



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTELEGNINGSSKRIFT Nr. 133273

(51) Int. Cl.² C 07 D 211/22

(21) Patentsøknad nr. 2928/71

(22) Inngitt 04.08.71

(23) Løpedag 04.08.71

(41) Alment tilgjengelig fra 08.02.72

(44) Søknaden utlagt, utlegningskrift utgitt 29.12.75

(30) Prioritet begjært 05.08.70, Storbritannia, nr. 37746/70

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk virksomme piperidinderivater.

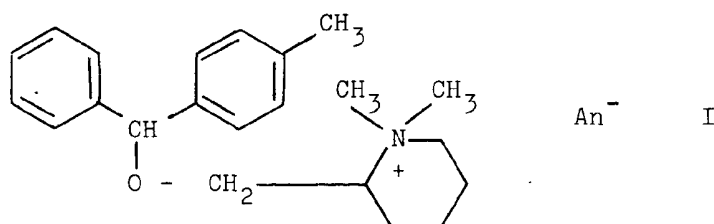
(71)(73) Søker/Patenthaver KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN, N.V.,
v/h BROCADES - STHEEMAN & PHARMACIA,
Wateringseweg 1, Delft,
Nederland.

(72) Oppfinner STELT, Cornelis van der,
Haarlem, Nederland.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner US patent nr. 3097212

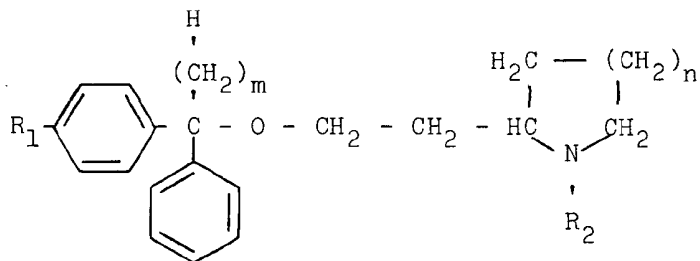
Oppfinnelsen angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive, kvaternære 1,1-dimetyl-piperidiniumsalter med formel:



hvor An^- betegner et enverdig anion, fortrinnsvis brom eller jod. Fremgangsmåten karakteriseres ved at 1-metyl-2-[(p-metyl- α -fenylbenzyl)oksymetyl]-piperidin omsettes med en metylforbindelse med formel CH_3An hvor An har betydning som ovenfor definert.

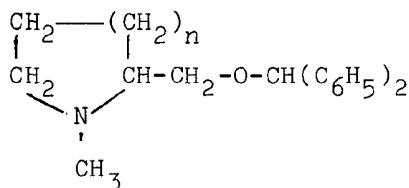
Forbindelsene med formel I har verdifulle terapeutiske egenskaper idet de viser en høy antihistaminvirkning med minimale sidevirkninger. Kvaterniseringen av tertiære baser med antihistamin-aktivitet har tendens til å senke denne aktivitet som f.eks. påvist av Loew og medarbeidere (J.Pharmacol. 86, 229-237 (1946)). Den anticholinergiske aktivitet for tertiære baser vil generelt økes ved kvaternisering (S.Antonson, Acta Pharmacol. toxicol. 26, suppl. 2 (1968)). Det viser seg nå overraskende at kvaternære ammoniumsalter med formel I er like sterke antihistamin-forbindelser og svake anticholinergika som den tertiære base og dens syreaddisjonssalt.

Strukturelt beslektede forbindelser beskrives i US-patenter 3.097.212 og 2.708.194, hvorav førstnevnte omhandler forbindelser med formelen:



hvor R_1 betegner hydrogen, halogen, alkyl med 1 - 4 C-atomer eller alkoksy med 1 - 4 C-atomer, R_2 betegner alkyl med 1 - 4 C-atomer, m betegner 0, 1, 2 eller 3 og n er 1 eller 2, forutsatt at $m + n$ er minst 2. Pyridyletylhomologen for den frie base av forbindelsen med formel I beskrives i eksempel 5 i dette patent. Patentet omfatter frie baser og syreaddisjonssalter, men ikke kvaternære ammoniumsalter.

US-patent 2.708.194 er rettet mot forbindelser med formel:



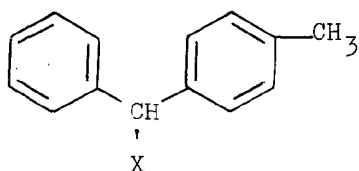
og deres syreaddisjons- og kvaternære ammoniumsalter. I formelen er n et tall fra 1 - 4, slik at forbindelsen omfatter 2-(1-metyl)piperidylmetyl-benzhydryleter. Denne forbindelse blir spesielt beskrevet i patentets eksempel 1.

Ved sammenligningsforsøk bestemte man den anticholinergiske og antihistaminiske virkning for forbindelser med formel I og en gruppe nærbeslektede forbindelser (inklusive tertiære aminer). Antihistamin-virkningen ble målt ved forsøk på ileum hos marsvin med histamin-dihydroklorid som antagonist. Den anticholinertiske virkning ble bestemt ved forsøk på jejunum (tynntarmensøvrevre del) hos rotte med furtreonium-jodid som antagonist. pA_2 -verdiene ble beregnet som beskrevet av J.M. van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn, Ther. 143, 299 (1963). Virkningen for det tertiære amin (A = hydrobromid, A' = hydrogenmaleat) og det kvaternære ammoniumsalt (B = jodid, B' = bromid) er vist i følgende tabell.

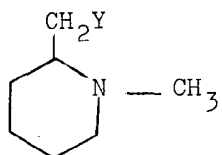
Forbindelse	Antihist. pA ₂	Anti H. Fur. pA ₂
A	8,9	7,3
A'	8,9	7,3
B	8,9	7,5
B'	8,9	7,2

Man ser at kvaterniseringen har praktisk talt ingen innvirkning på begge effekter som måles - hvilket står i skarp motsetning til hva man ville anta fra litteraturen. Oppfinnelsens fremgangsmåte tilveiebringer derfor overraskende en forbindelse med høy antihistamin aktivitet, relativt lav anticholinergisk aktivitet og - på grunn av dens kvaternære struktur - ingen virkning på sentralnervesystemet. Den svake anticholinergiske virkning viser seg også ved fraværet av mydriasis hos forsøksdyrene.

Utgangsstoffene i form av tertiære aminer kan fremstilles ved å omsette en difenylmetylforbindelse med formel:



med en piperidinforbindelse med formel:



hvor X og Y betegner hydroksylgrupper, eller X betegner et halogenatom og Y betegner en hydroksylgruppe eller X betegner en gruppe OM (hvor M betegner et alkalimetallatom) og Y betegner et halogenatom. Omsetningen skjer med fordel ved å oppvarme reaktantene i et inert organisk oppløsningsmiddel som f.eks. benzen, toluen eller xylen.

Når X og Y begge er hydroksylgrupper gjennomføres reaksjonen fortrinnsvis i nærvær av en syre som ikke er flyktig ved reaksjonstemperaturen, f.eks. toluen-p-sulfonsyre og under nedsatt trykk. Når X betegner et halogenatom og Y en hydroksylgruppe, er det en fordel å benytte et overskudd av piperidinforbindelsen for å binde syren som dannes under reaksjonen. Reaksjonen kan også utføres ved å oppvarme ekvimolare mengder av begge reaksjonsdeltagere i nærvær av et basisk kondensasjonsmiddel som natriumkarbonat eller et tertiært amin som trietylamin.

Utgangsstoffene med formel II og III, hvor X eller Y er et halogenatom eller en gruppe OM, kan fremstilles fra de tilsvarende alkoholer på forøvrig kjent måte.

Halogenidene kan f.eks. fremstilles ved omsetning av en alkohol med et tionylhalogenid. Omsetningen av difenylmetanol til et alkalimetallderivat kan f.eks. skje ved omsetning med et alkalimetall eller med alkalimetallhydrid oppløst eller suspendert i et inert organisk oppløsningsmiddel (eksempelvis benzen eller toluen) eller med et alkalimetallalkoksyd (som f.eks. natriumetoksyd) som oppløses i en alkohol som etanol.

På grunn av de to asymmetriske karbonatomer i eteren med formel I får man produktene som blandinger av diastereoisomere, uten skarpt smeltepunkt.

De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen:

Eksempel 1 1-metyl-2-[[p-metyl- α -fenylbenzyl]oksy]metyl]-
piperidinmaleat.

a) Mellomprodukt.

En oppløsning av 86,6 g (0,4 mol) av p-metyl- α -fenylbenzylklorid i 500 ml vannfri xylen tilsettes dråpevis til 103,2 g (0,8 mol) av 1-metylpiperidin-2-ylmetanol. Etter 4 timers oppvarming under tilbakeløp, filtreres (1-metylpiperidin-2-yl)metanolhydrokloridet fra og xylenoppløsningen vaskes tre ganger med vann. Den tørkes over natriumsulfat og konsentreres ved fordampning av oppløsningsmidlet. Resten ble oppløst i dietyleter og en eteroppløsning av maleinsyre ble tilsatt. Bunnfallet ble filtrert fra. Det består av 40 g 1-metyl-2-[[p-metyl- α -fenylbenzyl]oksy]metyl]piperidinmaleat. Produktet krystalliseres to ganger fra en blanding av aceton, etanol og dietyleter. Sm.p. 127-145°C. Utbytte 50 %.

Analyse:

Beregnet for $C_{25}H_{31}NO_5$: 70,57 % C, 7,34 % H, 3,29 % N

Funnet 70,4 % C, 7,3 % H, 3,2 % N

(b) 1,1-dimetyl-2-[[p-metyl- α -fenylbenzyl]oksy]metyl]piperidinjodid.

(Sluttprodukt)

Til en oppløsning av 6,18 g (0,02 mol) 1-metyl-2-(p-metyl- α -fenylbenzyl)oksymetyl-piperidin (fremstilt fra maleatet ved tilsats av en 2N natriumhydroksydoppløsning, ekstraksjon med dietyleter og destillasjon) i dietyleter tilsettes 5,64 g (0,04 mol) metyljodid i dietyleter. Etter 24 timers henstand, filtreres bunnfallet fra og krystalliseres to ganger fra en blanding av aceton og dietyleter. Det oppnås 5,8 g 1,1-dimetyl-2-[[p-metyl- α -fenylbenzyl]oksy]metyl]piperidinjodid. Utbytte 65 %. Sm.p. 125,5-137,5°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{22}H_{30}NOI$: 58,54 % C, 6,70 % H, 3,11 % N

Funnet: 58,5 % C, 6,75 % H, 3,0 % N

Eksempel 2 1-metyl-2-[[p-metyl- α -fenylbenzyl]oksy]metyl]piperidinmaleat.

(a) (mellomprodukt)

285 g (2,2 mol) 1-metylpiperidin-2-ylmetanol i 1,25 liter vannfri xylen tilsettes dråpevis under tilbakeløp til 216,5 g (1 mol) p-metyl- α -fenylbenzylklorid oppløst i 1,25 liter vannfri xylen. Når tilsatsen er avsluttet, kokes blandingen under tilbakeløp i ytterligere 4 timer. Bunnfallet som består av 1-metylpiperidin-2-ylmetanolhydroklorid filtreres fra. Filtratet vaskes med vann inntil det er nøytralt og tørkes med natriumsulfat. Xylenen destilleres fra og resten oppløses i en blanding av 500 ml etanol og 2 liter dietyleter. 100 g maleinsyre oppløst i 250 ml etanol tilsettes under omrøring. Bunnfallet som består av 1-metyl-2-[[p-metyl- α -fenylbenzyl]oksy]metyl]piperidinmaleat filtreres fra og behandles med aceton. Saltet filtreres fra igjen og oppløses i vann. Oppløsningen blir gjort alkalisk med en 2N natriumhydroksyd og ekstraheres med dietyleter. Ekstraktet tørkes over natriumsulfat og eteren fordampes. Inndampningsresten består av 83 g base.

133273

6

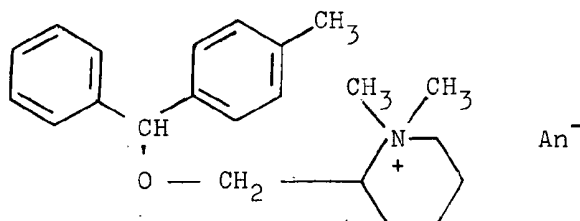
(b) 1,1-dimetyl-2-[[p-metyl- α -fenylbenzyl)oksy]metyl]-piperidinbromid

(Sluttprodukt)

83 g av basen ovenfor oppløses i 900 ml aceton hvorefter metylbromid tilsettes under omrøring ved romtemperatur inntil ytterligere bunnfelling ikke finner sted. 1800 ml petrol-eter (kokepunkt i området 40-60°C) ble tilsatt for å få fullstendig bunnfelling av det dannede metabromid. Bunnfallet filtreres fra og tørkes over natriumsulfat. For å fjerne p-metyl- α -fenylbenzylalkohol som er tilstede som en forurensning kokes produktet under tilbakeløp i 6 timer i 1000 ml toluen. Filtreringen gir et utbytte på 90 g 1,1-dimetyl-2-[[p-metyl- α -fenylbenzyl)oksy]metyl]piperidinbromid. Sm.p. 180,2-180,9°C.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk virksomme kvaternære 1,1-dimetyl-piperidiniumsalter med formelen:



hvor An er et enverdig anion, fortrinnsvis brom eller jod, karakterisert ved at 1-metyl-2-[[p-metyl- α -fenylbenzyl)oksymetyl]-piperidin omsettes med en metylforbindelse med formelen CH₃An, hvor An har den ovenfor angitte betydning.