

Союз Советских
Социалистических
Республик



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(11) 967275

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 28.11.79 (21) 2847573/23-04

(23) Приоритет - (32) 29.11.78

(31) 965137 (33) США

Опубликовано 15.10.82. Бюллетень № 38

Дата опубликования описания 15.10.82

(51) М. Кл.³

C 07 D 211/14

(53) УДК 547.822.

.3.07(088.8)

(72) Автор
изобретения

Иностранец
Деннис Майкл Зиммерман
(США)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Эли Лилли энд Компани"
(США)

ВСЕСОЮЗНАЯ

13 ПАТЕНТНО- 13
ТЕХНИЧЕСКАЯ
БИБЛИОТЕКА

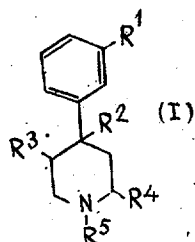
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-ФЕНИЛПИПЕРИДИНОВ
ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

Изобретение относится к способам получения новых 4-фенилпиперидинов, которые могут быть использованы в качестве обезболивающих средств.

Известна реакция алкилирования иммониевых солей с помощью литийорганических соединений [1].

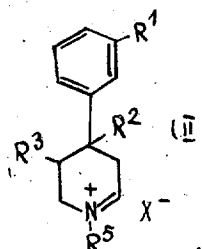
Целью изобретения является разработка на основе известного метода способа получения новых соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Поставленная цель достигается способом получения 4-фенилпиперидинов общей формулы



где R¹ - окси- или метоксигруппа,
R², R³,
R⁴, R⁵ - алкил с 1-4 С,

который заключается во взаимодействии иммониевой соли формулы



15 в которой R¹, R², R³ и R⁵ имеют указанные значения, а X⁻ является BF₄⁻ с С алкилирующим агентом R⁴Li, где R⁴ имеет указанные значения.

20 В группу соединений формулы I включены также фармацевтически приемлемые аддитивные соли кислот. Такими солями являются соли, получаемые с помощью обычно используемых неорганических кислот, таких как, хлористоводородная, бромистоводородная, серная, хлорная, фосфорная и аналогичные кислоты.

25 Органические кислоты могут также применяться для образования солей формулы I. Обычно применяемые орга-

нические кислоты включают уксусную, малеиновую, пикриновую, бензойную, янтарную, лимонную, аскорбиновую и аналогичные кислоты. Пиперидины формулы I дополнительно образуют четвертичные соли аммония с рядом алкилирующих агентов, таких как хлористый метил, бромистый этил, аллилийодид, диметилсульфат и аналогичные.

Реакция алкилирования для получения тетразамещенных пиперидинов формулы I осуществляется путем смешения соответствующего R^4Li алкилирующего реагента с 1, 4, 5-тризамещенно-4-арил-3, 4, 5, 6-тетрагидропиперидиновой солью. Алкилирующий реагент обычно применяют более чем в одном молярном избытке, например примерно от 1 до 100 молярном избытке по отношению к имониевой соли. Алкилирование может проводиться в любом из органических растворителей, таких как диэтиловый эфир, тетрагидрофур, дихлорметан, бензол, диоксан и аналогичных. Реакции при температуре примерно от 20 до 40°C обычно по существу завершаются примерно за 1-10 ч. Полученный тетразамещенный 4-арилпиперидин формулы I может быть легко выделен путем разложения какого-либо непрореагировавшего алкилирующего агента, например, промывкой реакционной смеси водным раствором хлористого аммония или аналогичными.

Органический слой затем отделяется, и растворитель выпаривается из него для получения 1, 2, 4, 5-тетразамещенного 4-арилпиперидина формулы I. Полученное соединение может быть далее очищено при необходимости обычными методами, например хроматографией, перегонкой, кристаллизацией и аналогичными.

Пример 1. 1, 2, 4, 5-тетраметил-4-(3-метоксифенил)-пиперидин.

Раствор 34,3 г 1, 4, 5-триметил-4-(3-метоксифенил)-3, 4, 5, 6-тетрагидропиперидиний тетрафторбората в 60 мл 1, 6 М раствора метиллития в диэтиловом эфире перемешивается в течение двух часов при 25°C. Реакционная смесь затем разбавляется 50 мл насыщенного водного раствора хлористого аммония. Органический слой отделяется, промывается несколько раз водой, высушивается и растворитель удаляется путем выпаривания при пониженном давлении для получения 3,2 г 1, 2, 4, 5-тетраметил-4-(3-метоксифенил)-пиперидина. Полученный таким способом продукт растворяется в 35 мл диизопропилового эфира, содержащего 1,5 г малеиновой кислоты в 75 мл этилацетата. Образовавшийся твердый осадок собирается, высушивается и идентифицируется как 1, 2, 4,

5-тетраметил-4-(3-метоксифенил)-пиперидиний малеат. Т.пл. 119-121,5°C.

Анализ для $C_{20}H_{29}NO_5$.

Вычислено: C 66,09, H 8,04, N 3,85.

Найдено: C 65,88, H 7,82, N 3,72.

Пример 2. 1, 2, 4, 5-тетраметил-4-(3-оксифенил)-пиперидин.

Раствор 900 мг 1, 2, 4, 5-тетраметил-4-(3-метоксифенил)-пиперидина в 10 мл ледяной уксусной кислоты, содержащий 10 мл 48%-ного водного раствора бромистоводородной кислоты, перемешивается при 25°C в течение 24 ч. Реакционная смесь затем разбавляется водой и подщелачивается до pH 10 гидроокисью натрия, и водный щелочной раствор экстрагируется диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты объединяются, промываются свежей водой и высушиваются. Удаление растворителя путем выпаривания при пониженном давлении дает масло. Масло, полученное таким образом, кристаллизуется этилацетатом. Перекристаллизация продукта из 95 мл этилацетата дает 640 мг 1, 2, 4, 5-тетраметил-4-(3-оксифенил)-пиперидина.

Т.пл. 2077°C (с разложением).

Анализ для $C_{15}H_{23}NO$.

Вычислено: C 77,21, H 9,94, N 6,00.

Найдено: C 76,94, H 9,76, N 5,89.

Пример 3. 1, 2, 3-триметил-4-н-пропил-4-(3-метоксифенил)-пиперидин.

Раствор 10 г 1, 5-диметил-4-н-пропил-4-(3-метоксифенил)-3, 4, 5, 6-тетрагидропиперидиний тетрафторбората в 200 мл диэтилового эфира, содержащий 100 мл 1, 6 М метиллития в диэтиловом эфире перемешивается при окружающей температуре в течение 4 ч. Реакционная смесь затем промывается 100 мл насыщенного водного раствора хлористого аммония, несколько раз водой и высушивается. Удаление растворителя путем выпаривания при пониженном давлении дает 9,4 г 1, 2, 5-триметил-4-н-пропил-4-(3-метоксифенил)-пиперидина.

Раствор 790 г полученного таким образом продукта растворяют в 20 мл этилацетата и перемешивают при добавлении 340 мг малеиновой кислоты. Образовавшийся осадок собирается, высушивается и идентифицируется как 1, 2, 5-триметил-4-н-пропил-4-(3-метоксифенил)-пиперидиний малеат.

Т.пл. 114-116°C.

Анализ для $C_{22}H_{33}NO_5$.

Вычислено: C 67,49, H 8,50, N 3,58.

Найдено: C 67,29, H 8,24, N 3,88.

Следуя описанному методу (пример 2) 1,1 г 1, 2, 5-триметил-4-н-пропил-4-(3-метоксифенил)-пиперидина

вводят во взаимодействие с 25 мл 48%-ного раствора бромистоводородной кислоты и 25 мл ледяной уксусной кислоты, добавляя после выделения и очистки путем перекристаллизации из 100 мл этилацетата 730 мл 1,2,5-триметио-4-н-пропил-4-(3-оксифенил)-пиперидин. Т.пл. 214-215°С.

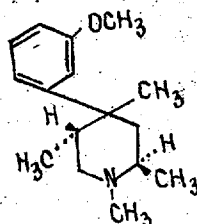
Анализ для $C_{17}H_{26}NO$.

Вычислено: С 78,11, Н 10,41, N 5,36.

Найдено: С 78,07, Н 10,13, N 5,22.

Пример 4. Разделение 1,2,4,5-тетраметил-4-(3-метоксифенил)-пиперидина.

3,3 г рацемического 1,2,4,5-тетраметил-4-(3-метоксифенил)-пиперидина формулы



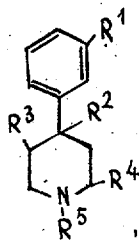
и 5,03 г моногидрата (+)-дibenзоил- α -винной кислоты вводят вместе в реакцию с получением смеси соответствующих (+), (-) и (-), (-) солей.

Смесь разделяют с помощью фракционной кристаллизацией в этаноле, и (-)-пиперидиновое основание высвобождают из выпадавшей в осадок соли 1 н. NaOH.

Фильтрат (4,49 г), содержащий преимущественно (+), (-) соль, обрабатывают 1 н. гидроокисью натрия для выделения неочищенного (+)-пиперидинового основания, которое далее очищают обработкой моногидратом (+)-дibenзоил- α -винной кислоты с последующей дополнительной фракционной кристаллизацией этанолом и нейтрализацией 1 н. NaOH. После окончательной очистки получают 1,18 г (+)-энантиометра $[\alpha]_D^{25} +29,82^\circ$ и 1,15 г (-)-энантиомера $[\alpha]_D^{25} -29,74^\circ$ С.

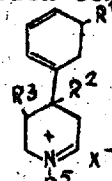
Формула изобретения

1. Способ получения 4-фенилпиперидинов общей формулы I



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 - окси- или метоксигруппа, алкил с 1-4 С

или их фармацевтически приемлемых солей, заключающийся во взаимодействии иммониевой соли общей формулы II



где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют указанные значения;

X^- - BF_4^- с алкилирующим агентом формулы R^4Li ,

где R^4 имеет указанные значения, и, в случае необходимости, с последующей диэтерификацией соединения I, когда R^1 - метоксигруппа, и выделяют целевой продукт в свободном виде или в виде их фармацевтически приемлемых солей.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что для получения 1,2,4,5-тетраметил-4-(3-метоксифенил)-пиперидина-1,4,5-триметил-4-(3-метоксифенил)-3,5,5,6-тетрагидропиридиний-тетрафторборат подвергают взаимодействию с метиллитием.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что для получения гидробромида 1,2,4,5-тетраметил-4-(3-оксифенил)-пиперидина, 1,4,5-триметил-4-(3-метоксифенил)-3,4,5,6-тетрагидропиридинийтетрафторборат подвергают взаимодействию с метиллитием с последующей обработкой ледяной уксусной кислоты и водным раствором бромистоводородной кислоты.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что для получения 1,2,5-триметил-4-н-пропил-4-(3-метоксифенил)-пиперидина, 1,5-диметил-4-н-пропил-4-(3-метоксифенил)-3,4,5,6-тетрагидропиридинийтетрафторборат подвергают взаимодействию с метиллитием.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что для получения гидробромида 1,2,5-триметил-4-н-пропил-4-(3-оксифенил)-пиперидина, 1,5-диметил-4-н-пропил-4-(3-метоксифенил)-3,4,5,6-тетрагидропиридинийтетрафторборат подвергают взаимодействию с метиллитием и последующей обработкой с ледяной уксусной кислотой и водным раствором бромистоводородной кислоты.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе
1. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie. Bd XIII/1, 1970. U. Schöllkopf, s. 193.