



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 1/01

Zgłoszono: 14.I.1966 (P 112 466)

Pierwszeństwo: 15.I.1965 dla zastrz. 1
Szwajcaria

MKP C 07 d 24/38

Opublikowano: 30.VI.1969

UKD

Właściciel patentu: J. R. Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1, 2, 3, 6-czterowodoropirydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,2,3,6-czterowodoropirydyny o cennych właściwościach farmakologicznych.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że pochodne 1,2,3,6-czterowodoropirydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową o najwyżej 4 atomach węgla lub grupę alilową, a R_2 oznacza grupę alkilową o najwyżej 4 atomach węgla lub fenyłową i sole tych pochodnych z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi posiadają cenne właściwości farmakologiczne. Związki te wykazują zwłaszcza doskonałe działanie uśmierzające kaszel przy podawaniu doustnym lub pozajelitowym, a poza tym posiadają łagodne działanie znieczulające. W przeciwieństwie do innych środków znieczulających nie mają one właściwości przywspółczulnych (parasympatikolitycznych), lecz przeciwnie działają raczej parasympatikometycznie. Związki te są jednocześnie mało toksyczne i nadają się wskutek tego do łagodzenia i uśmierzania bóli wszelkiego pochodzenia oraz podrażnień wywołanych kaszlem.

W związkach otrzymanych sposobem według wynalazku R_1 stanowi jako grupę alkilową grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butylową, izo-butylową lub II-rzęd.-butylową lub grupę alilową, R_2 natomiast oznacza na przykład grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butylową, izobutylową, II-rzęd.-bu-

2

tyłową, III-rzęd.-butylową lub grupę fenyłową.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się na drodze częściowej redukcji pod normalnym ciśnieniem w temperaturze 10°—50°C związków o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól organicznego lub nieorganicznego kwasu. Częściowa redukcja następuje najprościej przy użyciu takiego środka redukującego, który nie atakuje podwójnych wiązań (lub słabo), jak na przykład borowodorki metali alkalicznych w środowisku reakcyjnym wodnym, wodno-organicznym zwłaszcza wodno-metanolowym lub alkanolowym, jak też wodorek litowoglinowy lub borietan w organicznym rozpuszczalniku zawierającym co najmniej jeden atom tlenu związany eterowo, na przykład w eterze dwuetylowym lub czterowodorofuranie korzystnie eterze dwumetylowym glikolu dwuetylowego. Redukcja następuje w temperaturze pomiędzy 10° i 50°C. Poza tym redukcję częściową można przeprowadzić za pomocą wodoru katalitycznie uaktywnionego w środowisku organicznym lub wodno-organicznym. Jako katalizatora używa się na przykład pallad — CaCO_3 — octan ołowiu w etanolu częściowo dezaktywowany in situ przez dodanie chinoliny. (Lindlar — katalizator, Helv. Chem. Acta 30, 1923 (1947)).

Uwodornianie następuje przykładowo w tempe-

3 raturze pokojowej pod ciśnieniem normalnym aż do przyjęcia wodoru w ilości równomolowej w stosunku do związku wyjściowego o wzorze 2.

Wyżej wymienione związki o ogólnym wzorze 2 wytwarza się w znany z opisu patentowego nr 52059 sposób polegający na odszczepieniu grupy $Z-OH$ ze związku o ogólnym wzorze 3, w którym Z — oznacza atom wodoru lub niższą resztę alkanolową, a R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. W celu odszczepienia grupy $Z-OH$ można zastosować środki odszczepiające wodę typu nieorganicznych chlorków kwasowych, takie jak tróchlorrek fosforu, tlenochlorek fosforu lub chlorek tionylu, lub organiczne bezwodniki kwasowe, lub chlorki kwasowe takie jak bezwodnik octowy, bezwodnik ftalowy, chlorek acetylu i bromek acetylu, w temperaturze umiarkowanej podwyższonej aż do temperatury wrzenia.

Związki o ogólnym wzorze 3, w których Z oznacza wodór mogą być wytwarzane w znany sposób na przykład metodą przytoczoną w opisie patentowym nr 52059 poddając reakcji 4-piperidon o wzorze 4 z ketonem o wzorze $R_2-CO-CH_3$, przy czym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, w obecności substancji kwaśnej lub zasadowej w fazie jednorodnej lub niejednorodnej.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się ze związków pirydynowych o ogólnym wzorze 5, w którym X^- oznacza anion na przykład hydroksylowy, a R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie na drodze redukcji tak prowadzonej, ażeby nastąpiło przyłączenie wodoru w ilości trzykrotnie molowej w stosunku do związku pirydynowego i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól z kwasem organicznym lub nieorganicznym. Częściowa redukcja następuje przykładowo za pomocą borowodoru metalu alkalicznego na przykład borowodoru sodowego lub potasowego, który może być zastosowany w ilości teoretycznej lub w nadmiarze w środowisku wodnym lub wodno-organicznym na przykład wodno-metanolowym w temperaturze między 10° i $50^\circ C$, przy czym reakcję prowadzi się w ten sposób, że redukcji ulegają tylko obydwa podwójne wiązania wychodzące z pozycji orto.

Substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 5 otrzymuje się w znany sposób na przykład z ketonów o ogólnym wzorze 6, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, na przykład przez czwartorzędowanie ze zdolnym do reakcji estrem związku hydroksylowego o wzorze R_1-OH , w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie. Czwartorzędowanie z odpowiednimi halogenkami lub estrami kwasu p-toluenosulfonowego może być przeprowadzone w organicznym rozpuszczalniku takim jak metanol, etanol, octan etylu, dioksan, aceton lub czterowodorofuran.

Pośród ketonów o ogólnym wzorze 5 znany jest 1-(4'-pirydylo)-2-propanon, a inne ketony mogą być wytworzone w analogiczny sposób.

Wytworzone związki przeprowadza się w sole przy zastosowaniu takich kwasów jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, meta-

4 nosulfonowy, etanosulfonowy, β -hydroksyetanosulfonowy, octowy, mlekowy, szczawiowy, bursztynowy, fumarowy, maleinowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, benzoesowy, salicylowy, fenylooctowy, migdałowy.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej prowadzenie sposobu według wynalazku, nie ograniczają jednak zakresu tego sposobu. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

10 Przykład I. 17 g 1-(1'-metylo-1',2',3',6'-czterowodoro-4'-pirydylo)-2-butanonu rozpuszczono w 170 ml metanolu i zmieszano powoli w temperaturze $10^\circ C$ podczas mieszania z roztworem 3,9 g borowodoru sodowego w 40 ml wody i 4 ml wodorotlenku sodowego. Następnie mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. Mieszaninę następnie odparowano pod próżnią, pozostałość zadano ługiem sodowym aż do alkalicznego odczynu i wyekstrahowano chloroformem. Roztwór chloroformowy wysuszono, przesączono i odparowano, a pozostałość przedestylowano. Alfa-etylo-1-metylo-1,2,3,6-czterowodoro-4-pirydynoetanol [1-(1'-metylo-1',2',3',6'-czterowodoro-4'-pirydylo)-2-butanol] wrze w temperaturze $81-86^\circ$ (0,02 tora). Destylat rozpuszczono w acetonie i zadano acetonowym roztworem kwasu cytrynowego aż do osiągnięcia pH 3. Wytrącony cytrynian odsączono i przekrystalizowano z mieszaniny eteru i metanu. Cytrynian topił się w temperaturze $93-95^\circ C$.

Analogicznym sposobem otrzymano:

35 alfa, 1-dwumetylo-1,2,3,6-czterowodoro-4-pirydyno-etanol (temperatura wrzenia $75-79^\circ C$ (0,01 tora, temperatura topnienia cytrynianu $107-110^\circ C$), chlorowodorek alfa-metylo-1-propylo-1,2,3,6-czterowodoro-4-pirydynoetanolu (temperatura topnienia $154-155^\circ C$), chlorowodorek alfa-metylo-1-allilo-1,2,3,6-czterowodoro-4-pirydynoetanolu (temperatura topnienia $52-54^\circ C$), alfa-propylo-1-metylo-1,2,3,6-czterowodoro-4-pirydynoetanol, (temperatura wrzenia $69^\circ/0,01$ tora, temperatura topnienia cytrynianu $115-117^\circ C$), cytrynian alfa-fenylo-1-metylo-1,2,3,6-czterowodoro-4-pirydynoetanolu (temperatura topnienia $84-86^\circ C$), cytrynian alfa-izopropylo-1-metylo-1,2,3,6-czterowodoro-4-pirydynoetanolu (temperatura topnienia $90^\circ C$).

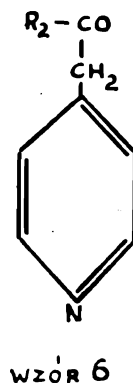
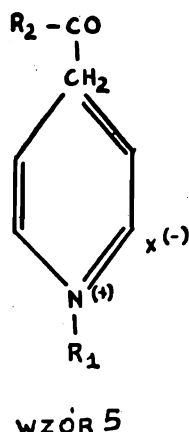
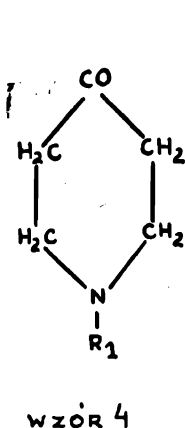
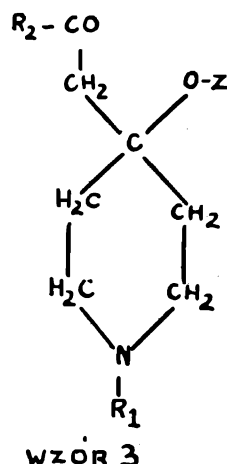
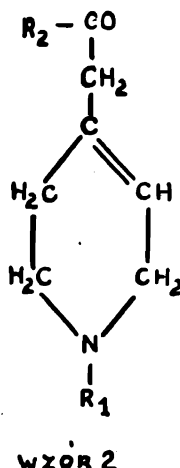
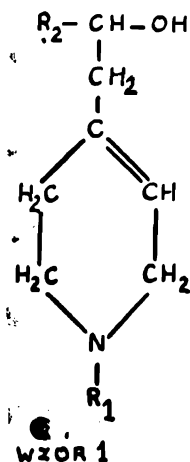
50 Przykład II. 1,5 g glinowodoru litowego rozpuszczono w 25 ml absolutnego eteru i ogrzewano w stanie wrzenia w ciągu 20 minut pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór 4,8 g 1-(1'-metylo-1',2',3',6'-czterowodoro-4'-pirydylo)-2-propanonu w 15 ml absolutnego eteru wdroplono powoli w ciągu 15 minut podczas mieszania i chłodzenia w temperaturze $10^\circ C$. Następnie mieszaninę całość 3 godziny w temperaturze pokojowej, po czym ochłodzono do $10^\circ C$ i zmieszano z 7 ml 70% metanolu i małą ilością wody i odsączono. Przesącz odparowano, pozostałość rozpuszczono w chlorku metylu, roztwór wysuszono i odparowano, a pozostałość przedestylowano. Alfa-1-dwumetylo-1,2,3,6-czterowodoro-4-pirydynoetanol wrze

w temperaturze 75–77°C/0,01 tora, cytrynian ma temperaturę topnienia 107–110°C.

Przykład III. 2,46 g 4-pirydyloacetonu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z 14,2 g jodku metylenu w 30 ml metanolu w ciągu 3 godzin. Następnie roztwór odparowano w wyparce obrotowej, a pozostały surowy metylojodek 4-pirydyloacetonu natychmiast dalej przerabiano.

3 g surowego metylojodku 4-pirydyloacetonu rozpuszczono w 10 ml metanolu i zadano powoli w temperaturze 0°C roztworem 0,392 g borowodorku sodowego w 5 ml wody i 0,5 ml 2 n ługu sodowego. Następnie całość pozostawiono w spokoju w temperaturze pokojowej na całą noc. Potem odparowano w wyparce obrotowej, dodano nieco ługu sodowego i trzykrotnie ekstrahowano chloroformem. Roztwór chloroformowy wysuszono, odparowano i przedestylowano.

Alfa-1-dwumetylo-1,2,3,6-czterowodoro-4-pirydyloetanol wrze w temperaturze 70–80°C przy 0,01 tora. Destylat rozpuszczono w acetonie i zadano acetonowym roztworem kwasu cytrynowego aż do osiągnięcia pH = 3. Wytrącony cytrynian odsączono i przekrystalizowano z mieszaniny metanol-eter. Cytrynian topi się w temperaturze 107–110°C.



Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,2,3,6-czterowodoro-pirydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową o najwyżej 4 atomach węgla lub grupę allylową, R_2 oznacza grupę alkilową o najwyżej 4 atomach węgla lub fenyłową, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie poddaje się częściowej redukcji pod normalnym ciśnieniem w temperaturze 10–50°C, a otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól z kwasem organicznym lub nieorganicznym.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o ogólnym wzorze 5, w którym X^- oznacza anion na przykład hydroksylowy, a R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się częściowej redukcji pod normalnym ciśnieniem w temperaturze 10–50°C za pomocą borowodorku metalu alkalicznego, a otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól za pomocą kwasu organicznego lub nieorganicznego.