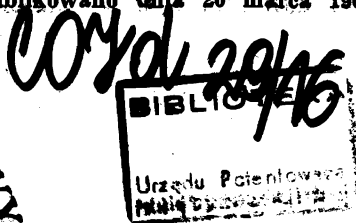


Opublikowano dnia 20 marca 1963 r.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46671

Kl. 12 p, 1/01
Kl. internat. C 07 d

Sandoz A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny

Patent trwa od dnia 9 stycznia 1961 r.

Pierwszeństwo: 14 stycznia 1960 r. dla zastrz. 1 i 3;

3 sierpnia 1960 r. dla zastrz. 2 (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych piperydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór, atom chlorowca, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową. W tym celu 4-hydroksypiperydynę wprowadza się w reakcję z 2'-chlorowcoetylo-dwuferylometyloeterami o ogólnym wzorze 2, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, a *Hal* przedstawia chlor lub brom i otrzymane związki przeprowadza się ewentualnie w znany sposób w ich addycyjne sole z kwasami.

Praktyczne przeprowadzenie sposobu odbywa się następująco: roztwór 4-hydroksypiperydyny i 2'-bromoetylo- p - chlorobenzhydrioloeteru w absolutnym etanolu ogrzewa się w ciągu kilku godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w obecności środka wiążącego chlorowiec, jak na przykład bezwodnego węglanu sodowego. Po zakończeniu reakcji wydziela się z mieszaniny reakcyjnej sole nieorganiczne. Produkt końco-

wy o wzorze 1 wydziela się przez destylację próżniową w wysokiej próżni i oczyszcza i ewentualnie przeprowadza w sole działaniem kwasów nieorganicznych lub organicznych.

Otrzymane zgodnie z wynalazkiem nowe pochodne piperydyny są w temperaturze pokojowej oleiste lub stałe. Są one związkami zasadowymi, które tworzą trwałe krystaliczne sole z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

Otrzymane sposobem według wynalazku, dotychczas nieznanne pochodne piperydyny, ze względu na swe właściwości farmakodynamiczne, nadają się w wysokim stopniu jako leki. Przy mniejszej toksyczności od znanych tego rodzaju leków odznaczają się one godnym uwagi działaniem hamującym wobec histaminy obok słabszego działania hamującego wobec acetylocholino (działanie atropinopodobne). Ważna jest przy tym długotrwałość efektu działania antyhistaminowego. Dlatego nowe związki mogą

znaleźć zastosowanie w terapii jako środki antyhistaminowe. Jednak służą one również jako półprodukty przy otrzymywaniu leków.

Stosowane jako substancje wyjściowe 2'-chlorowocetylobenzhydroloetery o wzorze 2 otrzymuje się w ten sposób, że dwufenylochlorometan ewentualnie podstawiony w położeniu p-reszty fenylowej przez atom chlorowca, niższy alkil lub niższą grupę alkoksylową ogrzewa się z etylenochlorowocohydryną w obecności bezwodnego węgla sodowego.

W niżej przytoczonych przykładach, które wyjaśniają przeprowadzenie sposobu, nie ograniczając jednak wynalazku, podane są wszystkie warunki temperaturowe w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia i wrzenia nie są korygowane.

Przykład I. 1-(2'-p-chlorobenzhydroloksyetylo)-4-hydroksypiperydyna

Roztwór 4 g 4-hydroksypiperydyny, 13 g 2'-bromoetylo-p-chlorobenzhydroloeteru w 50 ml absolutnego etanolu i 2,5 g bezwodnego węgla sodowego ogrzewa się w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną do wrzenia, przy czym po 4 godzinach dodaje jeszcze ogółem 7,5 g bezwodnego węgla sodowego. Dla dokonienia reakcji ogrzewa się jeszcze 12-14 godzin. Po ochłodzeniu sole nieorganiczne odsąca się i przesącz odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie, odsąca się od nierozpuszczalnych składników i rozpuszczalnik ponownie odparowuje w próżni. Pozostałość destyluje się w próżni, przy czym pod ciśnieniem 0,02 mm Hg i w temperaturze łaźni 190 — 210° przechodzi 1-(2'-p-chlorobenzhydroloksyetylo)-4-hydroksypiperydyna w postaci jasno żółto — zabarwionego, lepkiego oleju, który po ochłodzeniu krzepnie na żywicowatą masę.

W celu otrzymania obojętnego naftaleno-1,5 — dwusulfonianu do roztworu 8,12 g 1-(2'-p-chlorobenzhydroloksyetylo) - 4-hydroksypiperydyny w 20 ml etanolu dodaje się 4,62 g 76,3 procentowego kwasu naftaleno-1,5-dwusulfonowego. Po dodaniu eteru wykrystalizowuje obojętny naftaleno-1,5 — dwusulfonian. Po przekrystalizowaniu z metanolu sól topnieje w temperaturze 189 — 190°.

Chlorowodorek: do rozpuszczonej w metanolu 1-(2'-p-chlorobenzhydroloksyetylo)-4-hydroksypiperydyny dodaje się obliczoną ilość kwasu solnego, roztwór odparowuje w próżni, gębza-

stą pozostałość rozpuszcza w acetonie zawierającym 2% wody i do roztworu dodaje wilgotnego eteru. Chlorowodorek 1-(2'-p-chlorobenzhydroloksyetylo)-4-hydroksypiperydyny krystalizuje z jednym molem wody krystalizacyjnej i topnieje po spieczeniu i po ogrzewaniu do temperatury 90 — 98° z wydzielaniem wody.

Bromowodorek: bromowodorek 1-(2' - chlorobenzhydroloksyetylo) — 4-hydroksypiperydyny krystalizuje z wody lub mieszaniny acetonu i wilgotnego eteru z jednym molem wody krystalizacyjnej i topnieje po spieczeniu i po ogrzewaniu do temperatury 90 — 98° z wydzielaniem wody.

Odpowiedni do zastosowania jako materiał wyjściowy 2'-bromoetylo - p - chlorobenzhydroloeter otrzymuje się następująco: 11,85 g p-chlorodwufenyloometanu, 8,98 g etylenobromohydryny i 5,12 g bezwodnego węgla sodowego ogrzewa się mieszając w ciągu 8 godzin w temperaturze 120°. Po dodaniu 50 ml benzenu odparowuje się roztwór benzenowy w próżni i destyluje pozostałość. Temperatura wrzenia 152 — 153°/0,05 mm Hg.

Przykład II. 1-(2'-benzhydroloksyetylo)-4-hydroksypiperydyna

Roztwór 5 g 4-hydroksypiperydyny, 15 g 2'-bromoetylobenzhydroloeteru w 50 ml absolutnego etanolu i 5,5 g bezwodnego węgla sodowego ogrzewa się w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną do wrzenia. Następnie dodaje się dalsze 5,5 g bezwodnego węgla sodowego i ogrzewa dla ukończenia reakcji jeszcze 15 godzin. Po ochłodzeniu odsąca się sole nieorganiczne i przesącz odparowuje w próżni. Pozostałość roztwarza się w benzenie, odsąca nierozpuszczone części składowe i rozpuszczalnik odparowuje w próżni. Pozostałość destyluje się na kolumnie z wypełnieniem kulkowym, przy czym 1-(2'-benzhydroloksyetylo)-4-hydroksypiperydyna przechodzi pod ciśnieniem 0,02 mm Hg w temperaturze 260 — 310° w postaci lepkiego oleju. Chlorowodorek krystalizuje z wody z jednym molem wody krystalizacyjnej. Temperatura topnienia 110 — 112° (rozkład).

Analogicznie jak opisano wyżej otrzymuje się z 4-hydroksypiperydyny i 2'-bromoetylobenzhydroloeteru, o wzorze 2 następujące związki:

Substancja	Temperatura wrzenia mm Hg	Substancja wyjściowa — wzór 2
1-(2' -p-bromobenzhydryloksyetylo)-4-hydroksypiperydyna obojętny naftaleno-1,5-dwusulfonian Temperatura topnienia 160-164° (rozkład/etanol/eter)	180-200° 0,01	2' -bromoetylo-p-bromobenzhydrioeter Temperatura wrzenia 155-156° 0,02 mm Hg
1-(2' -p-fluorobenzhydriooksyetylo)-4-hydroksypiperydyna obojętny naftaleno-1,5-dwusulfonian Temperatura topnienia 149-151° (rozkład) etanol	180-190° 0,01	2' -bromoetylo-p-fluorobenzhydrioeter; Temperatura wrzenia 144°/0,01 mm Hg; $n_D^{22} = 1,5635$
1-(2' -p-metylobenzhydriooksyetylo)-4-hydroksypiperydyna	190-210° 0,01	2' -bromoetylo-p-metylobenzhydrioeter; Temperatura wrzenia 148° 0,02 mm Hg
1-(2' -p-metoksybenzhidriooksyetylo)-4-hydroksypiperydyna	190-210° 0,02	2' -bromoetylo-p-metoksybenzhidrioeter; Temperatura topnienia 65-66° z heksanu

Używane jako substancje wyjściowe 2'-bromoetylobenzhydrioetery o wzorze 2 otrzymuje się przez ogrzewanie dwufenylochlorometanu, podstawionego w położeniu p — reszty fenylowej z etylenobromohydryną w obecności bezwodnego węgla sodowego.

Zastrzeżenia patentowe

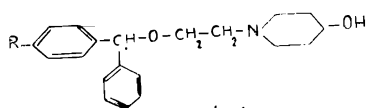
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub jednowartościowy podstawnik, jak na przykład atom chlorowca, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksyłową, znamienny tym, że 4-hydroksypiperydynę poddaje się reakcji z eterami 2'-chlorowcoetyłodwufenylowymi o ogólnym wzorze 2, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, zaś Hal oznacza chlor lub brom, i otrzymane związki ewentualnie przeprowa-

dza w odpowiednie sole addycyjne z kwasami.

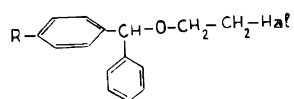
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 4-hydroksypiperydynę poddaje się reakcji z eterami 2'-bromoetylobenzhydriowymi o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru, atom bromu lub fluoru, grupę metylową lub metoksyłową, zaś Hal oznacza brom.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 4-hydroksypiperydynę poddaje się reakcji z eterem 2'-bromoetylo-p-chlorobenzhydriowym o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza chlor, zaś Hal oznacza brom.

S a n d o z A. G.

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



Wzór 1



Wzór 2