

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 84241

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 08.12.1971 (P. 175534)

Pierwszeństwo: 10.12.1970 Republika Fede-
ralna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.08.1977

MKP C07d 29/10
C07d 29/12

Int. Cl.² C07D 211/06
C07D 211/14
C07D 211/40

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck Patent GmbH, Darmstadt (Republika
Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny o wzorze ogólnym 1, w którym Z oznacza grupę 1,3-benzodwuksoililową-5 lub grupę pirazolilową-3, pirazolilową-4, pirazolilową-5 lub tiazolilową-5, ewentualnie podstawioną jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi o 1—4 atomach węgla i/lub grupą N-acylową, A oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilenowy o 1—6 atomach węgla, B¹ i B² oznaczają atomy wodoru lub grupy OH, nie stanowiąc obu grup OH równocześnie, lub razem oznaczają wiązanie C—C, Ar oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma atomami chlorowca i/lub grupami alkilowymi i/lub alkoksyłowymi o 1—4 atomach węgla, oraz ich dopuszczalnych farmakologicznie soli addycyjnych z kwasami i czwartorzędowych soli amoniowych.

Związki te wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Są one dobrze znoszone przez organizm ludzki i odznaczają się szczególnie działaniem uspakajającym, ponadto działaniem potęgującym narcozę, nasennym, usypiającym, adrenolitycznym, antyhistaminowym, serotoninolitycznym i rozkurczowym. W związku z tym można je stosować jako leki, a również jako produkty pośrednio w wytwarzaniu innych leków.

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny o wzorze 1, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami i czwartorzędowych soli amoniowych, polega według wy-

2

nalazku na tym, że związek o wzorze 2, w którym Z i A mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym M oznacza grupę MgHal lub atom metalu alkalicznego zwłaszcza litu i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie poddaje się przekształceniom takim, jak przyłączenie wody lub wodoru do ewentualnie obecnego wiązania podwójnego w położeniu —3(4) pierścienia pirydynowego, odszczepienie wody ze związku 3- lub 4-hydroksypiperydynowego w celu uzyskania związku piperydynowego wykazującego wiązanie podwójne w położeniu —3(4), odszczepienie rodnika acylowego z grupy N-acylowej w celu uzyskania wolnej grupy —NH, acylowanie wolnej grupy —NH do odpowiedniej grupy N-acylowej, działanie kwasem lub środkiem czwartorzędowym w celu uzyskania farmakologicznie dopuszczalnej soli addycyjnej z kwasem lub czwartorzędowej soli amonowej, uwolnienie zasady o wzorze 1 z jej soli addycyjnej z kwasem, rozdzielenie mieszaniny racematów na poszczególne racematy i/lub rozdzielenie racematu na jego enancjomery. Piperydony o wzorze 2 otrzymuje się, np. przez reakcję piperydonu-4 z halogenkiem o wzorze Z-A-Hal. Korzystnie jako związki metaloorganiczne o wzorze 3 stosuje się fenylołit, chlerek, bromek lub jodek fenylo-magnezowy oraz odpowiednie związki o-, m- i p-tolilo- jak i c-, m- i p-metoksyfenylowe.

Związki o wzorze 2 wprowadza się z reguły w reakcję z związkami metaloorganicznymi o wzo-

rze 3 dodając powoli nitryl lub piperydon w roz-
tworze lub w postaci stałej do roztworu związku
metalooorganicznego, ewentualnie podczas oziębiania,
po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa się ewen-
tualnie do wrzenia, aż do zakończenia reakcji. Jako
rozpuszczalniki stosuje się w pierwszym rzędzie
etry, takie jak eter dwuizopropylowy, lub czterowodorofuran, dalej anizol, eter dwubenzylowy,
dioksan, węglowodory, np. benzen, toluen lub chlo-
rowane węglowodory, takie jak chlorek metylenu,
wyższe etery lub węglowodory oraz mieszaniny tych
rozpuszczalników. Często zaleca się dodatek nie-
organicznych soli, jak bromek magnezu lub chlorek
miedzi (I).

Czas reakcji i temperatura nie mają decydującego
znaczenia jednakże zwykle reakcję prowadzi się
w temperaturze od 0° do temperatury wrzenia sto-
sowanego rozpuszczalnika i po ogrzewaniu w ciągu
1/2—24, zwłaszcza 4—6 godzin reakcja jest zakoń-
czona. Otrzymaną mieszaninę hydrolizuje się, np. za
pomocą wody, rozcieńczonego kwasu lub roztworu
chlorku amonu i wyodrębnia zasadę lub jej sól.
Otrzymane pochodne N-acylopirazylowe, w których
grupa acylowa zawiera zwłaszcza 1—10 atomów
węgla, można przekształcić w pochodne pirazolu
niepodstawione w położeniu 1 pierścienia pirazolo-
wego. Hydrolizę można prowadzić w środowisku
kwaśnym, obojętnym lub alkalicznym, w tempera-
turze 0—200°C, zwłaszcza w temperaturze wrzenia
wybranego rozpuszczalnika.

Odpowiednimi katalizatorami są kwasy, np. kwas
solny, siarkowy, fosforowy lub bromowodorowy.
Jako katalizatory zasadowe stosuje się wodorotlenki
sodu, potasu lub wapnia lub węgiel sodu lub po-
tasu albo amoniak. Jako rozpuszczalniki stosuje się
korzystnie wodę, niższe alkohole, np. metanol, eta-
nol, etery, takie jak czterowodorofuran, dioksan,
amidy, takie jak dwumetyloformamid, nitryle, takie
jak acetonitryl, sulfony, takie jak sulfon cztero-
metylenowy lub ich mieszaniny, zwłaszcza zawie-
rające wodę. Hydroliza zachodzi już przy trakto-
waniu samą wodą, zwłaszcza w temperaturze wrze-
nia. Czas trwania reakcji wynosi na ogół od 1 go-
dziny do 14 dni.

W analogiczny sposób można grupy N-acylowe
usurwać również przez alkoholizę, amonolizę, ami-
nolizę.

Otrzymaną pochodną 3,4-dehydro-piperydyny
o wzorze 1 (B¹ i B² tworzą razem wiązanie C—C)
można hydrolizować, przy czym otrzymuje się zwią-
zek 3-hydroksylowy o wzorze 1 (B¹ = OH, B² = H),
ewentualnie związek 4-hydroksylowy o wzorze 1,
w którym B¹ = H, B² = OH.

Pochodne 3-hydroksylowe otrzymuje się np. przez
działanie B₂H₆ na pochodną 3,4-dehydro-piperydyny
i utlenianie otrzymanego organicznego związku boru
(wzór 1, lecz BH₂ występuje zamiast B¹) alkalicz-
nym roztworem H₂O₂ lub nadkwasem. Można wpro-
wadzać dwuboran do roztworu pochodnej 3,4-de-
hydro-piperydyny lub wytwarza się do in situ. Na
przykład kompleksowy wodorek boru, taki jak
NaBH₄ lub LiBH₄ i kwas Lewis'a, np. związek
kompleksowy eteru i BCl₃, BF₃ lub AlCl₃, dodaje
się do roztworu związku 3,4-dehydro w obojętnym
rozpuszczalniku, takim jak czterowodorofuran, eter

dwumetylowy glikolu dwuetylenowego lub eter
dwumetylowy glikolu trójetylenowego w tempera-
turze od —80° do temperatury wrzenia rozpuszczal-
nika i odszczepia, ewentualnie po rozłożeniu nad-
miaru kompleksowego wodorku wodą, utworzony
związek organiczny boru za pomocą H₂O₂ z doda-
niem zasady, takiej jak wodorotlenek sodu, w tem-
peraturze 20—60°. Zamiast dwuboranu można sto-
sować alkiloglin, który można w analogiczny spo-
sób przeprowadzić w związek addycyjny i poddać
utleniającemu odszczepianiu.

Pochodne 4-hydroksy-piperydyny otrzymuje się,
np. z związków 3,4-dehydro, przez przyłączenie
w podwójnym wiązaniu 3(4) chlorowodoru (np.
przez działanie HBr w kwasie octowym, w tempera-
turze 0—30°) i otrzymany związek 4-chlorowcowy
bez wyodrębniania hydrolizuje się, przez traktowa-
nie wodą lub zasadą.

Związek o wzorze 1 z wolną grupą NH przepro-
wadza się za pomocą środka acylującego w po-
chodną acylową. Jako środki acylujące stosuje
się zwłaszcza odpowiednie halogenki, np. chlorek
acylu lub bromek acylu i bezwodniki, mieszane
bezwodniki odpowiednich kwasów z półestrami
kwasu węglowego np. węgiel acetylo-etylowy lub
ketony. Acylowanie prowadzi się korzystnie w roz-
tworze lub zawieszynie w organicznym rozpuszczal-
niku.

Jako obojętny rozpuszczalnik stosuje się, np. wodę,
alkohole, zwłaszcza metanol lub etanol, etery, np.
eter etylowy, czterowodorofuran, dioksan, węglowo-
dory, np. benzen, chlorowcowęglowodory, np. 1,2-
dwuchlorooctan lub chlorobenzen, estry, np. octan
etylu, nitryle, np. acetonitryl. Reakcję acylowania
prowadzi się korzystnie w temperaturze —5°C
do 40°C, zwłaszcza w środowisku bezwodnym, np.
wkraplając halogenek acylowy w temperaturze 0°
do bezwodnego roztworu związku wyjściowego
w pirydynie. Reakcja trwa od 1 godziny do 4 dni.

Jeżeli jako środek acylujący stosuje się bezwodnik
kwasowy, to chlorowodorek związku wyjściowego
zawierającego grupę —NH, po dodaniu obliczonej
ilości octanu sodowego, można acylować w roz-
tworze wodnym lub w postaci zawiesziny w tem-
peraturze 40—60°C. Jeżeli nadmiar bezwodnika sto-
suje się jako rozpuszczalnik, to reakcję można często
przyspieszyć przez dodanie stężonego kwasu siar-
kowego.

Jako środki acylujące można też korzystnie sto-
sować estry metylowe odpowiednich kwasów. Re-
akcję prowadzi się w jednym z wyżej podanych
rozpuszczalników lub w nadmiarze estru, korzystnie
w temperaturze —20 do 100°C.

Jeżeli jako środek acylujący stosuje się ketony,
wówczas keton wkrapla się do wodnej zawiesziny
związku wyjściowego zawierającego grupę HN, chłó-
dząc zawieszinę lodem. Korzystniej jest jednak pro-
wadzić reakcję w organicznym rozpuszczalniku,
w podwyższonej temperaturze, np. wkraplając ke-
ton do wrzącego roztworu związku wyjściowego
w chlorku etylenu.

Otrzymane sposobem według wynalazku pochod-
ne piperydyny o wzorze 1 można przeprowadzać
w znany sposób w sole addycyjne z kwasami, two-
rzącymi sole fizjologicznie dopuszczalne. Jako kwasy

stosuje się kwasy organiczne lub nieorganiczne, np. alifatyczne, alicykliczne, aralifatyczne, aromatyczne lub heterocykliczne, jedno- lub wielozasadowe kwasy karboksylowe lub sulfonowe, takie jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, piwalinowy, dwuetylooctowy, szczawiowy, malonowy, bursztynowy, pimelinowy, fumarowy, maleinowy, mlekowy, winowy, jabłkowy, kwasy aminokarboksylowe, sulfaminowy, benzoowy, salicylowy, fenylopropionowy, cytrynowy, glukonowy, askorbinowy, izonitynowy, kwas metano- lub etanosulfonowy, dwuetanosulfonowy, β -hydroksyetasosulfonowy, benzenosulfonowy, p-toluenosulfonowy, naftaleno-mono- i dwusulfonowy, siarkowy, azotowy, chlorowcowęglowodorowy jak chlorowodorowy lub bromowodorowy, lub kwasy fosforowe, jak ortofosforowy. Wolne zasady o wzorze 1 można ewentualnie otrzymywać z ich soli przez działanie mocnymi zasadami, takimi jak wodorotlenek sodu lub potasu lub węglan sodu lub potasu.

Zasadę o wzorze 1 można przekształcać przez traktowanie środkiem czwartorzędowym w odpowiednie czwartorzędowe sole amoniowe.

Do czwartorzędowania nadają się np. środki alkilujące, w których grupa alkilowa zawiera 1—8 atomów węgla, np. chlorek, bromek lub jodek metylu, siarczan dwumetylu, chlorek, bromek lub jodek etylu, siarczan dwuetylu, chlorek, bromek lub jodek propylu, izopropylu i n-butylu. Reakcję prowadzi się w warunkach opisanych w literaturze, np. przez reakcję w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak eter lub niższy alkohol, w temperaturze 0—100°C.

W przypadkach, gdy związki o wzorze 1, mają centrum asymetryczne, zwykle występują one w postaci racemicznej. Jeżeli wykazują dwa lub kilka centrów asymetrii, wówczas w wyniku syntezy otrzymuje się maogół mieszaninę racematów, z której poszczególne racematy w czystej postaci wydziela się przez kilkakrotną krystalizację z odpowiednich rozpuszczalników. Takie racematy można rozdzielać mechanicznie lub chemicznie na ich optyczne antypody.

Korzystnie, z racemicznej mieszaniny otrzymuje się przez reakcję z optycznie czynnym środkiem rozdzielającym diastereomery. Na przykład sól diastereomeryczną zasady o wzorze 1 można wytworzyć przez reakcję z optycznie czynnymi kwasami, takimi jak kwas D- i L-winowy, dwubenzoylo-D- i L-winowy, dwuacetylo-D i -L-winowy, -kamforosulfonowy, D- i L-migdałowy, D- i L-jabłkowy lub D- i L-mlekowy. Różnica w rozpuszczalności otrzymanych diastereomerów pozwala na selektywną krystalizację jednej z form i regenerację każdorazowo optycznie czynnego związku 1 z mieszaniny. Optycznie czynne związki można też otrzymać wyżej opisanymi metodami, stosując związki wyjściowe już optycznie czynne.

Nowe związki o wzorze 1 i/lub ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami ewentualnie czwartorzędowe sole amoniowe w mieszaninie z stałymi i/lub półcieklymi nośnikami tworzą pre-

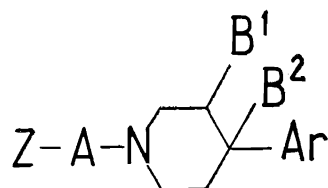
paraty stosowane w medycynie ludzkiej i weterynaryjnej.

Podany niżej przykład objaśnia sposób według wynalazku.

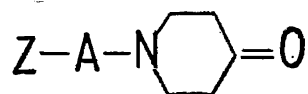
Przykład. Do roztworu bromku fenylomagnezowego otrzymanego z 2,4 g magnezu i 16 g bromobenzenu w 100 ml eteru wkrapla się roztwór 20,7 g 1-(2-5-metylo-pirazolilo-3-(etylo)-piperydonu-4 otrzymanego z 4-piperydonu i 3-(2-chloroetylo)-5-metylopirazolu w 200 ml eteru i mieszając ogrzewa do wrzenia w ciągu 1 godziny. Następnie rozkłada się kompleks rozcieńczonym kwasem siarkowym, oddziela fazę wodną i ogrzewa na łaźni parowej w ciągu 1 godziny i po oziębieniu alkaliczuje wodorotlenkiem sodowym, ekstrahuje benzenem, odparowuje, oczyszcza i chromatografuje, otrzymując 1-(2-5-metylo-pirazolilo-3-(etylo)-4-fenyl-3,4-dehydro-piperydynę o temperaturze topnienia 68°.

Zastrzenie patentowe

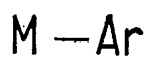
Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny o wzorze ogólnym 1, w którym Z oznacza grupę 1,3-benzodwuoksoilową-5 lub grupę pirazolilową-3, pirazolilową-4, pirazolilową-5 lub tiazolilową-5, ewentualnie podstawioną jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi zawierającymi do 4 atomów węgla, i/lub grupą N-acylową, A oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilenowy o 1—6 atomach węgla, B¹ i B² oznaczają atomy wodoru lub grupy OH nie stanowiąc obu grup OH równocześnie lub razem oznaczają wiązanie C—C, Ar oznacza rodnik fenylowy, ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma atomami chlorowca i/lub grupami alkilowymi i/lub alkoksyłowymi, o 1—4 atomach węgla, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami i czwartorzędowych soli amoniowych, znamienny tym, że związek o wzorze 2 w którym Z i A mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3 w którym M oznacza grupę HgHal lub atom metalu alkalicznego zwłaszcza litu a Hal oznacza chlor, brom lub jod i tak otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie poddaje się przekształceniom takim, jak przyłączenie wody lub wodoru do ewentualnie obecnego wiązania podwójnego w położeniu —3(4) pierścienia pirydynowego, odszczepienie wody ze związku 3- lub 4-hydroksypiperydynowego w celu uzyskania związku piperydynowego wykazującego wiązanie podwójne w położeniu —3(4), odszczepienie rodnika acylowego z grupy N-acylowej w celu uzyskania wolnej grupy —NH, acylowanie wolnej grupy —NH do odpowiedniej grupy N-acylowej, działanie kwasem lub środkiem czwartorzędowym w celu uzyskania farmakologicznie dopuszczalnej soli addycyjnej z kwasem lub czwartorzędowej soli amoniowej, uwolnienie zasady o wzorze 1 z jej soli addycyjnej, rozdzielanie mieszaniny racematów na poszczególne racematy i/lub rozdzielanie racematu na jego enancjomery.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3

