

COAd 29/24



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 43776

Kl. 12 p, 1/01

Henri Morren

Forest — Bruksela, Belgia

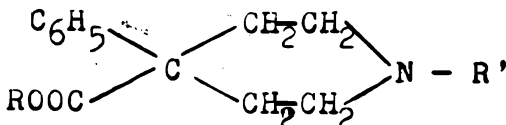
Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny

Patent trwa od dnia 15 listopada 1957 r.

Pierwszeństwo: 16 listopada 1956 r. (Belgia).

Znane są właściwości znieczulające morfiny oraz 1-metylo-4-fenilo-4-karboetoksypiperydyny, zwanej powszechnie petydyną.

Zamierzając otrzymać związki o silniejszym działaniu znieczulającym, dokonano syntezy szeregu produktów podobnych do petydyny. Tak np. O. J. Braenden, N. B. Eddy i H. Halbach (Bull. World Health Org. 13, (1955), 937 — 9) oraz N. B. Eddy (J. Org. Chem. 21, (1956), 1925 — 26) opisali substancje odpowiadające wzorowi ogólnemu



w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, a R' oznacza atom wodoru albo rodniki etylowy, propylowy, cykloheksylowy,

2-hydroksyetylowy, aminowy, 2-(dwuetyloamino)-etylowy i 2-hydroksy-3-fenylpropylowy.

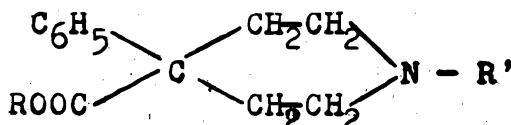
Znieczulające działanie tych związków jednak jest słabsze aniżeli petydyny.

J. Weijlard i współpracownicy (J. Am. Chem. Soc. 78, (1956), 2342—43) otrzymali produkt odpowiadający wyżej podanemu wzorowi, w którym R' oznacza rodnik 2-(p-aminofenilo)-etylowy. Na podstawie prób na zwierzętach stwierdzili oni, że produkt ten wykazuje silniejsze działanie znieczulające niż petydyna, zbliżone do działania morfiny.

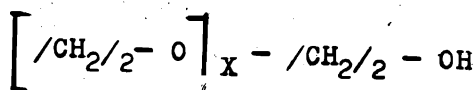
Wreszcie F. Elperh i współpracownicy (Abstr. Papers, 130 posiedzenie Amerykańskiego Towarzystwa Chemicznego, Wrzesień 1956 r., 7 N no. 11) dokonali syntezy związków odpowiadających wzorowi ogólnemu (I), w których R' oznacza jeden z rodników, takich jak fenyletylowy, fenylpropylowy, fenylbutylowy, podstawiony fenyletylowy, pirydyloetylowy, cynamonowy itd.

Niektóre z tych produktów wykazują silniejsze działanie znieczulające od petydyny, zwłaszcza w przypadku gdy R' oznacza rodnik cyanomonowy.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych piperydyny, podstawionych przy azocie rodnikiem alifatycznym, zawierającym co najmniej jedną hydroksylowaną grupę eterową. Pochodne te odpowiadające wzorowi ogólnemu,



w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, a R' rodnik



w którym x oznacza liczby 1 lub 2.

Stwierdzono, że produkty o podanej budowie wykazują kilkakrotnie silniejsze działanie znieczulające od petydyny, zbliżone do działania morfiny. Ponadto produkty te posiadają tę zaletę, że przy takiej samej aktywności są mniej toksyczne od znanych środków znieczulających i nie wykazują niepożądanego ubocznego działania tych ostatnich.

Trudno było przewidzieć, że zwykle zastąpienie grupy metylowej petydyny alifatycznym rodnikiem, zawierającym grupę eterową, wywoła w takim stopniu wzrost działania znieczulającego.

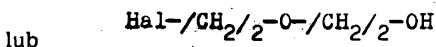
Omawiane produkty nie tylko wykazują silniejsze działanie znieczulające od petydyny, lecz są one również mniej toksyczne i w mniejszym stopniu wywołują skrócenie oddechu.

Próby farmakologiczne przeprowadzone na szczurach z jednym z produktów według wynalazku, a mianowicie 1-[2-(2-hydroksyetoksy)-etylo]-4-fenyl-4-karboetoksypiperydyną (produkt A) oraz z petydyną i z morfina wykazały, że produkty otrzymane sposobem według wynalazku wykazują dwukrotnie wyższą aktywność niż morfina. Wyniki tych prób wyszczególniono w podanej niżej tabeli, w której liczby oznaczają ilość miligramów na kilogram wagi zwierzęcia (szczur), potrzebną do wywołania znieczulenia, jak też dawkę śmiertelną.

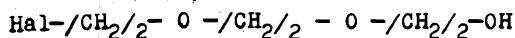
Produkt A Petydyna Morfina

Aktywność przy zastrzykach podskórnych u szczurów	1	25	2
Aktywność przy podawaniu doustnym u szczurów	8	50	8
Toksyczność przy podawaniu doustnym	200	100	±500
Toksyczność przy zastrzykach podskórnych	300	600	±400

Sposób otrzymywania nowych pochodnych piperydyny polega na poddawaniu reakcji 4-fenyl-4-karbaloksypiperydyny z chlorowcową pochodną o wzorze.

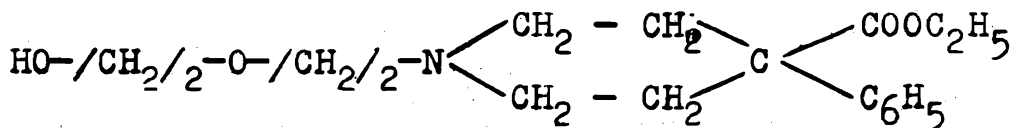


lub



w którym Hal oznacza atom chlorowca, albo na poddawaniu pochodnych 4-fenyl-4-karbaloksypiperydyny, np. 1-(2-hydroksyetilo)-4-fenyl-4-karbaloksypiperydyny i 1-[2-(2-hydroksyetoksy)-etylo]-4-fenyl-4-karbaloksypiperydyny działaniu tlenu etylenu.

Przykład I. Otrzymywanie 1-[2-(2-hydroksyetoksy)-etylo]-4-fenyl-4-karboetoksypiperydyny o wzorze:



Roztwór 34,5 g 4-fenyl-4-karboetoksypiperydyny, 50 g 2-(2-chloroetoksy)-etanolu i 30 cm³ trójetyloaminy ogrzewa się w temperaturze 60°C mieszając w ciągu 30 godzin.

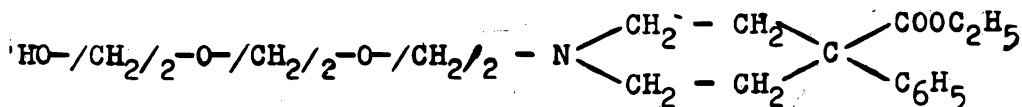
Po oziębieniu dodaje się 50 cm³ benzenu,

mieszaninę przesącza i przesącz ekstrahuje rozcieńczonym kwasem solnym, kwaśny roztwór alkalizuje się roztworem wodorotlenku sodowego i oswobodzone w ten sposób produkty zasadowe ekstrahuje się benzenem. Roztwór

benzenowy osusza się nad wodorotlenkiem sodowym, po czym rozpuszczalnik odparowuje się. Pozostałość poddaje się starannej rektyfikacji w próżni. Otrzymuje się najpierw 9,8 g niezmięnionej 4-fenilo-4-karboetoksypiperydyny, a następnie 28 g 1-[2-(2-hydroksyetoksy)-etylo]-4-fenilo-4-karboetoksypiperydyny o temperaturze wrzenia 170°C pod ciśnieniem 0,02 mm Hg. Odpowiedni chlorowodorek otrzymuje się

przez traktowanie alkoholowego roztworu zasady niewielkim nadmiarem eterowego roztworu chlorowodoru. Chlorowodorek krystalizuje z mieszaniny alkoholu i eteru i topi się w temperaturze 115°C.

Przykład II. Otrzymywanie 1-[2-[2-(2-hydroksyetoksy)-etaksy]-etylo]-4-fenilo-4-karboetoksypiperydyny o wzorze



Roztwór 16,7 g 4-fenilo-4-karboetoksypiperydyny, 15 cm³ trójetyloaminy, 100 cm³ bezwodnego toluenu i 12,2 g 2-[2-(2-hydroksyetoksy)-etoksy]-1-chloroetanu ogrzewa się w autoklawie w temperaturze 150°C w ciągu 20 godzin. Dalszą przeróbkę przeprowadza się sposobem opisanym w przykładzie I i otrzymuje ostatecznie 1-[2-[2-(2-hydroksyetoksy)-etoksyl-etylo]-4-fenilo-4-karboetoksypiperydynę z wydajnością 60%. Temperatura wrzenia zasady wynosi 205°C pod ciśnieniem 0,01 mm słupa rtęci.

Odpowiedni chlorowodorek otrzymuje się sposobem opisanym w przykładzie I.

Przykład III. Otrzymywanie 1-[2-(2-hydroksyetoksy)-etylo]-4-fenilo-4-karboetoksypiperydyny.

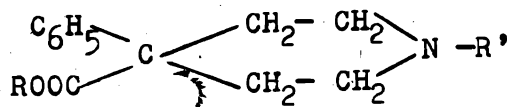
Do 27,7 g 1-(2-hydroksyetilo)-4-fenilo-4-karboetoksypiperydyny rozpuszczonej w 30 cm³ eteru dodaje się 4,8 g (10% nadmiaru) tlenku etylenu rozpuszczonego w 10 cm³ eteru. Całość ogrzewa się w ciągu 5 godzin w autoklawie w temperaturze 100—125°C. Produkt reakcji destyluje się w próżni.

Destylując pod ciśnieniem 0,02 mm Hg otrzymuje się w temperaturze około 170°C — 8,5 g 1-[2-(2-hydroksyetoksy)-etylo]-4-fenilo-4-karboetoksypiperydyny o właściwościach takich jakie podano w przykładzie I.

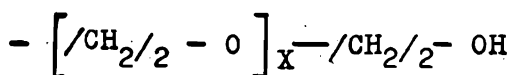
Pod tym samym ciśnieniem (0,02 mm Hg) otrzymuje się następnie w temperaturze około 197—195°C — 2,6 g 1-[2-[2-(2-hydroksyetoksy)-etoksy]-etylo]-4-fenilo-4-karboetoksypiperydyny, o właściwościach takich jakie podano w przykładzie II,

Zastrzeżenie patentowe

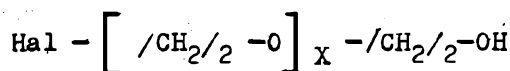
Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny o wzorze ogólnym



w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, a R' — rodnik



w którym x oznacza liczby 1 lub 2, znamieny tym, że na 4-fenilo-4-karboetoksypiperydynę działa się chlorowcową pochodną o wzorze



w którym Hal oznacza atom chlorowca, a x — liczbę 1 lub 2, albo na pochodne 4-fenilo-4-(karboetoksypiperydyny, np. 1-(2-hydroksyetilo)-4-fenilo-4-karboetoksypiperydynę i 1-[2-(2-hydroksyetoksy)-etylo]-4-fenilo-4-karboetoksypiperydynę działa się tlenkiem etylenu.

Henri Morren

Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy