

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

202 494 B

(21) A bejelentés száma: 189/89
(22) A bejelentés napja: 1989.01.18.
(30) Elsőbbségi adatok:
146 647 1988.01.21. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 211/22
A 61 K 31/445

(40) A közzététel napja: 1990.06.28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991.03.28. SZKV 91/03

(72) Feltalálók:

Carr, Albert Anthony, Cincinnati, Ohio (US)
Miller, Francis P., Loveland, Ohio (US)
Nieduzak, Thaddeus R., Cincinnati, Ohio (US)
Sorensen, Stephen M., Cincinnati, Ohio (US)

(73) Szabadalmas:

Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.,
Cincinnati, Ohio (US)

(54) **Eljárás 1,4-diszubsztituált-piperidinil-származékok
és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

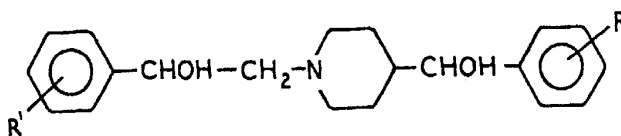
A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű – ahol R és R' jelentése hidrogénatom és halogénatom – vegyületek és gyógyászatiilag alkalmazható savadékos sóik előállítására.

Az eljárás során

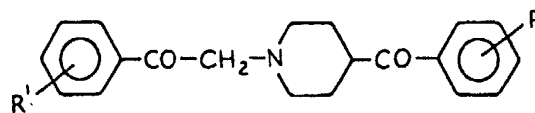
a) a megfelelően szubsztituált (VIII) képletű vegyületet redukálják, vagy

b) a megfelelő 4-hidroxi-metil-szubsztituált piperidint reagáltatják egy adott esetben szubsztituált stírol-oxiddal.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek analgetikus és izomlazító hatással rendelkeznek.



(I)



(VIII)

A leírás terjedelme: 8 oldal (ezen belül 8 ábra)

HU 202 494 B

A találmány tárgya eljárás új, 1,4-diszubsztituált-piperidinil-származékok és az azokat tartalmazó gyógy-szerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti eljárással előállított új, (I) általános képletű piperidinil-származékok értékes farmakológiai tulajdonságokkal, nevezetesen izomlazító és fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek.

A 4 711 899 számú amerikai szabadalmi eljárás hasonló típusú vegyületeket ismert, melyeknél azonban a piperidinil-gyűrű 4-helyén lévő szubsztituens benzoilcsoport, míg a találmány szerinti vegyület a piperidinil gyűrű 4-helyén hidroxil-benzil-csoportot tartalmaz. Az amerikai szabadalmi leírás szerinti vegyületek hipoxia-elleni hatással rendelkeznek.

A 82-217335 számú japán szabadalmi leírás analgetikus és antimiotikus hatású, hasonló kémiai szerkezetű vegyületeket ír le, mely vegyületek azonban a piperidinil-gyűrű 1- és 4-helyén a találmány szerinti-től eltérő szubsztituenset tartalmaznak.

Napjainkban nagyszámú analgetikus hatású vegyület áll rendelkezésünkre. Sajnos, a legtöbb erőteljes hatású analgetikum narkotikus hatást is mutat. A narkotikumok potenciális kábítószerek, ezért arra hajlamos személyeknél kialakulhat a gyógyszerfüggőség.

Nagyszámú izomlazító hatású vegyület is van, ezek legtöbbje azonban nemkívánatos mellékhatásként szedatív hatással is bír és rontja a motoros mozgásokat.

A fentiek miatt fontos célkitűzés narkotikus mellékhatástól mentes, erőteljes analgetikus hatású szerek kifejlesztése.

Hasonlóképpen fontos célkitűzés szedatív és motoros mozgást rontó mellékhatásoktól mentes izomlazító szerek kifejlesztése.

A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű vegyületek, ahol az általános képletben R és R' jelölése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, és gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására, oly módon, hogy a) egy megfelelő (VIII) általános képletű vegyületet redukálunk, vagy b) valamely (IX) általános képletű vegyületet egy (X) általános képletű vegyülettel reagáltatunk.

A leírásban használt halogénatom kifejezés fluor-, klór- vagy brómatomot jelent.

A „gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós só” kifejezés az (I) általános képlettel jellemezhető bázisok bármilyen nem-toxikus szerves vagy szervetlen savaddíciós sóját jelenti. Sóképzéshez jól alkalmazható szervetlen savak például a sósav, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav, valamint a savas fémsók, így nátrium-mono-hidrogén-ortofoszfát és kálium-hidrogén-szulfát.

Megfelelő szerves savak lehetnek például a mono-, di- és trikarbonsavak, így az ecetsav, glikolsav, tejsav, piruvinsav, malonsav, borkósav, glutársav, fumársav, maleinsav, borostyánkósav, citromsav, aszkorbinsav, hidroxil-maleinsav, benzoésav, hidroxil-benzoésav, fenil-ecetsav, fahéjsav, szalicilsav, 2-fenoxil-benzoésav; szulfonsavak, így metánszulfonsav, p-toluol-szulfonsav és 2-hidroxil-etán-szulfonsav.

Az (I) általános képletű vegyületek között vannak olyanok, amelyek aszimmetria centrumokat tartalmaznak. A leírásban bármilyen, az (I) általános képletű vegyületekre vonatkozó referencia a specifikus optikai izomerre, valamint az enantiomerek vagy diasztereomerek keverékére egyaránt vonatkozik. Az optikai izomerek ismert módokon, azaz királis stationer fázisokon való kromatográfiával, vagy királis sóképzéssel keresztül történő feloldással, majd szelektív szétkristályosítással különíthetők el és nyerhetők ki.

A specifikus optikai izomerek ismert módon, enantio-specifikus enzimek felhasználásával is szétválaszthatók. Például az ilyen, alkoholt tartalmazó vegyületekben az alkoholt valamilyen acilező szerrel, így acetil-kloriddal, butiril-kloriddal, klór-acetil-kloriddal vagy valamilyen ekvivalensükkel acilezhetjük. Ezután az acilezett alkoholt tartalmazó vegyületet valamilyen megfelelő enantiospecifikus enzimmel reagáltathatjuk, miáltal enzimátikus hidrolízissel megkaphatjuk a kívánt, sztereoiszomerekusan dúsított alkoholt. A kívánt alkoholt a komplementer sztereoiszomerekusan dúsított acilezett alkoholból ismert kromatográfiás eljárásokkal nyerhetjük ki. Ilyen enzimek például az Aspergillus niger törzsből nyerhető fungális lipáz Amano APT-12^R, valamint a Candida cylindracea törzsből nyerhető fungális lipáz. Az acilezést általában valamilyen szerves oldószerben, mint amilyen a dimetil-formamid, hajtjuk végre. Az enzimátikus hidrolízist valamilyen, adott esetben szerves oldószert, így hexánt, heptánt, kloroformot, etil-étert vagy diklór-metánt tartalmazó vizes puffertben hajthatjuk végre. Az enzim mennyisége széles tartományon belül változhat, amint az a szakember számára nyilvánvaló.

Alternatív módszer az enzimátikus észterezés. Az (I) általános képletű vegyületet tartalmazó racém alkoholt valamilyen megfelelő enantiospecifikus enzimmel reagáltathatjuk valamilyen észterező szer, így vajsav, palmitinsav, laurinsav, etil-acetát vagy diklór-etil-butirát jelenlétében. A kívánt sztereoiszomerekusan dúsított észter és a komplementer sztereoiszomerekusan dúsított alkohol melléktermék ismert kromatográfiás eljárásokkal választható el. A kívánt észter elválasztása után bázisos hidrolízissel kaphatjuk meg a kívánt vegyületet. Az enzimátikus észterezést általában valamilyen szerves oldószerben, így a fent felsoroltak valamelyikében hajthatjuk végre. Egyéb enantiospecifikus enzimek is jól ismertek az irodalomban.

Ha a fenil gyűrűk szubsztituáltak, előnyösen ezek a szubsztituensek a 3-as vagy 4-es helyen helyezkednek el.

A találmány szerinti vegyületek közül legelőnyösebbek az alábbi vegyületek:

a) α -(4-fluor-fenil)-4-[(4-fluor-fenil)-hidroxil-metil]-1-piperidin-etanol;

b) 4-(fenil-hidroxil-metil)- α -fenil-1-piperidin-etanol; és

c) α -(4-fluor-fenil)-4-(fenil-hidroxil-metil)-1-piperidin-etanol.

Az (I) általános képletű 1,4-diszubsztituált-piperi-

dinil-diolokat a találmány szerinti a) eljárással az alábbiak szerint állítjuk elő.

A kiindulási vegyület valamilyen (VIII) általános képletű – ahol R és R' jelentése az (I) általános képletnél megadott – 1,4-diszubsztituált-piperidinil-diketon.

A kívánt 1,4-diszubsztituált-piperidinil-diolt úgy kaphatjuk meg, hogy a (VIII) általános képletű piperidinil-diketont valamilyen megfelelő redukálószerrel redukáljuk.

A (VIII) általános képletű 1,4-diszubsztituált-piperidinil-diketon strukturálisan meg kell feleljen a kívánt 1,4-diszubsztituált-piperidinil-diolnak, mivel minden szubsztituens (a karbonil-csoportok kivételével) megmarad a végtermékben is. Így, ha R' jelentése a kívánt diolban valamilyen 4-fluor-szubsztituens, az alkalmazott diketon is szubsztituált kell legyen fluor-atommal a jelölt fenil gyűrű 4-es helyén.

Például, 2-[4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil]-1-(4-fluor-fenil)-etanon redukációjával α -(4-fluor-fenil)-4-[4-fluor-fenil]hidroxil-metil]-1-piperidin-etanolt nyerhetünk.

A (VIII) képletű diketon kiindulási anyagot az alábbiak szerint állíthatjuk elő.

A kiindulási anyagok: a. valamilyen (VI) általános képletű 4-szubsztituált-piperidin; és b. valamilyen (VII) általános képletű adott esetben szubsztituált-fenacil-halogenid, ahol A, A' és X az (I) képlet azonos helyén lévő szubsztituensnek felel meg, és Y jelentése halogénatom, előnyösen klóratom.

A (VI) általános képletű 4-szubsztituált-piperidin strukturálisan meg kell feleljen a kívánt 1,4-diszubsztituált-piperidinil-vegyület megfelelő részének, mivel minden, a 4-szubsztituált piperidinen lévő szubsztituens ugyanazon a helyen marad a végtermékben is. Mivel a kívánt 1,4-diszubsztituált-piperidinil-vegyület esetében X jelentése hidroxil-metilén-csoport, a kiindulási (VI) általános képletű 4-szubsztituált-piperidin is hidroxil-metilén-csoporttal kell legyen szubsztituálva a piperidinil gyűrű 4-es helyén. Ha a kívánt 1,4-diszubsztituált-piperidinil vegyület esetében A jelentése 4-fluor szubsztituens, akkor a 4-szubsztituált-piperidin is fluoratomot kell tartalmazzon a jelölt fenilgyűrű 4-es helyén.

Hasonlóképpen, a (VII) általános képletű, adott esetben szubsztituált-fenacil-halogenid is strukturálisan meg kell feleljen a kívánt 1,4-diszubsztituált-piperidinil vegyület megfelelő részének, mivel minden szubsztituens, az Y = halogénatom kivételével ugyanazon a helyen marad a végtermékben is. Így, ha A' = 4-helyzetű fluor-atom, az adott esetben szubsztituált-fenacil-halogenid is kell tartalmazzon egy fluoratomot a jelölt fenilgyűrű 4-es helyén.

A 4-szubsztituált-piperidint és az adott esetben szubsztituált-fenacil-halogenidet a szintézisben előnyösen közelítőleg ekvivalens mennyiségben alkalmazzuk. Valamelyik reakciópartner kis feleslege nincs befolyással a szintézisre.

A reakciót előnyösen valamilyen szerves vagy szervetlen bázis jelenlétében vezetjük, leginkább nátrium-

hidrogénkarbonátot alkalmazunk. A bázis előnyösen mólfeleslegnyi mennyiségben van jelen a 4-szubsztituált-piperidinre vonatkoztatva.

A reakciót előnyösen valamilyen alkáli-jód katalizátor, rendszerint nátrium-jodid jelenlétében hajtjuk végre. Az alkáli-jód katalizátor általában 0,1–1 mól %-nyi mennyiségben van jelen, a 4-szubsztituált-piperidin vegyület mennyiségére vonatkoztatva.

A 4-szubsztituált-piperidint és az adott esetben szubsztituált-fenacil-halogenidet együtt keverjük, általában 1–30 óra ideig. Előnyösen a reakcióhőmérséklet 25–115 °C közötti, a reakcióközeg pedig valamilyen szerves oldószer. Megfelelő szerves oldószer lehet a diklór-metán, metanol, tetrahydrofurán, toluol, kloroform stb.

A fenti módon előállított 1,4-diszubsztituált-piperidinil származékot a reakcióközegekből valamilyen tetrazoles ismert módszerrel nyerhetjük ki. Megfelelő kinyerési módszer lehet, ha a reakcióközeget valamilyen szerves oldószerrel extraháljuk víz hozzáadása után. A kívánt 1,4-diszubsztituált-piperidinil-származék a szerves fázisban helyezkedik el.

A kapott 1,4-diszubsztituált-piperidinil-származékot bármilyen ismert eljárással tisztíthatjuk. Megfelelő tisztítási módszer lehet, ha valamilyen megfelelő oldószerrendszerből átkristályosítjuk az anyagot. Ha a kívánt termék savaddíciós só formában van jelen, megfelelő oldószerrendszer lehet a metanol/butanon és metanol/etil-acetát. Ha a kívánt termék szabad bázis formában van jelen, etil-acetát/hexán és kloroform/benzol lehet a megfelelő oldószerrendszer. Természetesen más ismert oldószerrendszerek is eredményesen alkalmazhatók.

Az 1,4-diszubsztituált-piperidinil-diketon redukációját sokféle ismert redukálószerrel hajthatjuk végre. Általában lítium-alumínium-hidrid és nátrium-bórhidrid alkalmazható a legmegfelelőbbben, különösen előnyös a nátrium-bórhidrid használata.

Ha nátrium-bórhidridet alkalmazunk redukálószerül, előnyösen mólfeleslegben alkalmazzuk az 1,4-diszubsztituált-piperidinil-diketon mennyiségére vonatkoztatva, még előnyösebb, ha minden mól 1,4-diszubsztituált piperidinil diketonra vonatkoztatva 2–4 mól redukálószerrel alkalmazzuk.

A reakcióhőmérséklet előnyösen 0–25 °C közötti, a reakcióidő pedig 1–24 óra. A reakciót előnyösen valamilyen szerves oldószerben, így például tetrahydrofuránban vagy éterben hajtjuk végre. Nátrium-bórhidrid redukálószer alkalmazása esetén különösen előnyös a metanol alkalmazása.

Miután a reakció lejátszódott, azt víz hozzáadásával lefojtjuk. A kapott 1,4-diszubsztituált-piperidinil-diolt sokféle ismert módszerrel kinyerhetjük a reakcióelegyből. Megfelelő módszer lehet, ha víz hozzáadása után valamilyen szerves oldószerrel extraháljuk a reakcióelegyet.

Ezt követően az 1,4-diszubsztituált-diolt bármilyen ismert módon tisztíthatjuk. Megfelelő módszer a valamilyen oldószerből való átkristályosítás. Oldószerrendszerként például metanol/butanol, metanol/etil-

acetát alkalmazható, ha a célvegyület savdaddíciós só formában van jelen. Ha a kívánt vegyület szabad bázis formájú, akkor etil-acetát/hexán és kloroform/benzol rendszerek használhatók. Természetesen egyéb, a szakemberek számára jól ismert oldószerrendszereket is alkalmazhatunk.

A találmány szerinti b. módszer az 1,4-diszubsztituált-piperidinildiolok (I) általános képletű vegyületek előállítására a következő.

A kiindulási anyagok a (IX) és (X) általános képletű vegyületek lehetnek, ahol R és R' jelentése az (I) általános képletnél megadott.

A (IX) általános képletű 4-hidroxi-metil-szubsztituált-piperidin struktúrában meg kell feleljen az 1,4-diszubsztituált-piperidinil-diol megfelelő részének, mivel minden szubsztituens az eredeti helyén marad a diolban. Hasonlóképpen, a (X) általános képletű adott esetben szubsztituált-stirol-oxid is struktúrában meg kell feleljen a kívánt 1,4-diszubsztituált piperidinil-diol megfelelő részének, mivel itt is minden szubsztituens változatlanul marad a diolban.

Például, a 4-(fenil-(hidroxil-metil)- α -fenil-1-piperidin-etanol előállítható: i) 4-fehül-hidroxi-metil-piperidin; és ii) stirol-oxid felhasználásával.

Előnyös, ha az adott esetben szubsztituált-stirol-oxid és a 4-hidroxi-metil-szubsztituált-piperidin közelítőleg ekvimorális mennyiségben van jelen a reakcióelegyben, bár egyik reakciópartner kis feleslege sincs hatással a reakcióra. A reakcióidő általában 1-24 óra, a reakcióhőmérséklet pedig 25-115 °C. A reakciót általában valamilyen szerves oldószerben, így például tetrahidrofuranban, toluolban, kloroformban, diklór-metánban stb. hajtjuk végre.

A kívánt 1,4-diszubsztituált-piperidinil-diolt bármely ismert módon kinyerhetjük a reakcióelegyből. Általában úgy járunk el, hogy a dioltartalmú oldószert egy forgó bepárlóban bepároljuk.

A kapott 1,4-diszubsztituált piperidinil-diolt bármely ismert módon tisztíthatjuk. Egy megfelelő tisztítási módszer a valamilyen oldószerrendszerből való átkristályosítás. Ha a diol savdaddíciós só formájában van jelen, akkor megfelelő oldószerrendszer lehet a metanol/butanon, metanol/etil-acetát. Ha a kívánt termék szabad bázis formában van jelen, akkor etil-acetát/hexán és kloroform/benzol alkalmazása a megfelelőbb. Természetesen más, a szakember számára nyilvánvalóan alkalmazható oldószerrendszerek is használhatók.

Amint a leírás elején már említettük, az (I) általános képlettel jellemezhető vegyületek analgetikus hatásúak. Ezek a vegyületek képesek a fájdalomérzés gátlására, például áttételes rák, miokardiális infarktuszok vagy baleseti sérülések okozta fájdalmak esetében.

Erős fájdalomérzés-csökkentő hatásuk ellenére ezek a vegyületek nem mutatnak narkotizáló hatást. Ez azt jelenti, hogy alkalmazásukkal elkerülhető a legtöbb analgetikus szer alkalmazásánál bekövetkező gyógyszerfüggőség kialakulása.

A vegyületek analgetikus hatását a következő vizsgálattal bizonyítottuk.

5-10 egérnek, szubkután vagy intravénásan beadunk 0,1-200 mg/kg vizsgálandó vegyületet. A vegyületek beadása után 30 perccel az egereknek intraperitoneálisan beadunk 0,1 ml 0,25 térfogat%-os ecetsavoldatot.

Az ecetsav oldat beadása után 5 perccel megfigyeljük az egereket, amelyek a fájdalom jeleként kínlódnak vonaglottak.

Azt a vegyületet tekintjük szignifikáns analgetikus hatásúnak, amelynek beadásakor az egerek nem mutatták a fájdalom jeleit.

A vegyületek narkotikus mellékhatástól való mentességét az alábbi vizsgálattal bizonyítottuk.

Három egérnek szubkután beadunk a vizsgálandó vegyületet max. 800 mg/kg dózisban. 30 perccel később az egereket 55 °C-os forró lemezre helyeztük.

Azt a vegyületet tekintjük narkotikus mellékhatástól mentesnek, amelynek beadása esetén az egerek a forró lemezre helyezés után 20 másodpercen belül felkapkodják a mancsukat a lemezről.

A vegyületek izomlazító hatását Straub Farok Teszt alapján vizsgáltuk. Ennél a vizsgálatnál a vegyületeknek az egér sacrococcygeális dorsalis izom morfin által kiváltott hosszantartó összehúzóására gyakorolt gátlás-képességét néztük. A vizsgálatot az alábbi módon hajtottuk végre.

5-10 egérnek beadunk a vizsgálandó vegyületet 0,1-200 mg/kg dózisban. 30 perccel később az egereknek 60 mg/kg morfint adunk be szubkután.

A morfin beadása után 30 perccel megfigyeljük az állatokat: vajon a vizsgálandó vegyület blokkolta-e a morfinnak a sacrococcygeális dorsalis izomra gyakorolt összehúzó hatását. Ennek az izomnak az összehúzó hatása ugyanis abban nyilvánul meg, hogy az egerek farka legalább 90 °-os szögben felemelkedik. Így az a vegyület tekinthető izomlazító hatásúnak, amelynek beadásakor az egerek farka nem emelkedik fel.

A vegyületek szedatív vagy motoros mozgást rontó hatásának hiányát a következő vizsgálattal igazoltuk.

Az egereket előzőleg egy teszt segítségével válogattuk ki: egy percnél 15-öt forduló vízszintes rúdra helyeztük őket, s azokat, amelyek 120 másodpercen belül leestek a rúdról, kizártuk a további vizsgálatból. A többi egérnek, amelyek megfelelték az előbbi kritériumnak, 800 mg/kg dózisban, szubkután vagy intragasztrikusan beadunk a vizsgálandó vegyületet. Harminc perccel később az egereket visszaraktuk a vízszintes forgó rúdra és 90 másodpercig figyeltük őket.

A vegyületek szedatív és motoros mozgást rontó hatása hiányának meghatározásához szükséges az itt kapott eredményeket a Straub Farok Teszt-ben kapott ED₅₀-értékhez hasonlítani. Egy vegyület akkor tekinthető szedatív és motoros mozgást rontó hatástól mentesnek, ha annak a dózisnak, amelynek kb. a fele leestett a forgó rúdról, és annak a dózisnak, amelynek kb. felénél nem jelentkezett a sacrococcygeális dorsalis izom összehúzó hatása, egymáshoz viszonyított aránya körülbelül 2:1 vagy ennél nagyobb.

A találmány szerinti vegyületek különböző utakon

adhatók be. Hatékonyak orálisan beadva, de beadhatók parenterálisan (tehát szubkután, intravénásan, intramuszkulárisan vagy intraperitoneálisan) is.

Általában előnyös a vegyületek parenterálisan történő beadása. A beadott hatóanyag mennyisége függ a páciensről, a beadás módjától, valamint a kezelendő betegség súlyosságától. Kívánatos az ismételt napi adagokban való beadás, ennek pontos meghatározása az orvos feladata és a beteg kondíciójától és a beadás módjától függően változhat.

Bár a kívánatos dózis minden betegnél más és más lehet, általában előnyösen 0,1–200 mg/testsúlykg a dózis orális vagy parenterális beadás esetén. Ez a dózistartomány analgetikumként vagy izomlazítóként való felhasználás esetén egyaránt alkalmazható.

A leírásban használt beteg (páciens) kifejezés meglevő állatokra vonatkozik. Így a találmány szerinti vegyületek fájdalomcsillapítóként és izomlazítóként jól alkalmazhatók madarak, így csirkék és pulykák; vagy emlősök, így ember; főemlősök, valamint juhok, lovak, disznók, kutyák, macskák, patkányok, egerek stb. esetében.

Orális beadás céljára a vegyületeket szilárd vagy folyékony formában, így kapszulák, pirulák, tabletták, ömledékek, porok, szuszpenziók vagy emulziók formájában készíthetjük ki. Szilárd egységdózis forma lehet a szokásos zselatin típusú kapszula, amely a hatóanyagot kívül tartalmazhat még például felületaktív anyagokat, lubrikánsokat, valamint inert töltőanyagokat, így laktózt, szacharózt és kukoricakeményítőt, vagy lehet készletetett hatóanyag-leadású készítmény is. A vegyületek szokásos tablettá alapanyagokkal, így laktózzal, szacharózzal és kukoricakeményítővel, valamint kötőanyagokkal, így például akácmézzgával, gabonakeményítővel vagy zselatinnal; szétesést elősegítő anyagokkal, így burgonyakeményítővel vagy alginssavval; lubrikánsként pedig sztearinsavval vagy magnézium-sztearáttal tablettává is sajtolhatók. A folyékony készítményeket úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot valamilyen vizes vagy nem-vizes, gyógyszeriatilag alkalmazható oldószerben, amely szuszpendálószer, édesítőszer, ízesítőszer és tartósítószer is tartalmazhat, feloldjuk.

Parenterális beadás céljára a vegyületeket feloldhatjuk valamilyen gyógyszeriatilag alkalmazható hordozóanyagban és szuszpenzió vagy oldat alakjában adhatjuk be. Megfelelő, gyógyszeriatilag alkalmazható hordozó lehet a víz, sóoldat, dextróz-oldatok, fruktóz-oldatok, etanol, állati, növényi vagy szintetikus eredetű olajok.

A hordozóanyag tartalmazhat konzerválószeret, puffereket, amint az az irodalomban jól ismert.

Az alább következő példák a találmány szerinti eljárást szemléltetik anélkül, hogy igényünket ezekre a példákra korlátoznánk.

1. példa

2-[4-(4-Fluor-benzoil)-1-piperidinil]-1-(4-fluor-fenil)-etanon-hidroklorid előállítás

35,2 g (140 mmól) 4-fluor-fenil-4-piperidinil-ke-

ton hidroklorid, 27,6 g (160 mmól) 2-klór-4'-fluor-acetofenon, 30 g (300 mmól) kálium-hidrogén-karbonát és 0,1 g kálium-jodid keverékét 300 ml toluol és 20 ml víz keverékéhez adjuk. Ezt az elegyet 24 órán át melegítjük visszafolyatós hűtő alatt.

Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, és a szerves fázist elkülönítjük, félretesszük további tisztítás céljára. A vizes fázist toluóllal extraháljuk, ezt a szerves fázist is elkülönítjük és félretesszük további tisztítás céljára.

A fenti szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd szűrjük. A kapott szűrletet gáznemű sósavval kezeljük, miközben közelítőleg 0 °C-ra hűtjük le.

A kapott csapadékot kiszűrjük, majd metanol/2-butanon elegyből átkristályosítjuk: így 2-[4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil]-1-(4-fluor-fenil)-etanon-hidrokloridot kapunk, melynek olvadáspontja 236–237 °C.

2. példa

2-(4-Fluor-fenil)-4-[4-(4-fluor-fenil)-hidroxi-metil]-1-piperidin-etanol előállítása

75,0 g (200 mmól), az 1. példában leírtak szerint előállított 2-[4-(4-fluor-benzoil)-1-piperidinil]-1-(4-fluor-fenil)-etanon-hidrokloridot 1500 ml metanolban feloldunk, 37,5 g (1000 mmól) nátrium-bór-hidridet adunk az elegyhez kis részletekben, másfél óra alatt. A kapott elegyet egy éjszakán át keverjük.

A reakcióelegyet ezután 500 ml vízzel hígítjuk és 115 óra hosszat keverjük. Körülbelül 1500 ml metanolt párolunk le róla forgó bepárlóban, csökkentett nyomáson. A kapott elegyet ezután kloroformmal extraháljuk.

Az így kapott szerves fázist elkülönítjük, megnézium-szulfát felett szárítjuk, majd szűrjük. A kapott szűrletet ezután forgó bepárlóban olajig koncentrálnak.

Ezt az olajat 500 ml izopropanolban feloldjuk és körülbelül 0 °C-ra hűtjük, csapadék képződéséig.

A kapott csapadékot kiszűrjük, így 2-(4-fluor-fenil)-4-[4-(4-fluor-fenil)hidroxi-metil]-2-piperidin-etanol kapunk, amelynek olvadáspontja 103–105 °C.

3. példa

α -(4-Fluor-fenil)-4-fenil-hidroxi-metil-1-piperidin-etanol előállítás

Először az 1,4-diszubsztituált diketon kiindulási anyagot, a 2-(4-benzoil-1-piperidinil)-1-(4-fluor-fenil)-etanon hidrokloridot állítjuk elő az alábbi módon:

5,0 g (26,4 mmól) fenil-4-piperidinil-ke-ton és 5,5 g (31,7 mmól) 2-klór-4'-fluor-acetofenon 150 ml metanolban készült oldatához 10 g (119 mmól) nátrium-hidrogén-karbonátot adunk. Ezt az elegyet 24 órán át keverjük szobahőmérsékleten.

Az oldatot forgó bepárlóban koncentrálnak, majd vízzel hígítjuk. Ezt az elegyet éterrel extraháljuk. A kapott szerves fázist elkülönítjük, majd 10 %-os vizes sósav oldattal mossuk. A kapott vizes fázist nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk, majd kloroformmal extraháljuk.

A kapott szerves fázist elkülönítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, majd forgó bepárlóban koncentrálnak. A koncentrátumot metanolos sósavval kezeljük és forgó bepárlóban szilárd anyag megjelenéséig koncentrálnak. Ezt a szilárd anyagot metanol/etil-acetát elegyből való átkristályosítással tisztítjuk.

Ily módon 6,0 g 2-(4-benzoil-1-piperidinil)-1-(4-fluor-fenil)-etanon-hidrokloridot kapunk, amelynek olvadáspontja 228-233 °C.

Az előbb kapott vegyületből 2,8 g-ot 100 ml metanolban feloldunk, majd 0,66 g nátrium-bórhidridet adunk hozzá. 24 órán át tartó keverés után az oldatot etil-acetáttal hígítjuk, és vízzel mossuk.

A kapott szerves fázist elkülönítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A kapott szűrletet forgó bepárlóban koncentrálnak, amíg szilárd anyagot nem kapunk. Ezt a szilárd anyagot etil-acetát/hexán elegyben feloldjuk és átkristályosítás után megkapjuk a kívánt terméket.

Termelés: 1,3 g cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 114-116 °C.

4. példa

4-(Fenil-hidroxi-metil)- α -fenil-1-piperidin-etanol előállítás

5,0 g (26,2 mmól) 4-(fenil-hidroxi-metil)-piperidin és 4,1 g (34,5 mmól) stírol-oxid keverékét 150 ml toluolban 24 órán át melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Ezt az oldatot azután forgó bepárlóban koncentrálnak és 10 %-os vizes sósav oldattal hígítjuk.

A kapott elegyet étérrel extraháljuk. A kapott vizes fázist elkülönítjük, nátrium-karbonáttal lúgosítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk.

A kapott szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, aktív szénrel összekeverjük és szűrjük. A szűrletet forgó bepárlóban koncentrálnak sárga szilárd anyagot kapunk. Ezt a nyers szilárd anyagot ciklohe-

xánnal és etil-acetáttal összekeverjük, s a kívánt terméket ebből a közegből való átkristályosítással kapjuk meg. 5,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 104 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű – ahol R és R' jelentése hidrogénatom vagy halogénatom – vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a) valamely (VIII) általános képletű vegyületet – ahol R és R' jelentése a fenti – redukálunk,

b) valamely (IX) általános képletű 4-hidroxi-metil-szubsztituált piperidint (X) általános képletű, adott esetben szubsztituált stírol-oxiddal – ahol R és R' jelentése a fenti – reagáltatunk, és kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, α -(4-fluor-fenil)-4-[(4-fluor-fenil)-hidroxi-metil]-1-piperidin-etanol előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-(fenil-hidroxi-metil)- α -fenil-1-piperidin-etanol előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás α -(4-fluor-fenil)-4-(fenil-hidroxi-metil)-1-piperidin-etanol előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Eljárás izomlazító és fájdalomcsillapító hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű hatóanyagot – melynél R és R' jelentése az 1. igénypontban megadott – a gyógyszeriparban szokásos hordozó és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

