanol-eter otrzymuje się związek o temperaturze topnienia 233°, który poddaje się analizie. Otrzymany w znany sposób metanosulfonian wykazuje temperaturę topnienia 201—202°C.

Przykład II. Chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cykloheptenylo)-4-(3-hydroksyfenylo)-4 - propionilopiperydydy.

2,33 g (0,01 mola) 4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionilopiperydydy, 1,56 g (0,015 mola) węgla sodowego i 2,3 g (0,011 mola) 1-chloro-3-bromocykloheptenu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 6 godzin. Dalszy ciąg procesu prowadzi się analogicznie jak w przykładzie I.

Wydajność 2,0 g = 50% wydajności teoretycznej, temperatura topnienia 219°C.

W podobny sposób jak w powyższych przykładach otrzymano następujące związki:

Przykład	Związek	Według przykładu	Związek wyjściowy	Wydajność	Temperatura topnienia °C
III	chlorowodorek 1-(2-cyklopentenylo)- -4-(3-hydroksyfenylo) - 4-propiony- lopiperydyny	II	b.	45%	200
IV	chlorowodorek 1-(2-cyklopentenylo)- -4-(3-hydroksyfenylo) - 4-metoksy- karbonylopiperydyny	I	d.	40%	236
V	chlorowodorek 1-(2-cyklopentenylo)- -4-(3-hydroksyfenylo) - 4-etoksykar- bonylopiperydyny	I	e.	42%	182
VI	chlorowodorek 1-(2-cykloheksenylo)- -4-(3-hydroksyfenylo) - 4-acetylopi- perydyny	II	a.	68%	234
VII	chlorowodorek 1-(2-cykloheksenylo)- -4-(3-hydroksyfenylo) - 4-propiony- lopiperydyny	II	b.	58%	202
VIII	chlorowodorek 1-(2-cykloheksenylo)- -4-(3-hydroksyfenylo) - 4-butyrylo- piperydyny	I	c.	70%	150
IX	chlorowodorek 1-(2-cykloheksenylo)- -4-(3-hydroksyfenylo) - 4-metoksy- karbonylopiperydyny	I	d.	71%	215
X	chlorowodorek 1-(2-cykloheksenylo)- -4-(3-hydroksyfenylo) - 4-etoksykar- bonylopiperydyny	I	e.	78%	209
XI	chlorowodorek 1-(2-cykloheksenylo)- -4-(3-hydroksyfenylo) - 4-propylo- ksykarbonylopiperydyny	I	f.	74%	216
XII	chlorowodorek 1-(2-cykloheksenylo)- -4-(3-metoksyfenylo) - 4-propionylo- piperydyny	I	g.	60%	157
XIII	chlorowodorek 1-(2-cykloheksenylo)- -4-(4-hydroksyfenylo) - 4-etoksykar- bonylopiperydyny	I	k.	41%	187
XIV	chlorowodorek 1-(2-cykloheksenylo)- -3 α -metylo-4 - (3-hydroksyfenylo)-4- -etoksykarbonylopiperydyny	I	o.	12%	187
XV	chlorowodorek 1-(2-cykloheksenylo)- -3 β -metylo - 4-(3-hydroksyfenylo)-4- -etoksykarbonylopiperydyny	I	p.	71%	208
XVI	chlorowodorek 1-(2-cykloheksenylo)- -3 α -metylo 4-(3-hydroksyfenylo)-4- -propionylopiperydyny	II	l.	49%	206
XVII	chlorowodorek 1-(2-cykloheksenylo)- -4-(4-hydroksyfenylo) - 4-propiony- lopiperydyny	II	i.	56%	232
XVIII	chlorowodorek 1-(2-cykloheptenylo)- -4-(3-hydroksyfenylo) - 4-propiony- lopiperydyny	II	b.	53%	204

Przykład	Z w i ą z e k	Według przykładu	Związek wyjściowy	Wydajność	Tempera- tura topnie- nia °C
XIX	chlorowodorek 1-(2-cykloheptenylo)- -4-(3-hydroksyfenylo) - 4-metoksy- karbonylopiperydyny	I	d	41%	222
XX	chlorowodorek 1-(2-cykloheptenylo)- -4-(3-hydroksyfenylo) - 4-etoksykar- bonylopiperydyny	I	e.	40%	222
XXI	chlorowodorek 1-(2-cykloheptenylo)- -4-(3-metoksyfenylo) - 4-propionylo- piperydyny	I	g.	43%	178
XXII	chlorowodorek 1-(2-cyklooktenylo)- -4-(3-hydroksyfenylo) - 4-propiony- lopiperydyny	II	b.	42%	211
XXIII	chlorowodorek 1-(2-cyklooktenylo)- -4-(3-hydroksyfenylo) - 4-metoksy- karbonylopiperydyny	I	d.	48%	237
XXIV	chlorowodorek 1-(2-cyklooktenylo)- -4-(3-hydroksyfenylo) - 4-etoksykar- bonylopiperydyny	I	e.	41%	170
XXV	chlorowodorek 1-(2-cyklooktenylo)- -4-(4-hydroksyfenylo) - 4-etoksykar- bonylopiperydyny	I	k.	41%	229
XXVI	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cyklo- pentylo) - 4-(3-hydroksyfenylo)-4- -propionylopiperydyny	II	b.	14%	219
XXVII	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cyklo- pentylo) - 4-(3-hydroksyfenylo)-4- -metoksykarbonylopiperydyny	I	d.	30%	202
XXVIII	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cyklo- pentylo) - 4-(3-hydroksyfenylo)-4- -etoksykarbonylopiperydyny	I	e.	18%	205
XXIX	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cyklo- pentylo) - 4-(4-hydroksyfenylo)-4- -propionylopiperydyny	II	i.	22%	213
XXX	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cyklo- heksenylo) - 4-(3-hydroksyfenylo)-4- acetylopiperydyny	II	a.	34%	225
XXXI	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cyklo- heksenylo) - 4-(3-hydroksyfenylo)-4- propionylopiperydyny	II	b.	49%	175
XXXII	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cyklo- heksenylo) - 4-(3-hydroksyfenylo)-4- butyrylopiperydyny	I	c.	47%	182
XXXIII	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cyklo- heksenylo) - 4-(3-hydroksyfenylo)-4- etoksykarbonylopiperydyny	I	e.	68%	195
XXXIV	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cyklo- heksenylo) - 4-(3-hydroksyfenylo)-4- propyloksykarbonylopiperydyny	I	f.	50%	188

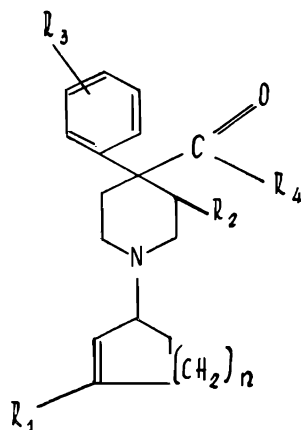
Przykład	Związek	Według przykładu	Związek wyjściowy	Wydajność	Temperatura topnienia °C
XXXV	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cykloheptenylo) - 4-(3-hydroksyfenylo)-4-metoksykarbonylopiperydyny	I	d.	50%	202
XXXVI	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cykloheptenylo) - 4-(3-hydroksyfenylo)-4-etoksykarbonylopiperydyny	I	e.	41%	228
XXXVII	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cykloheptenylo) - 4-(3-hydroksyfenylo)-4-propyloksykarbonylopiperydyny	I	f.	40%	214
XXXVIII	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cykloheptenylo) - 4-(3-metoksyfenylo)-4-propionylopiperydyny	I	g.	44%	179
XXXIX	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cykloheptenylo) - 4-(4-hydroksyfenylo)-4-etoksykarbonylopiperydyny	I	k.	29%	199
XXXX	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cyklo-oktenylo) - 4-(3-hydroksyfenylo)-4-acetylopiperydyny	II	a.	43%	266
XXXXI	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cyklo-oktenylo) - 4-(3-hydroksyfenylo)-4-propionylopiperydyny	II	b.	41%	207
XXXXII	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cyklo-oktenylo) - 4-(3-hydroksyfenylo)-4-metoksykarbonylopiperydyny	I	d.	44%	214
XXXXIII	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cyklo-oktenylo) - 4-(3-hydroksyfenylo)-4-etoksykarbonylopiperydyny	I	e.	31%	169
XXXXIV	chlorowodorek 1-(3-chloro-2-cyklo-oktenylo) - 4-(4-hydroksyfenylo)-4-propionylopiperydyny	II	i.	32%	216

Zastrzeżenia patentowe

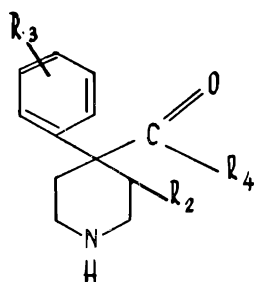
1. Sposób wytwarzania nowych 1-cykloalkenyllopiperydyn o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, R_2 — atom wodoru lub rodnik metylowy (α lub β), R_3 — rodnik m- lub p-hydroksylowy lub m- lub p-metoksyłowy, R_4 — rodnik metylowy, etylowy, propylowy, metoksyłowy, etoksyłowy lub propyloksylowy, a n oznacza liczbę 1, 2, 3 lub 4, **znamienny tym**, że drugorzędową pochodną piperydyny o wzorze 2, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, alkiluje się przy azocie związkiem o wzorze 3, w którym R_1 i n mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza atom chlorowca lub grupę

tozyloksylową, korzystnie w środowisku rozpuszczalnika organicznego i słabej zasady, po czym ewentualnie obecną w pierścieniu fenylowym związku o wzorze 1 grupę hydroksylową ewentualnie metyluje się lub obecną grupę metoksyłową odmetylowuje się, a otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

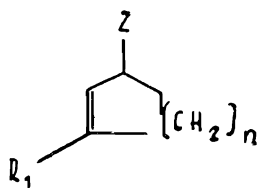
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się nadmiar czynnika alkilującego.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję alkilowania prowadzi się w mieszaninie dwumetyloformamidu i czterowodorofuranu.



W Z O R 1.



W Z O R 2



W Z O R 3