

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

48207

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 03.III.1962 (P 98 411)

Pierwszeństwo: 06. III.1961 Niemiecka
Republika Federalna

Opublikowano: 30.IV.1964

Kl. 12 p 1/01

MKP C 07 d 29/24

UKD

BIBLIOTEKA

Urzedu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Herbert Merz, Kurt Freter, Karl Zeile

Właściciel patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim nad Renem (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny

1

Wynalazek dotyczy wytwarzania nowych pochodnych piperydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, niższą resztę alkilową albo niższą resztę acylową, R_2 — niższą resztę alkilową zawierającą 1—4 atomy węgla, a R_3 — resztę eterową o wzorze 2, nasyconą albo nienasyconą, o łańcuchu prostym lub pierścieniowym, której atom tlenu połączony jest za pomocą łańcucha o dwóch atomach węgla z azotem piperydyny, przy czym wolne wartościowości (a, b, c, d) mogą być wysycone atomami wodoru, resztami alkilowymi lub aryłowymi, albo mogą stanowić wiązania podwójne, a R' oznacza atom wodoru albo grupę alkilową taką, jak na przykład reszta β -alkoksyalkilowa lub β -alkenylooksyalkilowa albo reszta furylo-(2)-metylowa, 5-alkilofurylo-(2)-metylowa, czterohydrofurylo-(2)-metylowa, piranylo-(2)-metylowa, czterohidropiranylo-(2)-metylowa.

Nowe związki wytwarza się szczególnie korzystnie następującymi metodami:

1) Przez reakcję drugorzędowej pochodnej piperydyny o wzorze 4 z związkami o wzorze 3 według schematu 1, przy czym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie. Powyższą reakcję prowadzi się korzystnie w obecności organicznego rozpuszczalnika i słabej zasady, takiej jak np. dwuwęglan sodu, zwłaszcza w temperaturach od 50—150°C. Składniki reakcyjne stosuje się w ilościach odpo-

2

wiadających stosunkowi molowemu 1:1, korzystnie jest jednak stosować składniki o wzorze 3 w nadmiarze.

Stosowane jako substancje wyjściowe drugorzędowe pochodne piperydyny o ogólnym wzorze 4 są częściowo również nowe i mogą być otrzymywane znanymi metodami, opisanymi w opisie patentowym nr 48 206 (P 98 412).

Do wytwarzania związków, w których R_3 oznacza nienasyconą resztę eterową o pierścieniu zamkniętym, taką jak reszta 5-alkilofurylo-(2)-metylowa albo reszta 5-alkilopiranylo-(2)-metylowa stosuje się reakcję drugorzędowej pochodnej piperydyny o wzorze 4 z formaldehydem i związkiem CH-kwasowym o wzorze 5, w którym R' oznacza grupę alkilową. Reakcja ta przebiega według schematu 2. Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności kwasu octowego lodowatego i roztworu wodnego formaldehydu w temperaturach 10—150°C. Substraty reakcyjne wprowadza się w stosunku molowym 1:1, korzystnie jest jednak stosować formaldehyd i związek CH-kwasowy w nadmiarze.

3) Przez reakcję odpowiednio podstawionych ω , ω -dwuchlorowcopentanów o wzorze 6 z odpowiednio podstawionymi pochodnymi aminoalkilowymi o wzorze 7 według schematu 3, przy czym reszty R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności orga-

nicznego rozpuszczalnika oraz zasadowego środka kondensującego jak np. węglan sodu albo dwumetyloanilina, najkorzystniej w temperaturach 50—150°C.

O ile reszta R_1 oznacza resztę alkilową albo acylową, można ją również wprowadzić później za pomocą alkilowania lub acylowania do związków o wzorze 1, w którym $R_1 = H$.

Otrzymane według wynalazku trzeciorzędowe chlorowcowodorki piperydyny można ewentualnie znanym sposobem przeprowadzić w kwasowe związki addycyjne z innymi nietoksycznymi anionami, takimi jak siarczany, metanosulfoniany, winiany itp.

Nowe pochodne piperydyny są cennymi środkami leczniczymi. Oznaczają się silnym centralnym działaniem i stanowią środki znieczulające, które działają 5—15 razy silniej niż morfina przy znacznie mniejszej toksyczności. Również pozostałe nieprzyjemne skutki uboczne, jakie powoduje morfina, występują przy stosowaniu substancji otrzymanych sposobem według wynalazku znacznie słabiej niż przy morfinie. Przy doświadczeniach ze zwierzętami nie wywołują one np. skurczy zwieracza u szczurów. Ponadto nowe związki wykazują właściwości przeciwkaszlowe przewyższające również pod tym względem morfinę.

Niżej podane przykłady służą do objaśnienia wynalazku:

Przykład I. 1-furfurylo-4-(3'-hydroksyfenylo)-4-propionylopiperydyna.

23,0 g (0,10 mola) 4-(3'-hydroksyfenylo)-4-propionylopiperydyny zadaje się mieszając 12,6 g (0,15 mola) dwuwęglanu sodowego oraz 13 g (0,11 mola) chlorku furfurylu i ogrzewa w mieszaninie składającej się z 100 ml dwumetyloformamidu i 250 ml absolutnego czterohydrofuranu w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie usuwa się mieszaninę rozpuszczalników w próżni, pozostałość przemywa w lejku rozdzielczym chloroformem (około 500 ml) i przez trzykrotne przemycie porcjami po 300 ml wody usuwa sole nieorganiczne. Roztwór chloroformowy suszy się nad siarczanem sodowym i usuwa rozpuszczalnik. Pozostała 1-furfurylo-4-(3'-hydroksyfenylo)-4-propionylopiperydyna wykazuje po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i cykloheksanu temperaturę topnienia 116°C.

Chlorowoderek: Pozostałość po chloroformie rozpuszcza się w około 300 ml etanolu, roztwór traktuje węglem i sączy. Następnie zadaje się roztwór alkoholowym roztworem kwasu solnego aż do wyraźnej kwaśnej reakcji (pH około 2) i dodaje absolutny eter aż do zmętnienia. Przez rozcieranie i pozostawienie w lodówce krystalizuje chlorowoderek, który sączy się na lejku próżniowym, suszy i przekrystalizowuje z mieszaniny alkoholu i eteru. Otrzymuje się 27 g chlorowodorku 1-furfurylo-4-(3'-hydroksyfenylo)-4-propionylopiperydyny (77% wydajności teoretycznej), topniejącego w temperaturze 192°C.

Tym samym sposobem można wytwarzać następujące związki:

Z 0,01 mola 4-(3'-hydroksyfenylo)-4-propionylopiperydyny można otrzymać stosując 1,26 g (0,015

mola) dwuwęglanu sodowego i 1,82 g (0,011 mola) bromku czterohydrofurfurylu przez 72-godzinne ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną z 25 ml etanolu i przekrystalizowanie z mieszaniny alkoholu i eteru, 1,95 g chlorowodorku 1-czterohydrofurfurylo-4-(3'-hydroksyfenylo)-4-propionylopiperydyny (55% wydajności teoretycznej), o temperaturze topnienia 144—146°C.

Z 0,01 mola 4-(3'-hydroksyfenylo)-4-propionylopiperydyny otrzymuje się stosując 1,26 g (0,015 mola) dwuwęglanu sodowego oraz 1,84 g (0,011 mola) bromku 2-propoksyetylowego po 48-godzinnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną w 25 ml etanolu i przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu i eteru, 1,7 g chlorowodorku 1-(2"-propoksyetylo)-4-(3'-hydroksyfenylo)-4-propionylopiperydyny (49,5% wydajności teoretycznej), wykazującego temperaturę topnienia 122°C.

Z 0,01 mola 4-(3'-hydroksyfenylo)-4-propionylopiperydyny otrzymuje się, stosując 1,26 g (0,015 mola) dwuwęglanu sodowego i 1,68 g (0,011 mola) bromku etoksyetylu po 24-godzinnym ogrzewaniu w 25 ml etanolu pod chłodnicą zwrotną i przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu i eteru, 1,5 g chlorowodorku 1-(2"-etoksyetylo)-4-(3'-hydroksyfenylo)-4-propionylopiperydyny (44% wydajności teoretycznej), wykazującego temperaturę topnienia 128°C.

Z 0,01 mola 4-(3'-hydroksyfenylo)-4-propionylopiperydyny otrzymuje się, stosując 1,26 g (0,015 mola) dwuwęglanu sodowego oraz 1,84 g (0,01 mola) 1-bromo-2-etoksypropanu po 48 godzinnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną w 25 ml etanolu i przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu i eteru, 2,4 g chlorowodorku 1-(2"-etoksypropylo)-4-(3'-hydroksyfenylo)-4-propionylopiperydyny (69% wydajności teoretycznej) wykazującego temperaturę topnienia 157—159°C.

Z 2,19 g (0,01 mola) 4-(3'-hydroksyfenylo)-4-acetylopiperydyny (temperatura topnienia 213°C) otrzymuje się, stosując 1,26 g (0,015 mola) dwuwęglanu sodowego i 1,3 g (0,011 mola) chlorku furfurylu i ogrzewając jedną godzinę pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie rozpuszczalników, złożonej z 10 ml dwumetyloformamidu i 25 ml czterohydrofuranu i przekrystalizowanie z mieszaniny alkoholu i eteru, 2,2 g chlorowodorku 1-furfurylo-4-(3'-hydroksyfenylo)-4-acetylopiperydyny (65,5% wydajności teoretycznej), wykazującego temperaturę topnienia 194°C.

Z 2,47 g (0,01 mola) 4-(3'-hydroksyfenylo)-4-butyrylopiperydyny (temperatura topnienia 178°C) otrzymuje się przy zastosowaniu 1,26 g (0,015 mola) dwuwęglanu sodowego oraz 1,3 g (0,011 mola) chlorku furfurylu przez jednogodzinne ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie rozpuszczalników złożonej z 10 ml dwumetyloformamidu i 25 ml tetrahydrofuranu i przekrystalizowanie z mieszaniny alkoholu i eteru, 2,4 g chlorowodorku 1-furfurylo-4-(3'-hydroksyfenylo)-4-butyrylopiperydyny (66% wydajności teoretycznej), wykazującego temperaturę topnienia 213°C.

Przykład II. Chlorowoderek 1-(5'-metylofurfurylo)-4-(3'-hydroksyfenylo)-4-propionylopiperydyny.

2,33 g (0,01 mola) 4-(3'-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperidyny rozpuszcza się w 4 ml kwasu octowego lodowatego i chłodząc zadaje 1,5 ml 30%-owego roztworu formaldehydu (0,015 mola CH_2O). Następnie dodaje się wstrzymując 0,9 g (0,011 mola) 2-metylofuranu i pozostawia w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej; ogrzewa mieszaninę reakcyjną 4 godziny na wrzącej łaźni wodnej, po czym zagrzewa w próżni do konsystencji syropu. Następnie rozpuszcza się syrop w 40 ml wody i 5 ml 2 n kwasu solnego, roztwór wytrząsa z eterem, alkalizuje za pomocą 20 ml 2n amoniaku i czterokrotnie ekstrahuje porcjami po 25 ml chloroformu. Połączone wyciągi chloroformowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w alkoholu, traktuje węglem, sączy i zadaje alkoholowym roztworem kwasu solnego. Następnie dodaje się absolutny eter do zmętnienia. Po pewnym czasie wydziela się krystaliczny chlorowodorek, który przekrystalizowuje się z mieszaniny alkoholu i eteru. Otrzymuje się 1,5 g chlorowodoru 1-(5'-metylofurfurylo)-4-(3'-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperidyny (41% wydajności teoretycznej), topniejącego w temperaturze 164°C.

Przykład III. Chlorowodorek 1-furfurylo-4-(3'-metoksyfenylo)-4-propionylpiperidyny 3,13 g (0,01 mola) 1-furfurylo-4-(3'-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperidyny rozpuszcza się w 25 ml suchego eteru z dodatkiem 15 ml suchego czterohydrofuranu. Roztwór zadaje się eterowym roztworem dwuazometanu (0,0125 mola dwuazometanu) i bez dostępu wilgoci przechowuje 3 dni w temperaturze pokojowej. Następnie zadaje się mieszaninę reakcyjną 50 ml 2n kwasu solnego i po wstrząsaniu w lejku rozdzielczym oddziela. Fazę wodną wytrząsa się jeszcze dwukrotnie eterem, po czym alkalizuje się ją za pomocą wodorotlenku sodowego, wytrząsa trzy razy porcjami 25 ml chloroformu i połączone wyciągi chloroformowe przemywa wodą, suszy i usuwa rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w etanolu, traktuje węglem i sączy. Roztwór zadaje się alkoholowym roztworem kwasu solnego aż do wyraźnej kwaśnej reakcji (pH około 2) i dodaje absolutny eter do zmętnienia. Następnie całość rozciera się i pozostawia do wykrystalizowania chlorowodoru, który odsąca się na lejku próżniowym i przekrystalizowuje z mieszaniny alkoholu i eteru. Otrzymuje się 1,5 g chlorowodoru 1-furfurylo-4-(3'-metoksyfenylo)-4-propionylpiperidyny (40% wydajności teoretycznej), topniejącego w temperaturze 146°C.

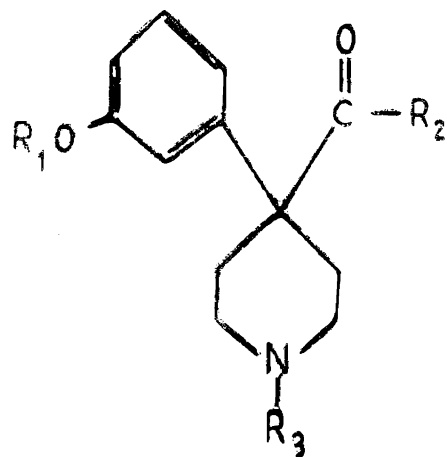
Przykład IV. Chlorowodorek 1-furfurylo-4-(3'-acetoksyfenylo)-4-propionylpiperidyny.

3,13 g (0,01 mola) 1-furfurylo-4-(3'-hydroksyfenylo)-4-propionylpiperidyny rozpuszcza się w 30 ml suchej pirydyny i zadaje 1,1 kg (0,011 mola) bezwodnika octowego. Po 3-dniowym przechowywaniu w temperaturze pokojowej usuwa się pirydynę w próżni, pozostałość splukuje chloroformem do

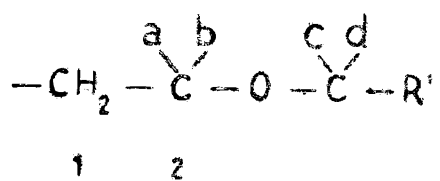
lejka rozdzielczego i roztwór chloroformowy wytrząsa dwa razy lodowatą zimną wodorotlenkiem sodowym (w obecności kawałków lodu). Następnie przemywa się lodowatą wodą, suszy nad siarczanem sodowym i usuwa chloroform w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w etanolu, zakwasza alkoholowym roztworem kwasu solnego i zadaje eterem aż do zmętnienia. Po roztarciu i pozostawieniu w lodówce wydzielają się kryształy chlorowodoru, który przekrystalizowuje się z mieszaniny alkoholu i eteru. Otrzymuje się 2,6 g chlorowodoru 1-furfurylo-4-(3'-acetoksyfenylo)-4-propionylpiperidyny (65% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 131°C.

Zastrzeżenia patentowe

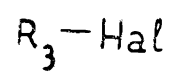
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperidyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, niższą resztę alkilową albo acylową, R_2 — niższą resztę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, a R_3 — nasyconą albo nienasyconą resztę eterową o wzorze 2, o łańcuchu prostym, rozgałęzionym albo o budowie zamkniętego pierścienia, której atom tlenu połączony jest za pomocą łańcucha o dwóch atomach węgla z atomem azotu piperidyny, przy czym wolne wartościowości a , b , c , d mogą być wysyczone atomami wodoru, resztami alkilowymi albo alkilenowymi albo stanowić mogą wiązania podwójne, a R' oznacza atom wodoru albo grupę alkilową, znamienne tym, że drugorzędową pochodną piperidyny o wzorze 4 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3 i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1 znamienne tym, że w przypadku wytwarzania związków, w których R_3 oznacza nienasyconą resztę eterową o łańcuchu zamkniętym, drugorzędową pochodną piperidynową o wzorze 4 poddaje się w obecności formaldehydu reakcji z CH -kwasowym związkiem o wzorze 5, w którym R' ma wyżej podane znaczenie.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienne tym, że odpowiednio podstawiony ω , ω -dichlorowcopentan o wzorze 6 poddaje się reakcji z odpowiednio podstawioną pochodną aminoalkilową o wzorze 7, przy czym reszty R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamienne tym, że reakcję prowadzi się w temperaturach 10—150°C.
5. Sposób według zastrz. 1, 3 i 4, znamienne tym, że reakcję prowadzi się ewentualnie w obecności organicznego rozpuszczalnika oraz substancji zasadowej.
6. Sposób według zastrz. 2 i 4, znamienne tym, że proces prowadzi się w obecności kwasu octowego lodowatego i wody.



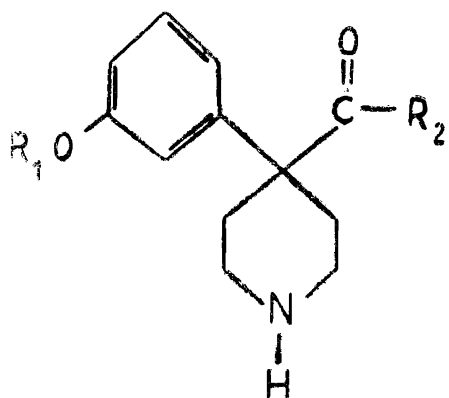
Wzór 1



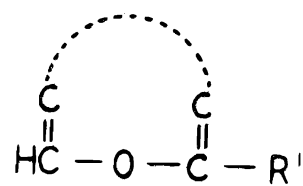
Wzór 2



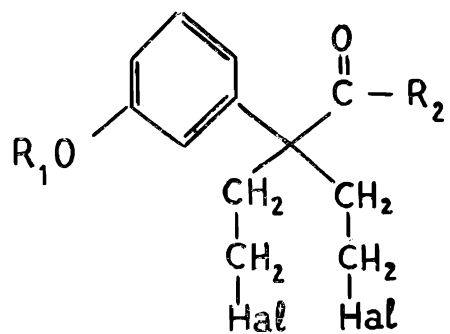
Wzór 3



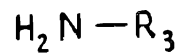
Wzór 4



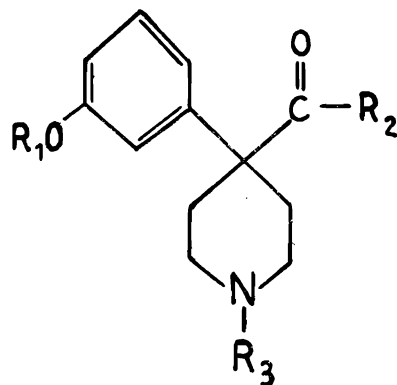
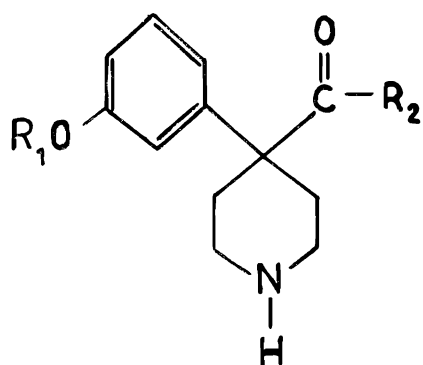
Wzór 5



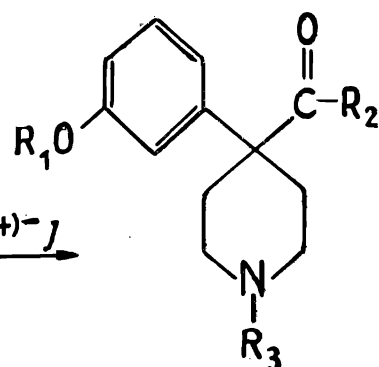
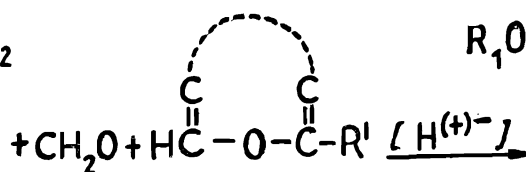
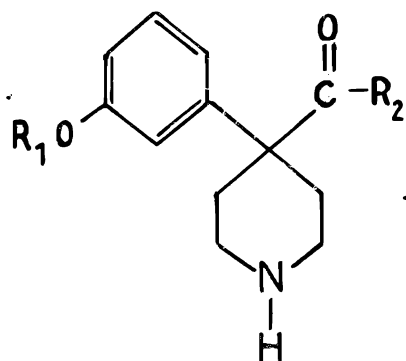
Wzór 6



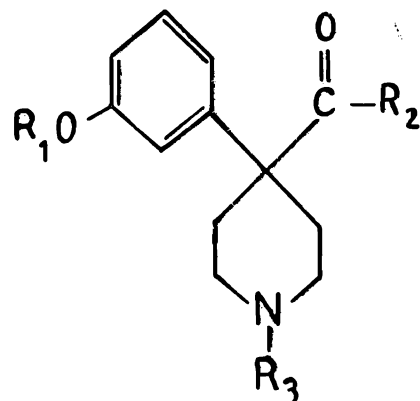
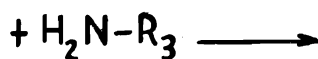
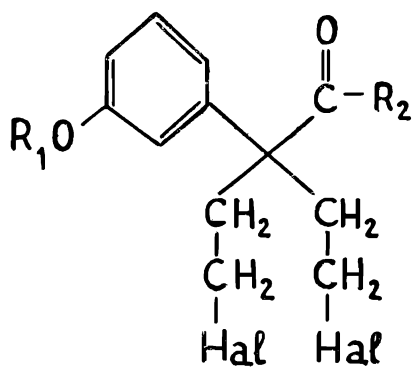
Wzór 7



Schemat 1



Schemat 2



Schemat 3