



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 1/01

Zgłoszono: 14.I.1966 (P 112 467)

Pierwszeństwo: 15.I.1965 Szwajcaria

MKP C 07 d 29/16

Opublikowano: 25.X.1968

UKD

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny odpowiadających wzorowi ogólnemu 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową o najwyżej 4 atomach węgla, R_2 oznacza grupę alkilową o najwyżej 4 atomach węgla lub grupę fenyłową, R_3 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkanoilową o najwyżej 3 atomach węgla i ich soli z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi. Związki te posiadają cenne właściwości farmakologiczne. Wykazują one zwłaszcza doskonałe działanie wyksztuśne przy podawaniu doustnym jak też pozajelitowym. Poza tym posiadają one łagodne działanie znieczulające. W przeciwieństwie do znanych środków znieczulających nie posiadają właściwości przywspółczulnych (para sympatykolytycznych) lecz działają raczej para sympatykomimetycznie.

Związki te są jednocześnie stosunkowo mało toksyczne i dlatego można je stosować do uśmierzania i usuwania bodźców kaszlu jak też bóli rozmaitego pochodzenia.

W związkach o wzorze ogólnym 1, R_1 oznacza jako grupę alkilową grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową, izobutyłową lub II-rzęd. butylową, R_2 jest na przykład grupą metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową, izobutyłową, II-rzęd. butylową, III-rzęd. butylową lub grupą fenyłową, a R_3 jako niższa grupa alkanoilowa jest korzystnie grupą

2

acetylową lub propionylową, lub oznacza atom wodoru.

Sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się na drodze redukcji związków o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól kwasu organicznego lub nieorganicznego.

Redukcję można przeprowadzać za pomocą wodoru katalitycznie aktywnego, dobierając przy tym różne warunki reakcji i katalizatory. Ogólnie biorąc uwodornianie może być prowadzone w obecności metali szlachetnych jako katalizatorów na przykład takich jak pallad na węglu, węglanów lub siarczanów metali szlachetnych lub platyny na węglu jako nośniku, lub też stopów jako katalizatorów, jak nikiel Raney'a w zwykłych rozpuszczalnikach aż do zaprzestania przyjmowania wodoru. Redukcję można również prowadzić przy użyciu kompleksowego wodorku. Przykładowo stosuje się wodorek litowoglinowy w eterowym rozpuszczalniku jak eter dwuetylowy lub czterowodorofuran, albo borowodorek sodowy w wodnym lub alkanolowym rozpuszczalniku.

Związki o ogólnym wzorze 2, w którym R_3 oznacza wodór, wytwarza się według opisu patentowego nr 51 827, poddając reakcji 4-piperydon o ogólnym wzorze 3 z ketonem o wzorze R_2 -CO-CH₃ przy czym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane zna-

czenie, w obecności zasadowych lub kwaśnych substancji w fazie jednorodnej lub heterogenicznej.

Grupę acetylową lub propionylową jako acylo-
wą resztę oznaczoną we wzorach symbolem R_3
wprowadza się na drodze reakcji związku o ogól-
nym wzorze 2, w którym R_3 oznacza atom wodoru,
z odpowiednim bezwodnikiem kwasowym w tem-
peraturze pokojowej lub nieznacznie podwyższo-
nej.

Korzystnym zakresem temperatury przy wytwa-
żaniu substancji wyjściowych o ogólnym wzorze
2, jest zakres pomiędzy 20—60°C. W wyższych
temperaturach reakcja może przebiegać z odszcze-
pieniem wody z wytworzonego związku.

Związki o wzorze 1 przeprowadza się w sole
z kwasem chlorowodorowym, bromowodorowym,
siarkowym, fosforowym, metanosulfonowym, etano-
sulfonowym, β -hydroksyetasulfonowym, octo-
wym, kwasem mlekowym, szczawiowym, burszty-
nowym, fumarowym, maleinowym, jabłkowym,
winowym, cytrynowym, benzoesowym, salicylo-
wym, fenylloctowym, migdałowym.

Następujące przykłady bliżej wyjaśniają sposób
według wynalazku, nie ograniczając jednak jego
zakresu. Temperatury są podane w stopniach Cel-
sjusza.

Przykład I. Ogrzewano do wrzenia roztwór
1,1 g wodoru litowoglinowego w 15 ml absolut-
nego eteru pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 mi-
nut. Następnie całość ochłodzono i w temperatu-
rze 10° wkrapiano powoli 5 g 1-(1'-metylo-4'-hy-
droksy-4'-piperydylo)-2-propanonu w 15 ml abso-
lutnego eteru podczas chłodzenia i mieszania. Na-
stępnie mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu
2 godzin w temperaturze pokojowej a potem w
temperaturze 10°C z 70%-wym metanolem i do
tego dodano nieco wody i odsączono. Osad zmie-
szano z eterem i odsączono. Osad przemyto eterem
a przesącz odparowano. Pozostałość rozprowadzo-
no w eterze, roztwór eterowy wysuszono i odpa-
rowano a pozostałość przekrystalizowano z eteru.
Otrzymany 1-metylo-4-(2'-hydroksy-propylo)-4-pi-
perydynol wykazywał temperaturę topnienia 76—
77°C, a cytrynian — 92°C.

W analogiczny sposób otrzymano 1-metylo-4-(2'-
hydroksypentylo)-4-piperydynol, temperatura top-
nienia cytrynianu wynosiła 145—146°C.

Przykład II. 8,66 g cytrynianu 1-(1'-metylo-
-4'-propionoksy-4'-piperydylo)-2-butanonu zmie-
szano z 20 ml nasyczonego, wodnego roztworu wę-

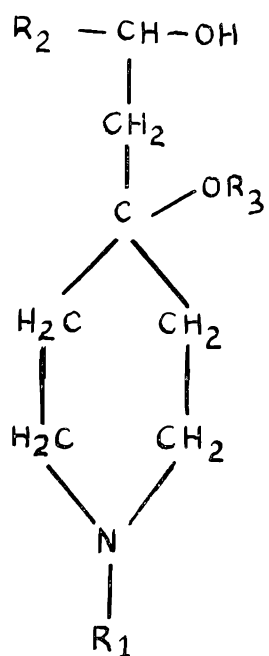
glanu sodowego i czterokrotnie ekstrahowano
chloroformem po 30 ml.

Roztwór chloroformowy wysuszono i odparowa-
no w temperaturze 20°C. Wolną zasadę (4,81 g)
rozpuszczono w 35 ml metanolu, roztwór ochłod-
zono do temperatury 0°C i podczas chłodzenia
lodem i mieszania zmieszano porcjując z 835 g
borowodoru sodowego w ciągu 20 minut. Nastę-
pnie mieszaninę reakcyjną dalej mieszano przez 10
minut w temperaturze pokojowej, zmieszano z
20 g lodowatej wody i sześciokrotnie ekstrahowa-
no chloroformem po 30 ml. Ekstrakty chlorofor-
mowe wysuszono i odparowano pod próżnią w
temperaturze 20°C. Pozostałość rozpuszczono w
małej ilości metanolu i zmieszano z acetonowym
roztworem kwasu cytrynowego a wytrącony cy-
trynian 1-metylo-4-(2'-hydroksy-butylo)-4-pipery-
dylopropionianu [cytrynian α -etylo-1-metylo-4-
-propionoksy-4-piperydynoetanolu] przekrystalizo-
wano z mieszaniny etanol/metanol, temperatura
topnienia 148—150°C.

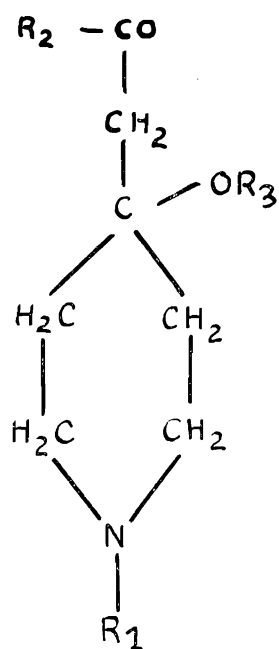
Przykład III. 4,33 g cytrynianu 1-(1'-metylo-
-4'-propionoksy-4'-piperydylo)-2-butanonu rozpusz-
czono w 30 ml metanolu i 10 ml wody i w aparacie
z mieszadłem w ciągu 5 minut zmieszano z
roztworem 2,28 g borowodoru sodowego w 25 ml
wody i 2,5 ml 2n ługu sodowego. Temperatura
wzrosła do 60°C. Następnie jeszcze mieszano w
ciągu 30 minut, odparowano w wywarce wirów-
kowej, zalkalizowano małą ilością ługu sodowego,
ekstrahowano chloroformem, wysuszono i odpa-
rowano. Z surowego produktu otrzymano w do-
godny sposób cytrynian 1-metylo-4-(2'-hydroksy-
-butylo)-4-piperydylo-propionianu [α -etylo-1-me-
tylo-4-propionoksy-4-piperydynoetanolu] i przekry-
stalizowano z mieszaniny aceton/metanol, tempe-
ratura topnienia 148—150°C.

Zastrzeżenie patentowe

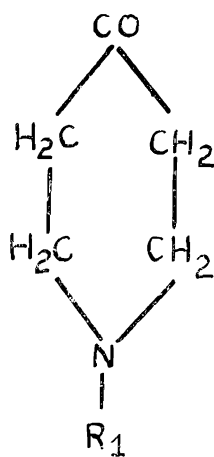
Sposób wytwarzania nowych pochodnych pipe-
rydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza
grupę alkilową o najwyżej 4 atomach węgla, R_2
oznacza grupę alkilową o najwyżej 4 atomach
węgla lub grupę fenylową, a R_3 oznacza wodór
lub grupę alkanoilową o najwyżej 3 atomach wę-
gla **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze
2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane zna-
czenie, redukuje się, a otrzymany produkt ewen-
tualnie przeprowadza się w sól z kwasem orga-
nicznym lub nieorganicznym.



wzor 1



wzor 2



wzor 3.