

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 290 932

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1999 - 809  
(22) Přihlášeno: 09.09.1997  
(30) Právo přednosti:  
11.09.1996 GB 1996/9618967  
(40) Zveřejněno: 17.11.1999  
(Věstník č. 11/1999)  
(47) Uděleno: 11.09.2002  
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13.11.2002  
(Věstník č. 11/2002)  
(86) PCT číslo: PCT/EP97/05167  
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 98/011067

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

C 07 D 211/26

C 07 D 498/04

/(C 07 D 498/04, C 07 D 265:00, C  
07 D 209:00)

(73) Majitel patentu:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce vynálezu:

Fedouloff Michael, Harlow, GB;  
Guest David William, Harlow, GB;  
Smith Gillian Elisabeth, Harlow, GB;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hájkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy 1-butyl-4-  
piperidylmethylaminu**

(57) Anotace:

Způsob přípravy 1-butyl-4-piperidylmethylaminu, a) reakcí  
isonipekotamidu (4-piperidinkarboxamidu) a 1-brombutanu za  
vzniku N-butylderivátu isonipekotamidu a b) jeho redukci  
působením LiAlH<sub>4</sub>. Reakce a) a b) se uskuteční v toluenu jako  
rozpouštědla.

CZ 290932 B6

**Způsob přípravy 1-butyl-4-piperidylmethylaminu**Oblast techniky

5

Tento vynález se týká nového syntetického způsobu přípravy meziprojektu, který je užitečný k přípravě sloučenin s farmakologickým účinkem.

10 Dosavadní stav techniky

Publikace společnosti Smith Kline Beecham plc WO 93/03725, WO 93/05038, WO 93/08187, WO 93/16072, WO 93/18027, WO 93/18036, WO 94/07859, WO 94/08965, WO 94/08994, WO 94/08995, WO 94/08998, WO 94/17071 popisují sloučeniny s aktivitou antagonistů receptorů 5-HT<sub>4</sub>.

15

WO 93/18036, příklad 3, popisuje N-[(1-butyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]-oxazino[3,2-a]indol-10-karboxamid SB 207266, (hydrochloridová sůl je SB 207266-A), který vyvinula společnost SmithKline Beecham plc jako účinnou složku léku k ošetřování syndromu dráždivého střeva.

20

WO 93/18036 popisuje způsob přípravy SB 207266-A z N-[(1-butyl-4-piperidyl)methyl]indol-3-karboxamidu (tj. sloučeniny odpovídající SB 207266 bez oxazinové části) reakcí s N-chlorsukcinimidem a 3-brom-1-propanolem, a následnou reakcí s uhličitánem sodným. N-[(1-butyl-4-piperidyl)methyl]indol-3-karboxamid se připraví reakcí 1-butyl-4-piperidylmethylaminu s kyselinou indol-3-karboxylovou. 1-Butyl-4-piperidylmethylamin se připraví způsobem, jaký je uveden v popise 7 ve WO 93/05038 a v popise 1 ve WO 93/18036, ve třech krocích, z isonipekotamidu (4-piperidinkarboxamidu) a 1-butylderivátu isonipekotamidu (4-piperidinkarboxamidu), který se dehydratuje na odpovídající nitril a potom redukuje v etheru prostřednictvím LiAlH<sub>4</sub>.

30

Podstata vynálezu

35 Nyní byl nalezen alternativní způsob přípravy 1-butyl-4-piperidylmethylaminu, který zahrnuje použití běžného rozpouštědla, umožňující průběh ve dvou krocích bez izolace N-butylderivátu isonipekotamidu (4-piperidinkarboxamidu).

Podle toho tento vynález poskytuje způsob přípravy 1-butyl-4-piperidylmethylaminu, který 40 spočívá v tom, že

i) isonipekotamid (4-piperidinkarboxamid) se nechá reagovat s 1-brombutanem za vzniku N-butylderivátu isonipekotamidu (4-piperidinkarboxamidu), a následně

45 ii) získaná sloučenina se redukuje pomocí LiAlH<sub>4</sub>,

jehož podstata spočívá v tom, že reakce i) a ii) se uskutečňují v toluenu jako rozpouštědle.

Výhody tohoto způsobu ve srovnání se způsoby dříve popsány jsou tyto:

50

1. Toluén neobsahuje žádné přísady, zatímco tetrahydrofuran obsahuje stabilizátor (di-terc-butylkresol), který se může z 1-butyl-4-piperidylmethylaminu odstranit pouze frakční destilací.

2. Celý způsob nezahrnuje přípravu/izolaci nitrilového meziprojektu a je tedy o jeden krok 55 kratší.

3. Způsob používá jediné rozpouštědlo a vylučuje použití ethanolu, chloroformu a tetrahydrofuranu.

5 Výhodně se způsob provádí bez izolace N-butyl-derivátu 4-piperidinkarboxamidu (isonipekotamidu).

Výhodně se při reakci i) přidává uhličitán draselný a směs se zahřívá pod zpětným chladičem za Dean-Star-kových podmínek.

10

Výhodně se reakční směs po redukci zpracuje s horkým roztokem hydroxidu sodného a směs se extrahuje organickým rozpouštědlem. Zvláštní extraktivní provedení reakce prostřednictvím  $\text{LiAlH}_4$  snižuje spotřebu rozpouštědla a ztrátu produktu na pevných zbytcích hliníku.

15 Připravený 1-butyl-4-piperidylmethylamin se dá použít pro přípravu N-[(1-n-butyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-karboxamidu (neboli SB 207266) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, která spočívá v tom, že 1-butyl-4-piperidyl-methylamin, připravený jak je zde popsáno, se následně kondenzuje s příslušným  
20 substituentů, která zahrnuje cyklizaci na N-[(1-n-butyl-4-piperidyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-karboxamid.

#### Příklady provedení vynálezu

25

Následující příklady ilustrují vynález.

#### Příklad 1

30

4-Piperidinkarboxamid (isonipekotamid) a 2 ekvivalenty uhličitanu draselného se mísily v toluenu a podrobily se reakci s 1 ekvivalentem 1-brombutanu. Reakční směs se zahřívá 2 h pod zpětným chladičem při teplotě 107 až 110 °C. Po ochlazení na teplotu 80 až 85 °C se směs promyla horkou vodou a následně horkým vodným roztokem uhličitanu draselného. Výsledný  
35 roztok 1-butyl-isonipekotamidu (1-butyl-4-piperidinkarboxamidu) v toluenu se odpařil do sucha azeotropickou destilací a reakční objem se udržel přidávkou čerstvého toluenu.

Roztok toluenu se pod dusíkovou atmosférou ochladil na 0 až 5 °C. Za 1 h se přidaly 2,0 ekvivalenty 1,0 M roztoku  $\text{LiAlH}_4$ . 2 THF v toluenu za udržení teploty pod 10 °C. Směs se  
40 nechala ohřát na teplotu místnosti a potom se zahřívá 1 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení na 0 až 5 °C se za hodinu opatrně přidalo 1,5 ekvivalentu (vzhledem k substrátu) 32 % hmotn. roztoku hydroxidu sodného za udržení teploty pod 10 °C. Směs se míchala 30 min při teplotě místnosti a sraženina se zfiltrovala přes celit a filtr se pečlivě promyl toluenem. Filtrát se odpařil ve vakuu za poskytnutí 1-butyl-4-piperidylmethylaminu jako světle žlutého oleje a výtěžek  
45 72 % obsahoval asi 13 % hmotn. toluenu (po úpravě obsahu toluenu).

#### Příklad 2

50

Alternativně se první část přípravy může provést tímto způsobem:

4-Piperidinkarboxamid (isonipekotamid) a 2 ekvivalenty 5 M vodného roztoku uhličitanu draselného se mísily v toluenu a podrobily se reakci s 1 ekvivalentem 1-brombutanu. Reakční  
směs se zahřívá 2 h pod zpětným chladičem při teplotě 107 až 110 °C. Po ochlazení na teplotu  
55 75 až 80 °C se směs promyla horkou vodou a následně horkým vodným roztokem uhličitanu

draselného. Výsledný roztok 1-butyl-isonipekotamidu (1-butyl-4-piperidinkarboxamidu) v toluenu se odpařil do sucha azeotropickou destilací a reakční objem se udržoval přidavkem čerstvého toluenu.

### Příklad 3

3-Litrová nádoba se propláchla dusíkem a naplnila 112,1 g (0,87 mol) isonipekotamidu (4-piperidinkarboxamidu) a 785 ml suchého toluenu. Suspenze se ohřála na 50 °C a v jedné porci se přidalo 248 g (1,79 mol) uhličitany draselného a 119,8 g (0,87 mol) butylbromidu. Výsledná směs se zahřívala 3 h pod zpětným chladičem s Dean-Starkovým nástavcem a potom se ochladila na 65 °C a reakce se prudce přerušila přidavkem 875 ml vody. Vodná fáze se při teplotě přibližně 80 °C oddělila a organická vrstva se vysušila azeotropickým oddestilováním 200 ml toluenu. K udržení konstantního objemu se přidalo 200 ml čerstvého toluenu.

Reakční směs se ochladila na přibližně 5 °C a podrobila se reakci s 500 ml 3,5 m (1,75 mol) roztoku  $\text{LiAlH}_4 \cdot 2 \text{ THF}$  v toluenu, který se přidal po kapkách. Směs se mísila 1 h při teplotě přibližně 55 °C po dobu dalších 2 h. Reakce se potom prudce ochladila opatrným přidáním 1200 ml (10,8 m) roztoku hydroxidu sodného a ohřála na přibližně 70 °C. Vodná fáze se oddělila a promyla dvakrát vždy 300 ml toluenu. Spojené organické výplachy se odpařily za sníženého tlaku a produkt, 127 g (výtěžek 85 %) 1-butyl-4-piperidylmethylaminu (SB 211 156), se izoloval vakuovou destilací jako světle žlutý olej (teplota varu = 106 °C, tlak přibližně 2,67 kPa).

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy 1-butyl-4-piperidylmethyl-aminu, při kterém
  - i) 4-piperidinkarboxamid neboli isonipekotamid se nechá reagovat s 1-brombutanem za vzniku N-butylderivátu 4-piperidinkarboxamidu a následně
  - ii) získaný meziprodukt se redukuje pomocí  $\text{LiAlH}_4$ ,

**v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se reakce i) a ii) uskutečňují v toluenu jako rozpouštědlo.
2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se provádí bez izolace N-butyl-derivátu 4-piperidin-karboxamidu.
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se při reakci i) přidává uhličitany draselný a směs se zahřívá pod zpětným chladičem za Dean-Starkových podmínek.
4. Způsob podle nároku 1, 2 nebo 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se reakční směs po redukcí zpracuje s horkým roztokem hydroxidu sodného a směs se extrahuje organickým rozpouštědlem.

---

Konec dokumentu

---