

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68396

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 09.VIII.1968 (P 128 581)

Pierwszeństwo: 11.VIII.1967 Szwajcaria

Opublikowano: 1.X.1973

Kl. 12p,1/01

MKP C07d 29/24

Właściciel patentu: Ciba-Geigy A.G. Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny odznaczających się cennymi właściwościami leczniczymi.

Stwierdzono, że pochodne piperydyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową zawierającą do 9 atomów węgla grupę fenyloalkilową zawierającą do 10 atomów węgla, ewentualnie podstawioną w pierścieniu grupą nitrową lub aminową, atomem chlorowca o liczbie atomowej do 35, grupą alkoksylową lub grupą 3,4-metylenodwuoksylową, przy czym grupa fenyłowa może być połączona z grupą alkilową bezpośrednio lub przez atom tlenu, grupą karbonylową, hydroksymetylenową, iminową, alkanokarbonyloksymetylenową zawierającą do 4 atomów węgla lub alkanokarbonyloiminową zawierającą do 3 atomów węgla, albo też grupę cynamylową, R_2 oznacza grupę alkilową do 2 atomów węgla, a R_3 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, oraz ich sole addycyjne z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Odznaczają się one przede wszystkim działaniem przeciwkaszlowym o dobrym indeksie leczniczym. Z wyjątkiem związków, w których R_1 oznacza grupę alkilową wykazują one także działanie przeciwbólowe średniej mocy, które występuje zarówno przy zapalnych jak i termicznie uwarunkowanych reakcjach bólowych.

Nowe pochodne piperydyny mogą być stosowane jako substancje czynne do likwidowania podraż-

2

nień kaszlowych oraz uśmierzania i leczenia bólu różnego pochodzenia, przy czym przyjmowanie tych związków może wywołać reakcje przyzwyczajeniowe.

W związkach o wzorze ogólnym 1 i dalej określonych substancjach wyjściowych, R_1 może oznaczać grupy alkilowe, takie jak metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa, izobutyłowa, n-heptyłowa, n-oktyłowa lub n-nonyłowa; grupę benzylową albo p-fluoro-, m- lub p-chloro-, p-bromo-, 3,4-dwuchloro, nitroamino-, p-metoksy-, p-etoksy, p-izopropoksy-, 3,4-dwumetoksy-, 3,4,5-trójmetoksy- albo -3,4-metylenodwuoksybenzylową; grupę fenyloetylową, 3-fenylopropylową, 4-fenylobutyłową, 2-fenoksyetylową, 3-fenoksypropylową, 4-fenoksybutylową, fenacylową, 2-benzoiloetylową, 3-benzoilopropylową, 2-hydroksy-2-fenyloetylową, 3-hydroksy-3-fenylopropylową, 4-hydroksy-4-fenylobutyłową, 2-acetoksy-2-fenyloetylową, 2-propionoksy-2-fenyloetylową, 3-acetoksy-3-fenylopropylową, 3-propionoksy-3-fenylopropylową lub 4-acetoksy-4-fenylobutyłową, które mogą być podstawione w pierścieniu grupami wymienionymi wyżej jako podstawniki grupy benzylowej; grupy etylową, n-propylową lub n-butyłową, podstawione w pozycji o grupami: anilinową, m-fluoroanilinową, p-fluoroanilinową, o-chloroanilinową, m-chloroanilinową, p-chloroanilinową, p-bromoanilinową, o-anizydynową, m-anizydynową, p-anizydynową, o-fenetydynową, m-fenetydynową, p-fenetydyno-

wą, p-propoksyanilinową, N-(m-fluorofenylo)-acetamidową, N-(p-fluorofenylo)-acetamidową, N-(o-chlorofenylo)-acetamidową, N-(m-chlorofenylo)-acetamidową, N-(p-chlorofenylo)-acetamidową, N-(3,4-dwuchlorofenylo)-acetamidową, N-(p-bromofenylo)-acetamidową, N-(m-metoksyfenylo)-acetamidową, N-(p-metoksyfenylo)-acetamidową, N-(p-etoksyfenylo)-acetamidową lub N-(p-propoksyfenylo)-acetamidową albo też grupę cynamylową.

Nowe pochodne piperidyń o wzorze ogólnym 1 wytwarza się według wynalazku w reakcji związków o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie jak we wzorze 1, z reaktywnym estrem związku o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 ma znaczenie jak we wzorze 1, przy czym otrzymane produkty można ewentualnie przeprowadzić w ich sole addycyjne z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami. Reakcję tę prowadzi się w temperaturze otoczenia lub nieco podwyższonej, w środowisku odpowiedniego rozpuszczalnika, którym może być na przykład etanol, aceton, keton dwuetylowy lub dwumetyloformamid. Szybkość reakcji można zwiększyć przez stosowanie dodatków substancji wiążących kwasy, na przykład węglanu potasowego, i katalizatorów, na przykład jodku potasowego. Odpowiednimi reaktywnymi estrami związków o wzorze ogólnym 3 są przede wszystkim estry kwasów chlorowcowodorowych, takie jak bromki, chlorki i jodki oraz estry kwasów arylosulfonowych, na przykład kwasu p-toluenosulfonowego. Wyjściowe substancje o wzorze ogólnym 2 są także związkami nowymi, a metody ich syntezy opisano w dalszym tekście.

Odmiana sposobu według wynalazku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że związki o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie jak we wzorze 1, poddaje się działaniu wodnych roztworów kwasów mineralnych zawierających jony rtęci, w nieco podwyższonej temperaturze, przy czym otrzymane produkty można ewentualnie przeprowadzić w ich sole addycyjne z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami. W procesie stosować można na przykład 5–84% wodny roztwór kwasu siarkowego. Reakcję prowadzi się w tym niższej temperaturze, im wyższe jest stężenie kwasu. I tak korzystne jest prowadzenie reakcji w 84% kwasie siarkowym w temperaturze otoczenia, a w 5–10% kwasie siarkowym — w temperaturze 50–60°C.

Wyjściowe substancje o wzorze ogólnym 4 są także związkami nowymi. Metody ich syntezy podano przy omawianiu dalszej odmiany sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1.

Inna odmiana sposobu według wynalazku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że sole metali alkalicznych estrów kwasów izonipekotynowych o wzorze ogólnym 5, w którym X^+ oznacza jon metalu alkalicznego, najkorzystniej litu, R'_1 ma znaczenie jak R_1 z wyjątkiem grup zawierających grupy karbonylowe, wodorotlenowe, metylenowe i iminowe, a R_2 ma znaczenie jak we wzorze 1, poddaje się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego reakcji z reaktywnym estrem związku o wzorze ogólnym 6,

w którym R_4 i R_5 oznaczają atomy wodoru lub niższe grupy alkilowe, a R_3 ma znaczenie jak we wzorze 1, zaś otrzymane ketale przeprowadza w związki o wzorze 1, ewentualnie z jednoczesną przemianą znajdującą się w podstawniku R'_1 grupy alkilenodwuoksymetylenowej w grupę karbonylową; z otrzymanych produktów można ewentualnie wytwarzać ich sole addycyjne z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

Jako reaktywne estry podstawionego grupami alkilowymi 1,3-dioksolano-2-metanolu o budowie zgodnej ze wzorem 6, stosować można przede wszystkim estry kwasów chlorowcowodorowych, takie jak bromki, jodki i chlorki, oraz kwasów alkanoidy arylosulfonowych, na przykład kwasu metanosulfonowego lub p-toluenosulfonowego.

Jako środowisko reakcji stosować można na przykład mieszaninę bezwodnego eteru etylowego lub czterowodorofuranu z 1,2-dwumetoksyetanem (eterem dwumetylowym glikolu etylenowego). Sole o wzorze ogólnym 5 wytwarza się in situ z innych związków metali alkalicznych. Odpowiednim związkiem tego typu jest w szczególności trójfenylometylolit, który wytwarza się najlepiej także in situ z innych organicznych związków litu, na przykład fenylolitu. Postępować można w znany sposób, dodając na przykład do roztworu fenylolitu w eterze dwuetylowym roztwór trójfenylometanu z 1,2-dwumetoksyetanem. Ponieważ trójfenylometylolit nadaje roztworowi intensywne zabarwienie, można łatwo śledzić zarówno przebieg procesu jego powstawania, jak i zużywania w reakcji z prowadzonym do roztworu estrem kwasu izonipekotynowego. Zamiast trójfenylometylolitu stosować można w procesie na przykład trójfenylometylosód lub trójfenylometylopotas. Reakcje składające się na proces według wynalazku są na ogół słabo egzotermiczne i mogą być prowadzone w temperaturze otoczenia lub nieco podwyższonej. Zależnie od rodzaju użytych surowców oraz skali procesu może być niezbędne chłodzenie mieszaniny reakcyjnej.

Końcowej przemiany produktów reakcji w związki o wzorze ogólnym 1 dokonać można na przykład poddając je kwaśnej hydrolizie, na przykład przez traktowanie rozcieńczonym roztworem kwasu solnego, na przykład o stężeniu do 6n, w temperaturze od temperatury otoczenia do wrzenia kwasu, albo też procesowi transketalizacji, na przykład przez działanie acetonem w obecności katalizatorów, takich jak kwas p-toluenosulfonowy, w temperaturze otoczenia lub nieco podwyższonej.

Wiele podstawionych w pozycji 1- estrów alkilowych kwasu izonipekotynowego, z których wytwarzać można związki o wzorze ogólnym 5, jest znanych. Inne otrzymywać można łatwo w sposób analogiczny do znanych metod. Związki te można na przykład syntetyzować przez czwartorzędowanie niższych estrów alkilowych kwasu izonipekotynowego chlorowcowpochodnymi o wzorze ogólnym 7, w którym Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a R'_1 ma znaczenie jak we wzorze 5, a następnie katalityczne uwodornienie otrzymanych związków, na przykład w obecności katalizatorów rodowych osadzonych na tlenku glinowym. Ogólna

metoda syntezy tych związków, odnosząca się także do substancji, w których R_1 oznacza nienasyconą grupę alifatyczną, polega na reakcji niższych estrów alkilowych kwasu izonipekotynowego z chlorowcopochodną o wzorze ogólnym 7 lub odpowiednim estrem kwasu metanosulfonowego lub p-toluenosulfonowego.

W sposób analogiczny do głównej reakcji ostatniej odmiany syntezy związków o wzorze ogólnym 1, wytwarzać można substancje wyjściowe do procesu przebiegającego według odmiany drugiej, podstawione w pozycji 1- grupą R'_1 . W procesie tym sole metali alkalicznych o wzorze ogólnym 5 poddaje się reakcji z reaktywnym i ewentualnie podstawionym grupą metylową estrem 2-propinolu o wzorze ogólnym 8, w którym R_3 ma znaczenie jak we wzorze 1. Wszystkie związki o wzorze ogólnym 4 podstawione w pozycji 1- dowolną grupą o znaczeniu podanym dla symbolu R_1 otrzymać można w reakcji soli metali alkalicznych niższych estrów alkilowych kwasu 1-benzylloksykarbonylo-izonipekotynowego z reaktywnym estrem związku o wzorze ogólnym 8, a następnie przez odszczepienie grupy benzylloksykarbonylowej z otrzymanego estru alkilowego kwasu 1-benzylloksykarbonylo-4-(2-alkinylo)-izonipekotynowego, na przykład w wyniku działania bromowodoru w środowisku lodowatego kwasu octowego i wreszcie poddanie uzyskanego estru alkilowego kwasu 4-(2-alkinylo)-izonipekotynowego reakcji z reaktywnym estrem związku o wzorze ogólnym 3, w sposób analogiczny do opisanego przy pierwszej odmianie syntezy związków o wzorze ogólnym 1.

Niektóre związki o wzorze ogólnym 2, będące substancjami wyjściowymi w pierwszej odmianie syntezy związków o wzorze ogólnym 1 wytwarzać można na przykład przez hydratację wymienionych wyżej niższych estrów alkilowych kwasu 4-(2-alkinylo)-izonipekotynowego, w sposób analogiczny do podanego przy opisie odmiany wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1. Związki te otrzymywać można także poddając sole metali alkalicznych niższych estrów alkilowych kwasu 1-benzylloksykarbonyloizonipekotynowego reakcji z reaktywnym estrem związku o wzorze ogólnym 6, a następnie przeprowadzając otrzymane produkty w związki zawierające wolną grupę ketonową i odszczepiając z nich grupę benzylloksykarbonylową w opisany wyżej sposób. Dwie ostatnie reakcje przebiegać mogą ewentualnie równocześnie. Inne możliwe sposoby syntezy związków o wzorze ogólnym 2 i 4 opisano dalej.

Inna odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 oraz ich soli polega według wynalazku na tym, że związki o wzorze ogólnym 9, w którym R_1 i R_3 mają znaczenie jak we wzorze 1, poddaje się w znany sposób alkoholizacji, a otrzymane produkty przeprowadza się ewentualnie w ich sole addycyjne z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami. Reakcja alkoholizacji następuje w wyniku równoczesnego lub kolejnego działania kwasu mineralnego i niższego alkanolu oraz ewentualnie wody. Proces ten prowadzić można na przykład w ten sposób, że nitryl o wzorze ogólnym 9 utrzymuje się przez wiele godzin w stanie

wrzenia w środowisku alkanolu, w obecności stężonego kwasu mineralnego, najkorzystniej kwasu siarkowego. Według innego wariantu na nitryl o wzorze ogólnym 9 działa się na zimno chlorowodorem, powstały chlorowoderek chloroimidu przeprowadza się działaniem bezwodnego niższego alkanolu w chlorowoderek estru imidoalkilowego, a ten następnie rozkłada wodą do estru alkilowego o wzorze ogólnym 1 lub jego chlorowodoru.

Wyjściowe nitryle o wzorze ogólnym 9 wytwarzać można na przykład z amidów kwasów izonipekotynowych, z których działaniem chlorowcopochodnych związków o wzorze ogólnym 7 otrzymuje się związki podstawione w pozycji 1-, a te przeprowadza w odpowiednie nitryle, utrzymując je na przykład w stanie wrzenia w środowisku benzenu lub chloroformu, w obecności chlorku tionylu. Sole metali alkalicznych tak otrzymanych nitryli kwasów izonipekotynowych można w sposób analogiczny do stosowanego w odniesieniu do soli o wzorze ogólnym 5 poddawać reakcji z reaktywnymi estrami związków o wzorach ogólnych 6 i 8. Otrzymane związki poddaje się następnie reakcji rozszczepienia grupy ketalowej lub hydratacji.

Inne nitryle o wzorze ogólnym 9 podstawione w pozycji 1- grupami R_1 wytwarza się w reakcji soli metalu alkalicznego nitrylu kwasu 1-benzylloksykarbonyloizonipekotynowego z reaktywnym estrem związku o wzorze ogólnym 6 lub 8. Po hydratacji grupy alkinylowej lub hydrogenolitycznym rozłożeniu grupy ketalowej oraz odszczepieniu grupy benzylloksykarbonylowej w wyniku działania bromowodoru w środowisku lodowatego kwasu octowego, otrzymane nitryle kwasów 4-(2-ketoalkilo)-izonipekotynowych poddaje się w sposób analogiczny do podanej przy opisie pierwszej odmiany sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, reakcji z reaktywnym estrem związku o wzorze ogólnym 3. Jeśli natomiast wymienione wyżej niepodstawione w pozycji 1- nitryle kwasów 4-(2-ketoalkilo)-izonipekotynowych podda się procesowi alkoholizacji, otrzymać można związki o wzorze ogólnym 2, to znaczy substancje wyjściowe stosowane w pierwszej odmianie wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1. Substancje wyjściowe stosowane w drugiej odmianie sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, to znaczy związki o wzorze ogólnym 4 otrzymać można poddając wymienione wyżej produkty reakcji soli metali alkalicznych podstawionych w pozycji 1- nitryli kwasu izonipekotynowego z reaktywnymi estrami związków o wzorze ogólnym 8, reakcji alkoholizacji zamiast hydratacji.

Otrzymane w sposób według wynalazku pochodne piperydyny o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie przeprowadzić w znany sposób w ich sole addycyjne z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami. W tym celu na roztwór pochodnej piperydyny o wzorze ogólnym 1 w organicznym rozpuszczalniku, takim jak eter dwuetylowy, metanol lub etanol działa się odpowiednim kwasem lub jego roztworem, a wytrąconą sól wydziela się bezpośrednio lub po dodaniu innej cieczy organicznej, na przykład eteru dwuetylowego do metanolu.

Do celów leczniczych mogą być stosowane za-

równowolne zasady, jak i ich dopuszczalne farmakologicznie sole addycyjne z kwasami, to znaczących w grę dawkach, nie wykazują działania farmakologicznego lub działają w sposób pożądan. Jest także korzystne, aby sole stosowane jako substancje czynne były dobrze krystalizujące i nie były lub były w niewielkim tylko stopniu higroskopijne. Sole addycyjne pochodnych piperydyny o wzorze ogólnym 1 można na przykład wytworzyć stosując następujące kwasy, solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, β -hydroksyetanosulfonowy, octowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, mlekowy, bursztynowy, fumarowy, maleinowy, benzoesowy, salicylowy, fenylooctowy, migdałowy, embonowy lub naftalenodwusulfonowy-1,5.

Nowe pochodne piperydyny o wzorze ogólnym 1 i ich sole stosować można doustnie, doodbytniczo lub pozajelitowo. Dienne dawki wolnych zasad lub ich farmakologicznie dopuszczalnych soli wynoszą dla organizmów ciepłokrwistych 5–600 mg. Odpowiednie jednostkowe formy użytkowe, takie jak drażetki, kapsułki, tabletki, czopki lub ampulki powinny zawierać najlepiej 5–200 mg pochodnych piperydyny o wzorze ogólnym 1 lub ich farmakologicznie dopuszczalnych soli.

Preparaty do stosowania doustnego powinny zawierać 1–90% pochodnych piperydyny o wzorze ogólnym 1 lub jej farmakologicznie dopuszczalnych soli. Preparaty te sporządza się przez zmieszanie substancji czynnej ze stałym, sproszkowanym nośnikiem, takim jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia, taką jak skrobia ziemniaczana, kukurydziana lub amylopektyna; sproszkowanym blaszem albo sproszkowaną pulpą cytrusową; pochodnymi celulozowymi lub żelatyną i ewentualnie środkami poślizgowymi, takimi jak stearynian magnezowy lub wapniowy albo glikol polietylenowy (do wyrobu tabletek i drażetek). Drażetki powleka się na przykład stężonym roztworem cukru, zawierającym na przykład dodatki gumy arabskiej, talku i dwutlenku tytanu, albo też roztworami lakierów w łatwotnych rozpuszczalnikach organicznych lub mieszaninach rozpuszczalników. Polewy te mogą być barwione, na przykład w celu znaczenia różnych dawek substancji czynnej. Innymi formami użytkowymi odpowiednimi do stosowania doustnego są kapsułki wtykowe z żelatyny, a także miękkie, zamknięte kapsułki z żelatyny i zmiękczacza, na przykład gliceryny.

Kapsułki wtykowe powinny zawierać substancję czynną w postaci granulatu, w mieszaninie ze środkiem poślizgowym, takim jak talk lub stearynian magnezowy i ewentualnie stabilizatorem, takim jak pirosiarczyn sodowy lub kwas askrobiny. W przypadku miękkich kapsułek korzystne jest, jeśli substancja czynna jest rozpuszczona lub zdyspergowana w odpowiedniej cieczy, na przykład w glikolu polietylenowym. Zawierać mogą one także dodatki stabilizatorów.

Stosować można także, zwłaszcza do leczenia kaszlu, na przykład tabletki do ssania, jak również inne postacie preparatów do podawania doustnego, takie na przykład jak syropy lub krople

przeciwkaszlowe zawierające zwykle stosowane środki pomocnicze.

Jednostkowymi formami użytkowymi do stosowania doodbytniczego mogą być na przykład czopki, które sporządza się z pochodnej piperydyny o wzorze ogólnym 1 lub jej odpowiedniej soli i obojętnego podłoża tłuszczowego, albo doodbytnicze kapsułki żelatynowe, sporządzane z substancji czynnej i glikolu polietylenowego.

Ampułki do stosowania pozajelitowego, a w szczególności domięśniowego, a także dożylnego powinny zawierać wodny roztwór rozpuszczalnej soli pochodnej piperydyny o wzorze ogólnym 1, najkorzystniej w stężeniu 0,5–5%, ewentualnie z dodatkiem środków stabilizujących i buforujących.

Podane niżej receptury objaśniają bliżej sporządzanie różnych postaci preparatów farmaceutycznych zawierających związki wytworzone sposobem według wynalazku. I tak na przykład tabletki sporządza się następująco: 1000,0 g substancji czynnej, na przykład chlorowodoru estru etylowego kwasu 1-(2-anilinoetylo)-4-acetonyloizonipekotynowego miesza się z 550,0 g laktozy i 292,0 g skrobi ziemniaczanej. Mieszaninę zwilża się alkoholowym roztworem 8,0 g żelatyny i granuluje przez sito. Po wysuszeniu granulatu miesza się 60,0 g skrobi ziemniaczanej, 60,0 g talku, 10,0 g stearynianu magnezowego oraz 20,0 g dwutlenku krzemu o wysokim stopniu dyspersji i sprasowuje na 10.000 tabletek o ciężarze po 200 mg i zawierających po 100 mg substancji czynnej. Tabletki mogą być ewentualnie nacinane w celu ułatwienia ich dzielenia na mniejsze dawki.

Natomiast drażetki sporządza się na następującej drodze: z 500,0 g substancji czynnej, na przykład chlorowodoru estru etylowego kwasu 1-(3-fenylopropylo)-4-acetonyloizonipekotynowego, 175,90 g laktozy i alkoholowego roztworu 10 g kwasu stearynowego sporządza się granulaty, który po wysuszeniu miesza się z 56,60 g dwutlenku krzemu o wysokim stopniu dyspersji, 165,0 g talku, 20,0 g skrobi ziemniaczanej oraz 2,50 g stearynianu magnezowego i sprasowuje na 10.000 drażetek. Drażetki te powleka się stężonym syropem sporządzonym z 502,28 g krystalicznej sacharozy, 6,0 g szelaku, 10,0 g gumy arabskiej, 0,22 g barwnika i 1,5 g dwutlenku tytanu, a następnie suszy. Otrzymane drażetki ważą po 145 mg i zawierają po 50 mg substancji czynnej.

W celu otrzymania 1000 kapsułek zawierających po 100 mg substancji czynnej, miesza się 100,0 g chlorowodoru estru etylowego kwasu 1-cynamylo-4-acetonyloizonipekotynowego ze 173,0 g laktozy, zwilża mieszaninę równomiernie wodnym roztworem 2,0 g żelatyny i granuluje przepuszczając przez odpowiednie sito (na przykład sito III według Ph. Helv. V). Granulat miesza się z 10,0 g wysuszonej skrobi ziemniaczanej oraz 15,0 g talku i napienia nim równomiernie 1000 kapsułek z twardej żelatyny o wielkości 1.

Inną postać preparatów, mianowicie czopki, sporządza się następująco: Przygotowuje się masę czopkową z chlorowodoru estru etylowego kwasu 1-(2-fenoksyetylo)-4-acetonyloizonipekotynowego

oraz 161 g Adeps solidus i rozlewa na 100 czopków zawierających po 75 mg substancji czynnej.

Syrop przeciwkaszlowy zawierający 0,5% substancji czynnej sporządza się na drodze następującej:

W roztworze 3 litrów destylowanej wody i 1,5 litra gliceryny rozpuszcza się 42 g estru metylowego kwasu p-hydroksybenzoesowego, 18 g estru n-propylowego kwasu p-hydroksybenzoesowego, i przy słabym ogrzewaniu, 50 g chlorowodoru kwasu 1-benzyl-4-acetonyloizonipekotynowego, po czym dodaje się 4 litry 70% roztworu sorbitu, 1000 g krystalicznej sacharozy, 350 g glukozy i substancję aromatową, na przykład 250 g produktu o nazwie handlowej „Orange Peel Soluble Fluid” produkcji Eli Lilly and Co., Indianapolis, lub 5 g naturalnego aromatu cytrynowego i 5 g esencji o nazwie handlowej „Halb und Halb” produkcji firmy Haarman i Reimer, Holzminden, NRF. Otrzymany roztwór sący się, a przesącz rozcieńcza wodą destylowaną do objętości 10 litrów.

Inny syrop przeciwkaszlowy zawierający 0,25% substancji czynnej sporządza się następująco:

W mieszaninie 2,5 litrów wody i 0,5 litra etanolu (96%) rozpuszcza się na gorąco 25 g chlorowodoru kwasu 1-metylo-4-acetonyloizonipekotynowego. Oddzielnie przygotowuje się z 30 litrów wody 1 litr 70% roztworu sorbitu, 3000 g sacharozy, 42 g estru metylowego kwasu p-hydroksybenzoesowego i 18 g estru n-propylowego kwasu p-hydroksybenzoesowego, syrop, który miesza się starannie z roztworem substancji czynnej. Po dodaniu substancji aromatowej, na przykład produktów wymienionych w przykładzie d) i ewentualnym przesączeniu, syrop rozcieńcza się wodą destylowaną do objętości 10 litrów.

W celu sporządzenia kropli przeciwkaszlowych zawierających 2,5% substancji czynnej, rozpuszcza się 250 g chlorowodoru kwasu 1-n-heptylo-4-izonipekotynowego i 30 g soli sodowej kwasu N-cykloheksylosulfaminowego w mieszaninie 4 litrów etanolu (96%) i 1 litr glikolu propylenowego. Do otrzymanego roztworu substancji czynnej dodaje się oddzielnie przygotowaną mieszaninę 3,5 litrów 70% roztworu sorbitu i 1 litr wody, a następnie substancję aromatową, na przykład 5 g aromatu do cukierków przeciwkaszlowych lub 30 g esencji grejpfrutowej produkcji firmy Haarman i Reimer, Holzminden, NRF. Całość miesza się starannie sący i rozcieńcza wodą destylowaną do objętości 10 litrów.

W celu sporządzenia roztworu do wstrzykiwań postępuje się następująco: 2 g chlorowodoru kwasu 1-(3-hydroksy-3-fenylpropylo)-4-acetonyloizonipekotynowego i 2,2 g gliceryny rozpuszcza się w wodzie destylowanej do uzyskania roztworu o objętości 100 ml. Roztworem tym napełnia się 100 ampulek. W każdej ampulce znajduje się 1 ml roztworu zawierającego 20 mg substancji czynnej.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu. Temperaturę podano w przykładach w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Mieszaninę 2,13 g estru etylowego

kwasu 4-acetonyloizonipekotynowego, 3 g bromku feniloetylu, 6 g węglanu sodowego i 0,2 g jodku potasowego w 50 ml acetonu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 16 godzin, a następnie sący. Osad przemywa się acetonem, a przesącz zateża. Pozostałość przedestylowuje się w wysokiej próżni, otrzymując ester etylowy kwasu 1-(2-fenilo-etylo)-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 140—146°C pod ciśnieniem 0,08 mm Hg. Jego chlorowodorek otrzymany za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru topnieje w temperaturze 199—200°C.

W analogiczny sposób wytwarza się następujące związki: ester metylowy kwasu 1-metylo-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 134—136°C pod ciśnieniem 12 mm Hg, którego cytrynian (otrzymany za pomocą kwasu cytrynowego w środowisku acetonu i przekrystalizowany z mieszaniny metanolu z dwumetyloformamidem) topnieje w temperaturze 177—178°C, ester etylowy kwasu 1-metylo-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 130—136° pod ciśnieniem 12 mm Hg, którego cytrynian topnieje w temperaturze 172—173°; ester etylowy kwasu 1-etylo-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze topnienia 138—151° pod ciśnieniem 12 mm Hg, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 177—178°; ester etylowy kwasu 1-n-heptylo-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 170—190° pod ciśnieniem 0,05 mm Hg (łaźnia powietrzna), którego fumaran topnieje w temperaturze 108—110°; ester etylowy kwasu 1-(3-fenylpropylo)-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 150—164° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 165°; ester etylowy kwasu 1-n-oktylo-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 123—125° pod ciśnieniem 0,02 mm Hg, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 108—111°; ester etylowy kwasu 1-benzyl-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 143—152° pod ciśnieniem 0,06 mm Hg, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 183—184°; ester etylowy kwasu 1-(4-fenylbutylo)-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 170—195° pod ciśnieniem 0,1 mm Hg, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 192—193°; ester etylowy kwasu 1-(2-fenoksyetylo)-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 172—179° pod ciśnieniem 0,1 mm Hg, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 164—165°; ester etylowy kwasu 1-cynamylo-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 170—175° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 166—168°; ester etylowy kwasu 1-n-nonylo-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 104—106°; ester etylowy kwasu 1-(2-anilinoetylo)-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 134—137°; ester etylowy kwasu 1-[2-(N-fenylpropionamido)-etylo]-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 109—110°; ester etylowy kwasu 1-(2-benzoylo-etylo)-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 139—142°; ester

etylowy kwasu 1-(3-hydroksy-3-fenylopropylo)-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 133—135°; ester etylowy kwasu 1-(3-propionoksy-3-fenylopropylo)-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 120°; ester etylowy kwasu 1-(3-acetoksy-3-fenylopropylo)-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 132—133°; ester etylowy kwasu 1-[2-(N-fenylacetamido)-etylo]-4-acetonyloizonipekotynowego, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 81—82°; ester etylowy kwasu 1-[2-(4-metoksyfenylo)-etylo]-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 139—140°; ester etylowy kwasu 1-[3-(4-nitrofenylo)-propylo]-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 308—209°; ester etylowy kwasu 1-[3-(4-aminofenylo)-propylo]-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 180—190° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg; ester etylowy kwasu 1-[3-(4-chlorofenylo)-etylo]-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 158—160° i ester etylowy kwasu 1-[3-(4-metoksyfenylo)-propylo]-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 128—130°.

Wyściowy ester etylowy kwasu 4-acetonyloizonipekotynowego wytwarza się w sposób następujący:

Do roztworu 22,8 g bromobenzenu w 180 ml bezwodnego eteru, znajdującego się w czteroszylnej kolbie o pojemności 750 ml, dodaje się przy mieszaniu, w atmosferze azotu, 2,03 g pociętego w małe kawałki i przemytego eterem naftowym drutu litowego. Eter zaczyna przy tym wrzeć. Po zakończeniu reakcji mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 2,5 godzin. Do otrzymanego roztworu dodaje się, w jednej porcji, 35,4 g trójfenylometanu w 150 ml bezwodnego 1,2-dwumetoksyetanu. Wskutek tworzenia się trójfenylometylolitu roztwór zabarwia się na kolor głęboko czerwony i zaczyna lekko wrzeć.

Po 20-minutowym mieszaniu w temperaturze otoczenia, do roztworu dodaje się w temperaturze 28° 42,3 g estru etylowego kwasu 1-benzylksykarbonyloizonipekotynowego (otrzymanego w reakcji estru etylowego kwasu izonipekotynowego z estrem benzylowym kwasu chloromrówkowego, w obecności 1n roztworu wodorowęglanu sodowego) w 50 ml bezwodnego eteru. Temperatura roztworu nieco podnosi się, a jego zabarwienie znika.

Po 10-minutowym mieszaniu w temperaturze otoczenia dodaje się jednorazowo 18 g bromku propargilu (3-bromopropynu) w 50 ml bezwodnego eteru. Całość miesza się w ciągu 2,5 godzin w temperaturze otoczenia, przy czym wytrąca się żółto zabarwiony osad bromku litowego. Dodaje się następnie 40 ml wody i mieszaninę odparowuje szybko w wyparce obrotowej do sucha. Pozostałość zadaje się 500 ml eteru i przemywa 2n roztworem kwasu solnego. Roztwór eterowy suszy się i zateża, a pozostałość pozostawia na około 12 godzin; w tym czasie wykryształizuje trójfenylometan. Po zmieszaniu zawiesiny z metanolem trójfenylometan odsącza się a przesącz zateża. Pozostałość destyluje

się w wysokiej próżni, otrzymując ester etylowy kwasu 1-benzylksykarbonylo-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 170—192° pod ciśnieniem 0,07 mm Hg.

8 g estru etylowego kwasu 1-benzylksykarbonylo-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego miesza się w ciągu 2 godzin za pomocą mieszadła magnetycznego z 40 ml 25—30% roztworu bromowodoru w lodowatym kwasie octowym i 9 ml bezwodnego eteru w kolbie okrągłodennej o pojemności 100 ml. Silne początkowo wydzielanie dwutlenku węgla powoli ustaje. Roztwór zateża się następnie w wyparce obrotowej, a pozostałość zadaje 6n roztworem kwasu rolnego. Roztwór w kwasie solnym przemywa się eterem, po czym alkalizuje przy dobrym chłodzeniu stężonym roztworem amoniaku i ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy suszy się i zateża, a pozostały ester etylowy kwasu 4-(2-propynylo)-izonipekotynowego poddaje się natychmiast dalszemu przerobowi.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I można otrzymywać także inne estry kwasu 4-(2-propynylo)-izonipekotynowego.

Otrzymany w sposób według przykładu I surowy ester kwasu 4-(2-propynylo)-izonipekotynowego poddaje się reakcji hydratacji w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, a mianowicie przez 3-godzinne ogrzewanie w temperaturze 60° z 10-krotną ilością 1n roztworu kwasu siarkowego zawierającego 1% siarczanu rtęciowego. Otrzymany ester etylowy kwasu 4-acetonyloizonipekotynowego wyodrębnia się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II i poddaje przerobowi bez dalszego oczyszczania.

Przykład II. 15,7 g estru etylowego kwasu 1-(3-fenylopropylo)-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego ogrzewa się w ciągu 3 godzin w temperaturze 60—70° ze 150 ml 1n roztworu kwasu siarkowego i 1,5 g siarczanu rtęciowego. Otrzymaną zawiesinę sączy się, a przesącz alkalizuje, chłodząc go przy tym, stężonym wodnym roztworem amoniaku, po czym ekstrahuje go dwukrotnie chloroformem. Połączone ekstrakty chloroformowe przemywa się roztworem chlorku sodowego, suszy i zateża. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni. Ester etylowy kwasu 1-(3-fenylopropylo)-4-acetonyloizonipekotynowego wrze w temperaturze 150—164° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg. Ester ten przeprowadza się działaniem roztworu chlorowodoru w eterze w chlorowodorek, który po kryształizacji z acetonu topnieje w temperaturze 165°.

W analogiczny sposób wytwarza się następujące związki: ester metylowy kwasu 1-metylo-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 134—136° pod ciśnieniem 12 mm Hg, którego cytrynian otrzymany za pomocą kwasu cytrynowego w środowisku acetonu i przekryształizowany z mieszaniny metanolu z dwumetyloformamidem topnieje w temperaturze 177—178°; ester etylowy kwasu 1-metylo-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 130—136° pod ciśnieniem 12 mm Hg, którego cytrynian topnieje w temperaturze 172—173°; ester etylowy kwasu 1-etylo-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 138—151° pod ciśnieniem 12 mm Hg, którego

chlorowodorek topnieje w temperaturze 177—178°; ester etylowy kwasu 1-n-heptylo-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 170—190° pod ciśnieniem 0,05 mm Hg (łaźnia powietrza), którego fumaran topnieje w temperaturze 108—110°; ester etylowy kwasu 1-n-oktylo-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 123—125° pod ciśnieniem 0,02 mm Hg, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 108—111°; ester etylowy kwasu 1-benzyllo-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 143—152° pod ciśnieniem 0,06 mm Hg, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 183—184°; ester etylowy kwasu 1-(4-fenyllo-butylo)-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 170—195° pod ciśnieniem 0,1 mm Hg, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 192—193°; ester etylowy kwasu 1-(2-fenoksyetylo)-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 172—179° pod ciśnieniem 0,1 mm Hg, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 164—165°; ester etylowy kwasu 1-cynamylo-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 170—175° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 166—168°; ester etylowy kwasu 1-n-nonylo-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 104—106°; ester etylowy kwasu 1-(2-anilinoetylo)-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 134—137°; ester etylowy kwasu 1-[2-(N-fenylpropionamido)-etylo]-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 109—110°; ester etylowy kwasu 1-(2-benzoylo-etylo)-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 139—142°; ester etylowy kwasu 1-(3-hydroksy-3-fenylpropylo)-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 133—135°; ester etylowy kwasu 1-(3-propionoksy-3-fenylpropylo)-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 120°; ester etylowy kwasu 1-(3-acetoksy-3-fenylpropylo)-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 132—133°; ester etylowy kwasu 1-[2-(N-fenylacetamido)-etylo]-4-acetonyloizonipekotynowego, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 81—82°; ester etylowy kwasu 1-[2-(4-metoksyfenylo)-etylo]-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 139—140°; ester etylowy kwasu 1-[3-(4-nitrofenylo)-propylo]-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 208—209°; ester etylowy kwasu 1-[3-(4-aminofenylo)-propylo]-4-acetonyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 180—190° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg; ester etylowy kwasu 1-[2-(4-chlorofenylo)-etylo]-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 158—160° i ester etylowy kwasu 1-[3-(4-metoksyfenylo)-propylo]-4-acetonyloizonipekotynowego, którego fumaran topnieje w temperaturze 128—130°.

Stosowane jako surowce w syntezie wymienionych wyżej związków, podstawione w pozycji 1, estry alkilowe kwasu 4-(2-propynylo)-izonipekoty-

nowego wytwarzać można na przykład w sposób następujący:

Mieszaninę 20 g estru etylowego kwasu izonipekotynowego, 75,5 g bromku 3-fenylpropylo i 100 ml ketonu dwuetylowego utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 5 godzin. Odparowuje się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem keton dwuetylowy, a pozostałość rozpuszcza się w wodzie. Roztwór wodny ekstrahuje się trzykrotnie eterem, po czym destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie w wysokiej próżni, otrzymując ester etylowy bromku 4-etoksykarbonylo-1-(3-fenylpropylo)-pirydyniowego.

24,1 g otrzymanej w wyżej opisany sposób soli czwartorzędowej uwodornia się w obecności katalizatora rodowego osadzonego na tlenku glinowym (5% Rh) w 200 ml etanolu, w temperaturze otoczenia i pod ciśnieniem 3—4 atm. Katalizator odsącza się następnie, a filtrat zateża. Pozostałość zalewa się chloroformem i alkalizuje stężonym roztworem wodorotlenku sodowego. Chloroform oddziela się, a fazę wodną ekstrahuje wyczerpująco chloroformem. Połączone roztwory chloroformowe przemawia się nasycenym roztworem chlorku sodowego, suszy i zateża. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, uzyskując ester etylowy kwasu 1-(3-fenylpropylo)-izonipekotynowego wrzący w temperaturze 130—132° pod ciśnieniem 0,08 mm Hg.

W sposób analogiczny otrzymuje się następujące związki (czwartorzędowanie prowadzi się w alkoholach, od których wywodzą się estry): ester metylowy kwasu 1-metyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 73—75° pod ciśnieniem 12 mm Hg; ester etylowy kwasu 1-metyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 78—80° pod ciśnieniem 11 mm Hg; ester etylowy kwasu 1-etyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 100—107° pod ciśnieniem 12 mm Hg; ester etylowy kwasu 1-n-heptyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 120° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg; ester etylowy kwasu 1-n-oktyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 130—135° pod ciśnieniem 0,1 mm Hg; ester etylowy kwasu 1-benzoyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 110—115° pod ciśnieniem 0,2 mm Hg; ester etylowy kwasu 1-(2-fenyllo-etylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 140—146° pod ciśnieniem 0,08 mm Hg; ester etylowy kwasu 1-(4-fenyllo-butylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 142—153° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg; ester etylowy kwasu 1-(2-fenoksyetylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 143—148° pod ciśnieniem 0,03 mm Hg; ester etylowy kwasu 1-cynamylo-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 150—160° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg; ester etylowy kwasu 1-n-propyloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 107—110° pod ciśnieniem 0,5 mm Hg; ester metylowy kwasu 1-(3-fenylpropylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 115—118° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg; ester etylowy kwasu 1-(2-fenylpropylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 130—145° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg i ester etylowy kwasu 1-[2-N-fenylpropionamido)-etylo]-izonipekotynowe-

go o temperaturze wrzenia 190—216° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg.

Do znajdującego się w kolbie czteroszyjnej o pojemności 350 ml roztworu 11 g bromobenzenu w 100 ml bezwodnego eteru dodaje się przy mieszanii, w atmosferze azotu, 0,98 g pociętego na drobne kawałki i przemytego eterem naftowym drutu litowego. Eter zaczyna przy tym wrzeć. Po ustaniu reakcji mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 2,5 godzin. Do otrzymanego roztworu fenylolitu dodaje się w temperaturze 30°, w jednej porcji, 17,1 g trójfenylometanu w 80 ml bezwodnego 1,2-dwumetoksyetanu. Na skutek tworzenia się trójfenylometylolitu roztwór zabarwia się na kolor głęboko czerwony i zaczyna lekko wrzeć.

Po 20-minutowym mieszanii w temperaturze otoczenia dodaje się w temperaturze 28° 18,3 g estru etylowego kwasu 1-(3-fenylpropylo)-izonipekotynowego w 20 ml bezwodnego eteru. Roztwór odbarwia się przy jednoczesnym niewielkim wzroście temperatury. Po 10-minutowym mieszanii do roztworu dodaje się w jednej porcji 8 g bromku propargilu (3-bromopropynu) w 20 ml bezwodnego eteru. Całość miesza się w ciągu 2,5 godzin w temperaturze otoczenia, przy czym z roztworu wypada żółto zabarwiony osad bromku litowego. Do mieszaniny dodaje się 10 ml wody i zatęża całość w wyparce obrotowej. Pozostałość zadaje się chlorkiem metylenu, a otrzymany roztwór ekstrahuje się czterokrotnie rozcieńczonym roztworem kwasu solnego. Kwaśny ekstrakt alkalizuje się i wyczerpująco ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy suszy się i zatęża, a pozostałość rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy suszy się; zatęża, a pozostałość destyluje, uzyskując ester etylowy kwasu 1-(3-fenylpropylo)-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 170—172° pod ciśnieniem 0,05 mm Hg.

Otrzymany olej rozpuszcza się w eterze i dodaje kwasu fumarowego w ilości odpowiadającej 95% ilości stechiometrycznej. Wytrącony fumaran odsącza się i przekrystalizowuje z izopropanolu. Fumaran estru etylowego kwasu 1-(3-fenylpropylo)-4-propynylo-izonipekotynowego topnieje w temperaturze 153°.

W analogiczny sposób wytwarza się następujące związki: ester metylowy kwasu 1-metylo-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 100—102° pod ciśnieniem 12 mm Hg, którego cytrynian topnieje w temperaturze 167—168°; ester etylowy kwasu 1-metylo-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 112° pod ciśnieniem 35 mm Hg, którego cytrynian topnieje w temperaturze 169—170°; ester etylowy kwasu 1-etylo-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 117—119° pod ciśnieniem 12 mm Hg; ester etylowy kwasu 1-n-heptylo-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 130—135° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg, którego fumaran topnieje w temperaturze 118—120°; ester etylowy kwasu 1-n-oktylo-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 128—135° pod ciśnieniem 0,02 mm Hg, którego fumaran topnieje w temperaturze 119—120°; ester etylowy kwasu 1-benzylo-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego

o temperaturze wrzenia 131—159° pod ciśnieniem 0,05 mm Hg, którego fumaran topnieje w temperaturze 157—158°; ester etylowy kwasu 1-(2-fenylloetylo)-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 139—143° pod ciśnieniem 0,08 mm Hg, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 212—213°; ester etylowy kwasu 1-(4-fenyllobutylo)-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 165—185° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg, którego fumaran topnieje w temperaturze 117—118°; ester etylowy kwasu 1-(2-fenoksyetylo)-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 168—169° pod ciśnieniem 1 mm Hg, którego fumaran topnieje w temperaturze 138—139°; ester etylowy kwasu 1-cynamylo-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 170—178° pod ciśnieniem 0,02 mm Hg, którego fumaran topnieje w temperaturze 164—165°; ester etylowy kwasu 1-n-propylo-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 112—114° pod ciśnieniem 2 mm Hg, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 168—169°; ester etylowy kwasu 1-(3-fenylpropylo)-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 134—139° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg, którego fumaran topnieje w temperaturze 153—154°; ester etylowy kwasu 1-(2-fenylpropylo)-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego i ester etylowy kwasu 1-[2-(N-fenylpropionamido)-etylo]-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego.

1 g estru etylowego kwasu 1-[3-(4-nitrofenylo)-propylo]-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego rozpuszcza się w temperaturze 50°, przy mieszanii, w lodowatym kwasie octowym. Do roztworu tego wkrapla się w ciągu 2 minut roztwór 3,5 ml stężonego kwasu solnego oraz 2,5 g chlorku cynkowego i całość ogrzewa w ciągu 30 minut do temperatury 90°. Po ochłodzeniu mieszaninę zadaje się 2 ml stężonego roztworu wodorotlenku sodowego (do pH 3,5), oddziela się pozostały szlam i przemycza go wodą. Roztwór alkalizuje się stężonym roztworem amoniaku i ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy suszy się i zatęża, a pozostałość destyluje. Ester etylowy kwasu 1-[3-(4-aminofenylo)-propylo]-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego odbiera się w temperaturze 180—190° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg.

Przykład III. W kolbie sulfonacyjnej o pojemności 350 ml poddaje się reakcji, w atmosferze azotu i przy mieszanii, 0,64 g litu oraz 7,4 g bromobenzenu w 32 ml bezwodnego eteru. Całość utrzymuje się w temperaturze wrzenia w ciągu 2 godzin, po czym dodaje w temperaturze 30° 11,4 g trójfenylometanu i miesza w ciągu 30 minut. Roztwór zabarwia się przy tym na czerwono. Wkrapla się następnie 6,5 g estru etylowego kwasu 1-(3-fenylpropylo)-izonipekotynowego w 32 ml bezwodnego eteru, miesza całość w ciągu 7 minut w temperaturze 30° i dodaje 8,5 g 2-metylo-2-bromometylo-1,3-dioksalanu w 13,5 ml bezwodnego eteru, utrzymując przy tym stan wrzenia. Po 2-godzinym utrzymywaniu temperatury wrzenia dodaje się 30 ml wody i oddziela fazę eterową. Warstwę wodną ekstrahuje się dwukrotnie eterem, a połączone roztwory eterowe zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się na go-

rać w alkoholu, po ochłodzeniu wytrąca się trójfenyłometan, który odsącza się i przemywa alkoholem. Przesącz zateża się, a pozostałość zadaje 6n roztworem kwasu solnego, utrzymuje w temperaturze 70° w ciągu 4 godzin, po czym chłodzi, alkalizuje stężonym roztworem amoniaku i ekstrahuje dokładnie eterem. Roztwór eterowy suszy się i zateża. Pozostałość przedestylowuje się, odbierając frakcję wrzącą w temperaturze 160—190° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg.

Produkt przeprowadza się w typowy sposób w chlorowodorek. Otrzymany chlorowodorek estru etylowego kwasu 1-(3-fenylopropylo)-4-acetonyloizonipekotynowego topnieje w temperaturze 165°, jest on identyczny z substancją wzorcową otrzymaną w inny sposób.

Przykład IV. Do roztworu 5,5 g bromobenzenu w 50 ml bezwodnego eteru, umieszczonego w czteroszylnej kolbie o pojemności 200 ml, dodaje się przy mieszaniu, w atmosferze azotu, 0,49 g pociętego na małe kawałki i przemytego eterem naftowym drutu litowego. Eter zaczyna przy tym wrzeć. Po ustaniu reakcji mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 2,5 godzin. Do otrzymanego roztworu fenylolitu dodaje się w jednej porcji 7,6 g trójfenyłometanu w 25 ml bezwodnego 1,2-dwumetoksyetanu. Na skutek tworzenia się trójfenyłometylolitu roztwór barwi się na kolor głęboko czerwony i zaczyna lekko wrzeć. Po 20-minutowym mieszaniu w temperaturze otoczenia dodaje się w temperaturze 28° 6,4 g nitylu kwasu 1-(2-fenyloetylo)-izonipekotynowego w 5 ml bezwodnego eteru. Następuje przy tym niewielki wzrost temperatury, a roztwór odbarwia się. Roztwór miesza się w temperaturze otoczenia w ciągu 10 minut, po czym dodaje w jednej porcji 4,0 g bromku propargilu (3-bromopropynu) w 20 ml bezwodnego eteru. Całość miesza się w ciągu 2,5 godziny w temperaturze otoczenia, przy czym z roztworu wypada żółty osad bromku litowego. Do mieszaniny poreakcyjnej dodaje się 20 ml wody i zateża ją w wyparce obrotowej. Pozostałość rozpuszcza się w eterze, a otrzymany roztwór ekstrahuje się czterokrotnie rozcieńczonym roztworem kwasu solnego.

Kwaśny ekstrakt alkalizuje się i ekstrahuje dokładnie chloroformem, a roztwór chloroformowy suszy i zateża. Pozostałość rozpuszcza się w eterze, roztwór suszy i zateża, a pozostałość destyluje. Nityl kwasu 1-(2-fenyloetylo)-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego odbiera się w temperaturze 141—170° pod ciśnieniem 0,05 mm Hg.

12,6 g nitylu kwasu 1-(2-fenyloetylo)-2-(2-propynylo)-izonipekotynowego wraz ze 150 ml 1n roztworu kwasu siarkowego i 1,5 g siarczanu srebrnego utrzymuje się, przy mieszaniu, w ciągu 3 godzin w temperaturze 60—70°. Otrzymaną zawiesinę sączy się, filtrat alkalizuje stężonym wodnym roztworem amoniaku, całość przy tym chłodząc, a następnie dwukrotnie ekstrahuje chloroformem. Połączone roztwory chloroformowe przemywa się roztworem chlorku sodowego, suszy i zateża, a pozostałość destyluje w wysokiej próżni. Nityl

kwasu 1-(2-fenyloetylo)-4-acetonyloizonipekotynowego wrze w temperaturze 140—150° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg.

Mieszaninę 2,7 g nitylu kwasu 1-(2-fenyloetylo)-4-acetonyloizonipekotynowego, 10 ml bezwodnego etanolu i 2,3 ml stężonego roztworu kwasu siarkowego utrzymuje się w ciągu 11 godzin w stanie wrzenia. Roztwór alkalizuje się następnie, chłodząc go przy tym, stężonym roztworem amoniaku i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt suszy się, po czym odparowuje się chloroform, a pozostałość poddaje destylacji. Ester etylowy kwasu 1-(2-fenyloetylo)-4-acetonyloizonipekotynowego wrze w temperaturze 140—156° pod ciśnieniem 0,07 mm Hg. Chlorowodorek utworzony za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru topnieje w temperaturze 199—200°.

Zastrzeżenia patentowe

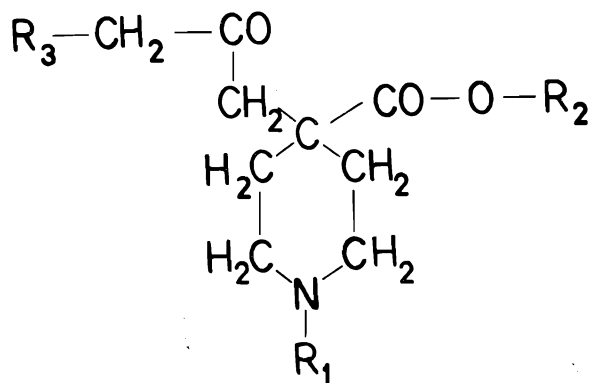
1. Sposób wytwarzania pochodnych piperydyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową zawierającą do 9 atomów węgla, grupę fenyloalkilową zawierającą do 10 atomów węgla, niepodstawioną lub podstawioną w pierścieniu grupą nitrową, aminową, atomem chlorowca o liczbie atomowej do 35 lub grupą 3,4-metylenodwukosylową, i w której grupa fenyłowa łączy się z alkilową bezpośrednio lub przez atom tlenu, grupę karbonylową, hydroksymetylenową, iminową, alkanokarbonylometylenową zawierającą do 4 atomów węgla lub alkanokarbonyloiminową zawierającą do 3 atomów węgla albo też oznacza grupę cynamylową, R_2 oznacza grupę alkilową zawierającą do 2 atomów węgla, a R_3 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 i R_3 mają znaczenia jak we wzorze 1, poddaje się reakcji z reaktywnym estrem związku o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 ma znaczenie podane we wzorze 1, a otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w ich sole addycyjne z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że na związek o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1 przy omawianiu wzoru 1, działa się wodnym roztworem kwasów mineralnych zawierających jony srebrne, a otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w ich sole z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

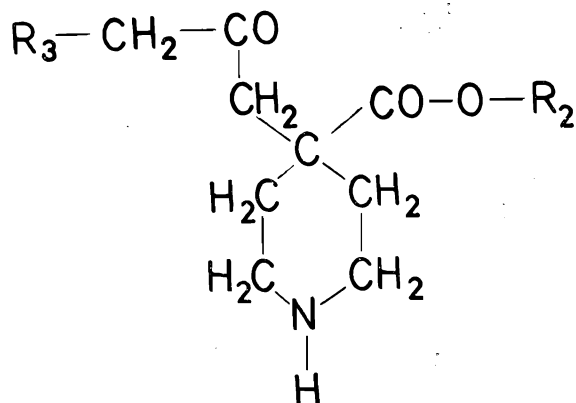
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że sól metalu alkalicznego estru kwasu izonipekotynowego o wzorze ogólnym 5, w którym X^+ oznacza jon metalu alkalicznego, najkorzystniej litu, R'_1 ma znaczenie jak R_1 w zastrz. 1, z wyjątkiem podstawników zawierających grupy karbonylowe, hydroksymetylenowe i iminowe, a R_2 ma znaczenie podane w zastrz. 1 dla wzoru 1, poddaje się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego reakcji z reaktywnym estrem związku o wzorze ogólnym 6, w którym R_4 i R_5 oznaczają atomy wodoru lub niższe grupy alkilowe, a R_3 ma znaczenie podane w zastrz. 1, a następnie otrzy-

many ketal przeprowadza w związek o wzorze ogólnym 1, ewentualnie z równoczesną przemianą podstawionej jako R'_1 grupy alkenodwuoksymetylenowej w grupę karbonylową, zaś otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w ich sole addycyjne z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

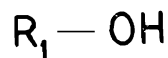
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związki o wzorze ogólnym 9, w którym R_1 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1 przy omawianiu wzoru 1, poddaje się reakcji alkoholizy, a otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w ich sole z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.



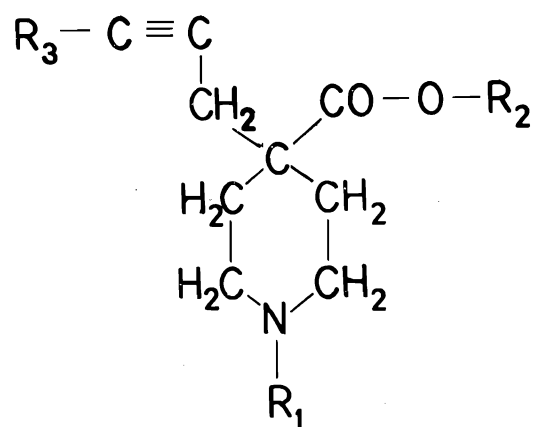
Wzór 1



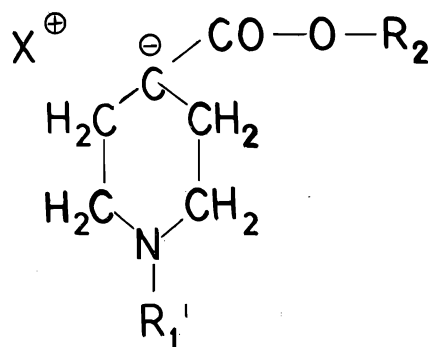
Wzór 2



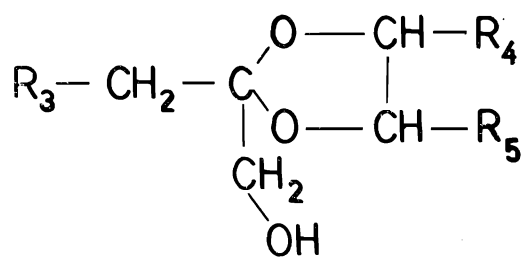
Wzór 3



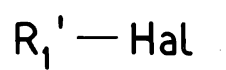
Wzór 4



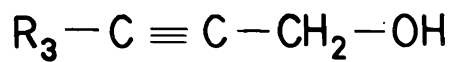
Wzór 5



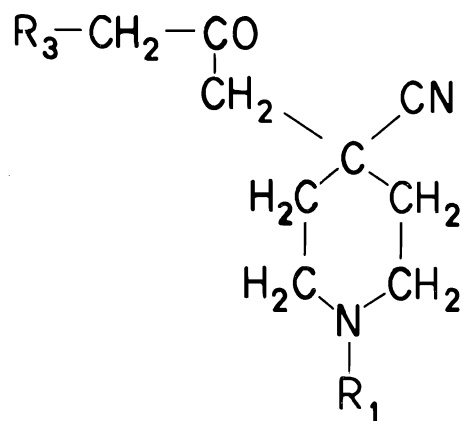
Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8



Wzór 9