

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

195701
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 04 02 76

(21) (PV 724-76)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 02 06 75
(438.120) Španělsko

(40) Zveřejněno 29 12 78

(45) Vydáno 15 05 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 211/58
C 07 C 103/75

(72)

Autor vynálezu

MORAGUES MAURI JACINTO dr., SPICKETT ROBERT GEOFFREY
WILLIAM dr. a VEGA NOVEROLA ARMANDO dr., BARCELONA
(Španělsko)

(73)

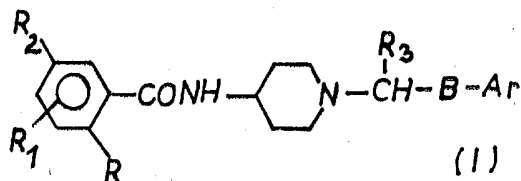
Majitel patentu

ANPHAR, S.A., MADRID (Španělsko)

(54) Způsob výroby N-benzoylových derivátů 1-fenylalkyl-4-aminopiperidinu

1

Vynález se týká způsobu výroby N-benzoylových derivátů 1-fenylalkyl-4-aminopiperidinu obecného vzorce I



kde

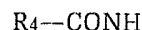
R znamená alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenoxy skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, každý ze symbolů R₁ a R₂, které jsou shodné nebo různé, znamená atom vodíku, halogenu, sulfonamid skupinu, aminoskupinu, mono- nebo di-alkyl aminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, ftalylovou skupinu, alkylsulfonamid skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo acylaminoskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, přičemž zbytek R₁ je vázán v poloze 3 nebo 4 aromatického kruhu,

R₃ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

2

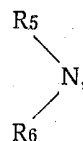
Ar znamená fenylovou, benzoylovou nebo thenylovou skupinu, a

B znamená alkylovou nebo alkenylovou skupinu s 0 až 6 atomy uhlíku, přičemž acylaminoskupina ve významu symbolů R₁ nebo R₂ nebo obou těchto symbolů je znázorněna vzorcem



kde

R₄ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou 1 až 3 atomy chloru, bromu nebo fluoru, nebo aminoskupinu nebo substituovanou aminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu obecného vzorce



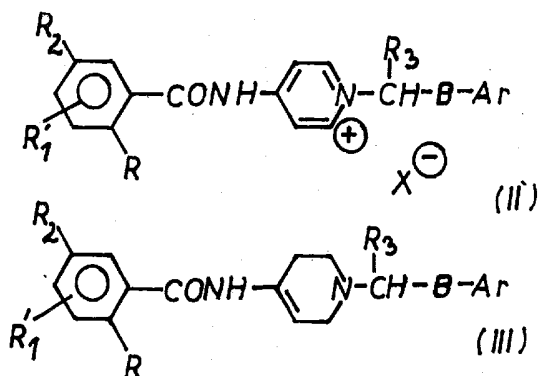
kde

každý ze symbolů R₅ a R₆ znamená atom vo-

díku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo oba společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, tvoří pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný kruh, obsahující popřípadě další atom dusíku, přičemž fenylová nebo benzoylová skupina ve významu symbolů R_3 nebo Ar je popřípadě substituována 1 až 3 zbytky, které jsou shodné nebo různé a znamenají atom vodíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každém alkylovém skupinu, mono- nebo di-alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, halogen jako fluor, chlor nebo brom, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v rovném nebo rozvětveném řetězci nebo sulfonamidoskupinu.

Symboly R_1 a R_2 mohou dále představovat vodík, halogen jako fluor, chlor nebo brom, sulfonamidoskupinu, aminoskupinu, monoalkyl- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkylsulfonylovou skupinu jako například methylsulfonylovou, ethylsulfonylovou nebo propylsulfonylovou skupinu, dále alkylsulfonamidoskupinu jako například methylsulfonamido-, ethylsulfonamido-, propylsulfonamido- nebo butylsulfonamidoskupinu, ureidovou nebo N-alkylureidovou skupinu jako například N-methylureidovou nebo N-ethylureidovou skupinu, acylaminoskupinu jako například acetamidoskupinu, přičemž acylaminoskupina je popřípadě substituována 1 až 3 atomy halogenu jako je například chloracetamido- nebo trifluoracetamidoskupina, nebo mono- nebo disubstituovanou aminoskupinou, jako je dimethylamino- nebo 1-piperidylacetamidoskupina.

Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I spočívá podle vynálezu v katalytické hydrogenaci solí pyridinu obecného vzorce II nebo tetrahydropyridinu obecného vzorce III



kde

R , R_2 , R_3 , B a Ar mají výše uvedený význam,

X znamená halogen a

R_1 znamená atom vodíku, halogenu, sulfonamidovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, monoalkyl- nebo dialkyl-aminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, ftalylovou skupinu, alkylsulfonamidoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo acylaminoskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, přičemž zbytek R_1 je vázán v poloze 3 nebo 4 aromatického kruhu.

Hydrogenace se provádí v přítomnosti katalyzátoru, jako je kysličník platiny nebo Raneyův nikl za tlaku vodíku v rozmezí 0,3 až 7,1 MPa při teplotě v rozmezí 20 až 90 °C za použití kyseliny octové, vody, ethanolu, methanolu nebo jejich směsí jako rozpouštědla. Po skončení hydrogenace se katalyzátor oddělí filtrací a produkt se izoluje odstraněním rozpouštědla a překrystalováním.

Vynález rovněž popisuje výrobu solí sloučenin obecného vzorce I s biologicky a farmakologicky vhodnými anorganickými nebo organickými kyselinami, jichž neomezujičími příklady jsou sírany, soli halogenvodíkových kyselin, fosforečnany, alkansulfonáty s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, arylsulfonáty, soli alifatických jedno-, dvou- a trojmocných kyselin s 1 až 20 atomy uhlíku, které mohou obsahovat nejméně jednu dvojnou vazbu, arylový kruh nebo jiné funkční skupiny, jako například hydroxylovou skupinu, aminoskupinu nebo ketoskupinu, dále soli aromatických kyselin, v nichž aromatické jádro je popřípadě substituováno skupinami jako jsou hydroxyskupiny, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupiny, mono- nebo di-alkylaminosulfonamidoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku.

Vynález rovněž popisuje prostředky, zahrnující aktivní sloučeniny s farmaceuticky vhodnými složkami pro orální a parenterální aplikaci. Farmaceuticky vhodná ředidla nebo nosiče, která se přidávají k aktivní sloučenině nebo sloučeninám nebo solím těchto sloučenin k vytvoření prostředku podle vynálezu, jsou známy; použité přísady závisí mimo jiné na způsobu aplikace prostředku. Prostředky podle vynálezu mohou být upraveny pro orální, vnější, perkutánní nebo parenterální aplikaci, avšak výhodný způsob aplikace je orální. V tom případě mohou mít orální prostředky podobu tablet, tobolek, pilulek nebo šumivých granulí nebo mohou být kapalně, jako jsou elixíry, sirupy nebo suspenze. Všechny tyto prostředky obsahují nejméně jednu sloučeninu, vyrobenou způsobem podle vynálezu. Prostředky se mohou vyrábět známými farmaceutickými postupy.

Sloučeniny získané způsobem podle vynálezu, mají antidopaminergické vlastnosti a ruší účinky apomorfínu u zvířat, mají lokální anestetickou účinnost a schopnost vyvolat katatonii u krys a myši.

Kromě toho podporují u zvířat a lidí vy-

prazdňování žaludku. Například N-[4'-(1'-benzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid a jeho soli podporují u lidí a zvířat vyprazdňování žaludku v dávkách od 0,1 mg (100 μ g) do 20 mg. Sloučeniny se mohou používat pro léčení žaludeční nevolnosti a zvracení následkem zažívacích potíží, selhání srdeční činnosti při překrvení plic, pooperačních stavů apod., dále také jiných poruch zažívacího ústrojí, jako je dystepsie, nadýmání, vrhnutí žluči, hiatus hernia, peptický vřed, vasofagitický reflex, gastritida dvanáctníku a choletiaza, dále jako přísada při rentgenování zažívacího traktu nebo jako neuroleptika a utišující prostředky. Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, vyvolávají značně menší poruchy v centrálním nervovém systému než chlorpromazin nebo jiná fenothiazinová antiemetická sloučenina pravděpodobně pro své selektivnější antidopaminergické účinky.

Dále uvedené příklady blíže objasňují způsob výroby sloučenin podle vynálezu.

Příklad 1

3,0 g Raneyova niklu W 7, tj. obsahujícího alkálie, se přidá ke směsi 4,5 g 4-[2'-methoxy-4'-amino-5'-chlorbenzamido]-1-benzylpyridiniumbromidu, 300 ml 90%ního alkoholu a 1,4 ml triethylaminu. Směs se hydrogenuje při teplotě 70 °C za tlaku 5,07 MPa po dobu 15 hodin. Katalyzátor se oddělí filtrací a filtrát se předestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se rozmíchá se zředěným roztokem hydroxidu sodného, několikrát promyje vodou, vysuší a překrystaluje z methanolu, čímž se získá 2,3 g N-[4'-(1'-benzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid u teplotě tání v rozmezí 193 až 195 °C.

Postupem, obdobným postupu popsanému v příkladu 1, se připraví tyto sloučeniny:

hydrochlorid N-[4'-O-1'-methoxybenzyl]-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid

o teplotě tání v rozmezí 226 až 227 °C,

hydrochlorid N-[4'-(1'-p-methoxybenzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid

o teplotě tání v rozmezí 238 až 239 °C,

hydrochlorid N-[4'-(1'-m-chlorbenzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid

o teplotě tání 204 až 206 °C,

hydrochlorid N-[4'-(1'-cinnamyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid

o teplotě tání v rozmezí 257 až 259 °C,

hydrochlorid N-[4'-(1'-piperonyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid

o teplotě tání v rozmezí 264 až 266 °C,

hydrochlorid N-[4'-(1'-/2"-thenyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid

o teplotě tání v rozmezí 231 až 233 °C,

hydrochlorid N-[4'-(1'-p-chlorbenzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid

o teplotě tání v rozmezí 253 až 256 °C,

hydrochlorid N-[4'-(1'-difenylmethyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid

o teplotě tání v rozmezí 153 až 159 °C,

N-[4'-(1'-o-methoxybenzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid

o teplotě tání v rozmezí 163 až 165 °C,

N-[4'-(1'-/3",4",5"-trimethoxybenzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid

o teplotě tání v rozmezí 80 až 82 °C,

hydrochlorid N-[4'-(1'-sek.fenethyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid

o teplotě tání v rozmezí 247 až 250 °C a

hydrochlorid N-[4'-(1'-benzyl)-piperidyl]-2-methoxy-5-methylsulfonylbenzamid

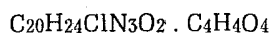
o teplotě tání v rozmezí 206 až 208 °C.

Příklad 2

Směs 3,4 g 1-benzyl-4-(2'-methoxy-4'-aminobenzamid)-1,2,5,6-tetrahydropyridinu, 25 mililitrů vody, 25 ml kyseliny octové a 0,5 g kysličníku platiny se hydrogenuje po dobu 19 hodin při teplotě 50 °C za tlaku 0,36 MPa. Katalyzátor se odfiltruje, zbytek se vlije do vody, zalkalizuje 2 N roztokem hydroxidu sodného a extrahuje chloroformem. Chloroformové extrakty se vysuší, destilují za sníženého tlaku a získaný tuhý zbytek se rozpustí v acetonu. K roztoku se postupně přidá roztok chlorovodíku v methanolu, čímž se vyloučí 3,1 g dihydrochloridu N-[4'-(1'-benzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-aminobenzamid u teplotě tání v rozmezí 215 až 217 °C,

Příklad 3

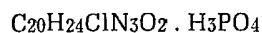
Fumarát N-[4'-(1'-benzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamidu vzorce



Horký roztok 3,75 g N-[4'-(1'-benzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamidu ve 130 ml methanolu se přidá k horkému roztoku 1,2 g kyseliny fumarové v 60 ml acetonu a 20 ml methanolu. Získaný roztok se zfiltruje a nechá zchladnout, čímž produkt vykristaluje. Výtěžek činí 2,7 g. Teplota tání je v rozmezí 209 až 210 °C.

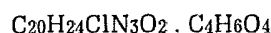
Obdobným postupem se připraví tyto soli N-[4'-(1'-benzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů:

Fosforečnan vzorce



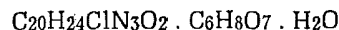
o teplotě tání v rozmezí 224 až 225 °C,

sukcinát vzorce



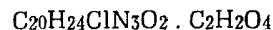
o teplotě tání v rozmezí 166 až 168 °C,

monohydrát citrátu vzorce



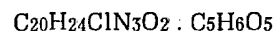
o teplotě tání v rozmezí 86 až 90 °C (za rozkladu),

oxalát vzorce



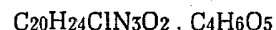
o teplotě tání v rozmezí 234 až 235 °C,

α-ketoglutarát vzorce



o teplotě tání v rozmezí 113 až 115 °C,

malát vzorce



o teplotě tání 170 °C (za rozkladu) a

monohydrát hydrochloridu o teplotě tání v rozmezí 217 až 219 °C.

Příklad 4

100 000 tablet po 2,0 mg malátu N-[4'-(1'-benzyl)piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů

Složení

Malát N-[4'-(1'-benzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů

mikrokrystalická celulóza

200 g
1870 g

laktóza sušená rozprašování 9880 g
karboxymethylškrob 430 g
stearylumarát sodný 60 g
koloidní kysličník křemičitý 60 g

Postup

Všechny práškové látky se prosijí sítem s otvory 0,6 mm. Potom se ve vhodném množství mísí 20 minut, dále se ze získané směsi lisují tablety o hmotnosti 125 mg za použití talířových plochých razníků se skosenými hranami o průměru 6 mm. Doba rozpadu tablet je 60 s.

Příklad 5

100 000 tobolek po 2,0 mg malátu N-[4'-(1'-benzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů

Složení

Malát N-[4'-(1'-benzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů 200 g
kukuřičný škrob 9600 g
laktóza 10 000 g
koloidní kysličník křemičitý 100 g
stearylumarát hořečnatý 100 g

Postup

Všechny práškové látky se prosijí sítem s otvory 0,6 mm. Potom se ve vhodném množství mísí 20 minut a směs se v plnicím stroji naplní 100 000 tobolek vhodné velikosti.

Příklad 6

10 000 lahviček o objemu 10 ml, obsahujících po 44 mg malátu N-[4'-(1'-benzyl)piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů

Složení

Malát N-[4'-(1'-benzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů 440 g
acetát chlorhexidinu 60 g
propylenglykol 60 000 g
destilovaná voda do 100 l

Postup

Malát N-[4'-(1'-benzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů a acetát chlorhexidinu se rozpustí za míchání ve 40 000 g destilované vody. Přidá se propylenglykol a roztok se doplní destilovanou vodou na požadovaný objem. Roztokem se naplní 10 000 lahviček po 10 ml za použití vhodné plničky. K lahvičkám se přiloží kalibrované kapátko.

Příklad 7

10 000 ampulí po 2,0 ml malátu N-[4'-(1'-benzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů

Složení

Malát N-[4'-(1'-benzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů	20 g
90% kyselina mléčná	400 g
2 N hydroxid sodný	do pH 4,7
voda pro injekce	do 20 litrů

Postup

Malát N-[4'-(1'-benzyl)piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů se rozpustí za míchání v 15 000 g vody pro injekce, přidá se kyselina mléčná, pH se upraví 2 N roztokem hydroxidu sodného na hodnotu 4,7 a roztok se doplní vodou pro injekce na požadovaný objem. Výsledný roztok se zfiltruje membránovým filtrem s póry o velikosti 0,22 μm a rozdělí se do 10 000 ampulí.

Ampule se uzavřou a sterilují při teplotě 121 °C v parním autoklávu po dobu 30 minut.

Příklad 8

5 000 čípků po 2,5 mg malátu N-[4'-(1'-benzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů

Složení

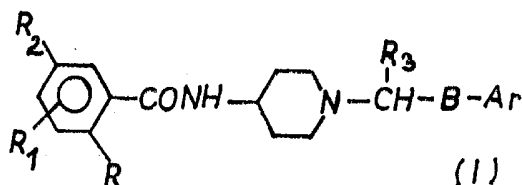
Malát N-[4'-(1'-benzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů	12,5 g
theobromový olej	7987,5 g

Postup

Malát N-[4'-(1'-benzyl)-piperidyl]-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamidů se prosije sítem s otvory o velikosti 0,4 mm a suspenduje v theobromovém oleji, předem rozpouštěním minimálně nutným zahřátím. Směs se naplní čípkové formy o jmenovitém obsahu 1,6 g; celkem se připraví 5000 čípků.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby N-benzoylových derivátů 1-fenylalkyl-4-aminopiperidinu obecného vzorce I



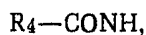
kde

R znamená alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenoxy skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, každý ze symbolů R_1 a R_2 , které jsou shodné nebo různé, znamená atom vodíku, halogenu, sulfonamid skupinu, aminoskupinu, mono- nebo di-alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, ftalylovou skupinu, alkylsulfonamid skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo acylaminoskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, přičemž zbytek R_1 je vázán v poloze 3 nebo 4 aromatického kruhu,

R_3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

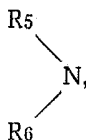
Ar znamená fenylovou, benzoylovou nebo thenylovou skupinu, a

B znamená alkylovou nebo alkenylovou skupinu s 0 až 6 atomy uhlíku, přičemž acylaminoskupina ve významu symbolů R_1 nebo R_2 nebo obou těchto symbolů je znázorněna vzorcem



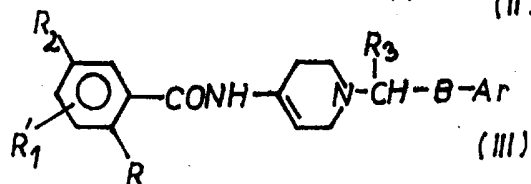
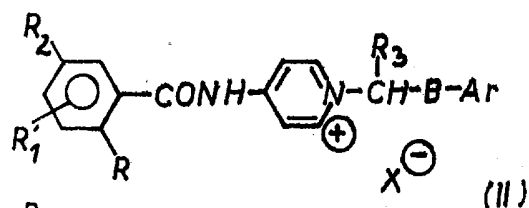
kde

R_4 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou 1 až 3 atomy chloru, bromu nebo fluoru, nebo aminoskupinu nebo substituovanou aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu obecného vzorce



kde

každý ze symbolů R_5 a R_6 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo oba společně s atomem dusíku, na něž jsou vázány, tvoří pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný kruh, obsahující popřípadě další atom dusíku, přičemž fenylová nebo benzoylová skupina ve významu symbolů R_3 nebo Ar je popřípadě substituována 1 až 3 zbytky, které jsou shodné nebo různé a znamenají atom vodíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, aminoskupinu, mono- nebo di-alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, halogen jako fluor, chlor nebo brom, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci nebo sulfonamid skupinu, vyznačující se tím, že se katalyticky hydrogenují soli pyridinu obecného vzorce II nebo tetrahydropyridiny obecného vzorce III



kde

R, R₂, R₃, B a Ar mají výše uvedený význam,

X znamená halogen a

R₁' znamená atom vodíku, halogenu, sulfonamidoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, monoalkyl- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, ftalylovou skupinu, alkylsulfonamidoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo acylaminoskupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, přičemž zbytek R₁' je vázán v poloze 3 nebo 4 aromatického kruhu, v přítomnosti katalyzátoru, jako je kysličník platiny nebo Raneyův nikl, za tlaku vodíku v rozmezí 0,3 až 7,1 MPa při teplotě v rozmezí 20 až 90 °C za použití kyseliny octové, vody, ethylalkoholu, methanolu nebo jejich směsi jako rozpouštědla, potom se po ukončení hydrogenace katalyzátor odfiltruje a konečný produkt se z roztoku získá odstraněním rozpouštědla.