

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

198191

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 295/00

(C 07 B 295/00,
307/78)

(22) Přihlášeno 22 06 78

(21) (PV 411-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 23 06 75
(589118) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 08 79

(45) Vydáno 15 03 83

(72)

Autor vynálezu

HUEBNER CHARLES FERDINAND dr., CHATHAM (Sp. st. a.)

(73)

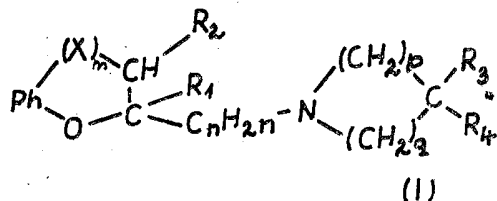
Majitel patentu

CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových 2-piperidinoalkyl-1,4-benzodioxanů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových 2-piperidinoalkyl-1-benzofuranů nebo -1,4-benzodioxanů, obecného vzorce I



ve kterém

Ph znamená 1,2-fenylový zbytek, popřípadě substituovaný jedním až třemi stejnými či rozdílnými substituenty vybranými ze skupiny zahrnující nižší alkylové skupiny, nižší alkoxy skupiny, atomy halogenů a trifluomethylovou skupinu,

X představuje kyslík nebo síru,

2

číslo o hodnotě 1 až 3, přičemž součet $p + q$ má hodnotu 4,

každý ze symbolů R_1 a R_2 znamená atom vodíku,

R_3 představuje atom vodíku, hydroxylovou skupinu, nižší alkoxy skupinu nebo nižší či vyšší alkanoyloxyskupinu a

R_4 znamená nižší alkylovou skupinu, skupinu HPh-nižší alkyl nebo HPh, thienylovou, pyridylovou nebo benzothienylovou skupinu, a jejich adičních solí s kyselinami, zejména terapeuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.

V předchozím i následujícím textu se výrazem „nižší“ označují zbytky a sloučeniny obsahující nejvýše 7, s výhodou 4 a zejména 1 nebo 2 atomy uhlíku a výrazem „vyšší“ se označují zbytky obsahující 8 až 20 atomů uhlíku, s výhodou 10 až 16 atomů uhlíku.

1,2-fenylový zbytek ve významu symbolu Ph je s výhodou monosubstituovaný, přičemž substituenty jsou ilustrovány následujícím výčtem: nižší alkylové skupiny, například

nebo bromu, nebo trifluormethylová skupina.

Z výše zmíněných celých čísel má m s výhodou hodnotu 1 v případě, že obecný vzorec I představuje 1,4-benzodioxany nebo 1,4-benzoxathiany, nebo 1,4-benzoxathiany, nebo hodnotu 0 v případě, že obecný vzorec I představuje 1-benzofurany. Alkylenovou skupinu ve významu seskupení C_nH_{2n} je s výhodou skupina methylenová, 1,1- nebo 1,2-ethylenová, 1,2- nebo 1,3-propylenová, 1,2-, 1,3- nebo 1,4-butylenová a každý ze symbolů p a q má s výhodou hodnotu 2.

Symbol R_3 představuje s výhodou volnou, etherifikovanou nebo esterifikovanou hydroxylovou skupinu, jako nižší alkoxykupinu, například některou z výše jmenovaných nižších alkoxykupin, nižší nebo vyšší alkanoyloxyskupinu, například acetoxyskupinu, propionyloxyskupinu, pivaloyloxyskupinu, oktanoyloxyskupinu, dekanoyloxyskupinu, undekanoyloxyskupinu, lauroyloxyskupinu, myristoyloxyskupinu, palmitoyloxyskupinu nebo stearyloxyskupinu, ale také atom vodíku.

Nižší alkylovou skupinou ve významu symbolu R_4 je s výhodou sekundární nebo terciární alkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, jako skupina isopropylová, iso- nebo terc.butylová, -pentylová či -hexylová. Aalkylovou skupinou ve významu symbolu R_4 je s výhodou skupina $HPh-C_nH_{2n-}$, např. skupina benzylová nebo 1- či 2-fenylethylová. Zvláště výhodnými skupinami ve významu symbolu R_4 jsou fenylové skupiny vzorce HPh , již jmenované výše.

Vzhledem k tomu, že sloučeniny obecného vzorce I obsahují nejméně jeden atom dusíku, mohou se vyskytovat ve formě adičních solí s kyselinami; zejména terapeuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, například těch, které jsou odvozeny od níže uvedených kyselin.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují cenné farmakologické účinky, například účinek analgetický a hlavně neuroleptický, přičemž jejich příznivé vlastnosti se dalekosáhle liší (v závislosti na dávce) od extrapyramidálních vedlejších účinků. Toto ostré oddělení druhu účinku nebylo dosud pozorováno u jiných neuroleptických činidel, například u haloperidolu. Zmíněné vlastnosti je možno prokázat pokusy na zvířatech, zejména na savcích, jako například na myších, krysách, psech a zejména opicích. Sloučeniny podle vynálezu je možno zvířatům podávat enterálně, například orálně nebo parenterálně, například subkutánně, intraperitoneálně nebo intravenózně, a to například ve formě želatinových kapslí, suspenzí obsahujících škrob, vodných roztoků či suspenzí. Při orálním podání se používají dávky zhruba

způsobují při orálním podání ve shora uvedených dávkách, zejména v dávce zhruba mezi 0,5 a 5 mg/kg/den, u opic inhibici reflexu projevujícího se tak, že zvířata uvádějí v činnost zařízení, aby se zbavila nepříjemných podnětů. Tent test se provádí následujícím způsobem:

Opicím se v určitých časových intervalech dávají do nohou elektrické šoky. Zvířata se mohou těmto elektrickým impulsům vyhnout tím, že zmačkou tlačítko. Opice se vycvičí tak, aby zmačkly tlačítko ještě před tím, než dojde k elektrickému výboji. Každé stisknutí tlačítka posune elektrický šok o 20 sekund. Opomene-li opice během 20 sekund tlačítko stisknout, dostává krátké elektrické šoky (0,5 sekundy) každých 20 sekund až do nejbližšího stisknutí tlačítka. Za kontrolních podmínek mačkají opice tlačítko poměrně stálou rychlostí, takže zřídka kdy dostanou více než 5 nebo 6 šoků během čtyřhodinového trvání pokusu. Nové sloučeniny zkoušené co do neuroleptických účinků potlačují toto naučené podmíněné chování pokusných zvířat. Blokování této vlastnosti se projevuje potlačením schopnosti vyhnout se elektrickému šoku, takže pokusná zvířata dostanou podstatně vyšší počet šoků.

Dále vyvolávají nové sloučeniny, například estery shora zmíněných dioxanových derivátů skyselínou propionovou, ve shora uvedené orálně podané dávce, zejména v dávce mezi cca 5 a 10 mg/kg/den, u myši analgetické účinky. Tyto účinky je možno prokázat jednak testem, při němž pokusná zvířata odtahují ocas z místa bolestivého podnětu a jednak testem na bolestivých křečích vyvolaných podáním fenylchinonu. Při prvně zmíněném testu se na ocas samce krysy zaměří proud tepla a měří se doba ozáření. Koncem tohoto časového intervalu je moment, kdy zvíře odtáhne svůj ocas z ozařované oblasti. Dráždění teplem se nikdy neaplikuje déle než 10 sekund. Před podáním testované sloučeniny se u každého zvířete zjistí časová hodnota (kontrolní hodnota). Pro stanovení přítomnosti analgetických účinků se vypočte průměr z kontrolních hodnot a připočtou se k němu tři odchylky od standardu. Časové hodnoty, získané u zvířat po aplikaci testované sloučeniny, ležící nad shora uvedenou zvýšenou průměrnou hodnotou, svědčí o analgetickém účinku.

Při testu na bolestivých křečích se samečkům myši za 20 minut po orální aplikaci sloučenin podle vynálezu intraperitoneální injekcí podá 2,5 mg/kg fenylchinonu, načež se zjišťuje počet myši, které se po 5 až 15 minutách po injekci svíjejí bolestí. V případě analgetického účinku testované sloučeniny zvířata své chování nemění.

Sloučeniny podle vynálezu lze v souhlase

s výhodou u savců. Sloučeniny podle vynálezu lze rovněž používat jako meziprodukty pro přípravu jiných cenných, zejména farmakologicky účinných látek.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I ve kterém

Ph znamená 1,2-fenylový zbytek, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substi-

tuenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující alkylové a alkoxylové skupiny obsahující vždy nejvýše 4 atomy uhlíku, atomy halogenů a trifluormethylovou skupinu,

X představuje kyslík,

m je celé číslo o hodnotě 0 nebo 1,

n je celé číslo o hodnotě 2 až 4,

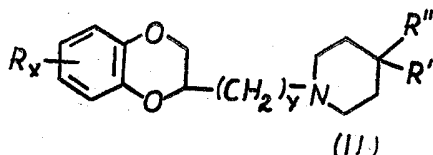
každý ze symbolů p a q má hodnotu 2,

každý ze symbolů R₁ a R₂ znamená atom vodíku,

R₃ představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s nejvýše 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s nejvýše 16 atomy uhlíku a

R₄ znamená sekundární nebo terciární alkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, skupinu HPh-CH₂, skupinu HPh, 2- nebo 3-thienylovou skupinu, 2-, 3- nebo 4-pyridylovou skupinu a terapeuticky upotřebitelné adiční soli těchto sloučenin s kyselinami.

Zvlášť výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém

R znamená atom vodíku, alkylovou nebo alkoxylovou skupinu obsahující vždy nejvýše 4 atomy uhlíku, atom halogenu nebo trifluormethylovou skupinu,

x je číslo o hodnotě 1 nebo 2,

y je celé číslo o hodnotě 2 až 4,

R'' představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s nejvýše 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s nejvýše 16 atomy uhlíku a

R' znamená sekundární nebo terciární alkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, skupinu R_x-fenyl, skupinu R_x-benzyl, 2- nebo 3-thienylovou skupinu nebo 2-, 3- či 4-pyridylovou skupinu a terapeuticky upotřebitelné adiční soli těchto sloučenin s kyselinami.

Zejména výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém

R znamená atom vodíku, methylovou, ethylovou, methoxylovou či ethoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru nebo trifluormethylovou skupinu,

x je číslo o hodnotě 1 nebo 2,

y je číslo o hodnotě 2 nebo 3,

R'' představuje atom vodíku, hydroxys-

pinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu nebo alkanoyloxyskupinu se 2 až 12 atomy uhlíku a

R' znamená isopropylovou skupinu, isobutylovou nebo terc.butylovou skupinu, benzylovou skupinu, skupinu R_x-fenyl, 2- nebo 3-thienylovou skupinu, 2-, 3- nebo 4-pyri-

dylovou skupinu, a terapeuticky upotřebitel-

né adiční soli těchto sloučenin s kyselinami.

Zvlášť výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém

R znamená atom vodíku, methylovou skupinu, methoxyskupinu, atom fluoru, atom chloru nebo trifluormethylovou skupinu, a to vždy v poloze 7 nebo 8,

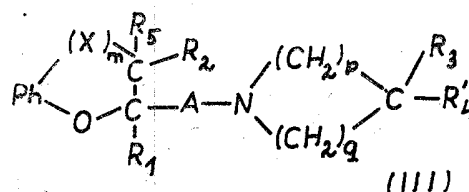
x je číslo o hodnotě 1 nebo 2,

y je číslo o hodnotě 2 nebo 3,

R'' představuje hydroxyskupinu, methoxyskupinu nebo alkanoyloxyskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku a

R' znamená m- nebo p-R_x-fenylovou skupinu, a terapeuticky upotřebitelné adiční soli těchto sloučenin s kyselinami.

Sloučeniny podle vynálezu se vyrábějí o sobě známým způsobem tak, že se redukuje sloučenina obecného vzorce III



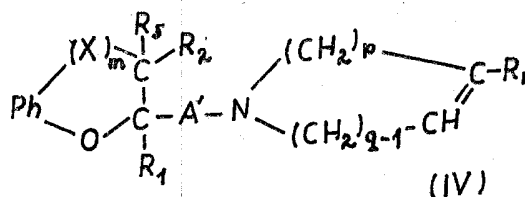
ve kterém

A znamená skupinu vzorce C_n-1H_{2n}-2-CO, C_nH_{2n}-2 nebo Y'-C_nH_{2n}-1, kde Y' představuje reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu,

R₅ představuje atom vodíku nebo

R₁ a R₅ společně tvoří další vazbu mezi atomy uhlíku,

R₁ má stejný význam jako R₄ nebo v případě, že R₃ znamená atom vodíku, může R₄ představovat rovněž zbytek HPh-alkanoyl s nejvýše 7 atomy uhlíku v alkanoylové části a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, nebo sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

A' znamená skupinu vzorce C_n-1H_{2n}-2-CO,

reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu a s má hodnotu 0 nebo 2,

R₅ představuje atom vodíku, nebo R₁ a R₅ společně tvoří další vazbu mezi atomy uhlíku a

R₄ a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam.

Zbytkem ve významu symbolu Y' je s výhodou hydroxylová skupina esterifikovaná silnou anorganickou nebo organickou kyselinou, především halogenovodíkovou kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou nebo kyselinou jodovodíkovou, kyselinou sírovou nebo aromatickou sulfonovou kyselinou, například kyselinou p-toluensulfonovou nebo p-brombenzesulfonovou. Redukce se provádí o sobě známým způsobem, vždy s přihlédnutím k tomu, je-li přítomna ketoskupina a/nebo amidokarbonylová skupina. Posledně zmíněná skupina se s výhodou redukuje jednoduchými nebo komplexními hydridy lehkých kovů, jako diboranem nebo borohydridy alkalických kovů, aluminiumhydridy alkalických kovů nebo alkoxyborohydridy alkalických kovů, například lithiualuminiumhydridem a/nebo natriumtrimethoxyborohydridem. Redukce ketonů nebo olefinů se s výhodou provádí katalyticky aktivovaným vodíkem nebo vodíkem ve stavu zrodu, jako vodíkem v přítomnosti paládiových či platinových katalyzátorů, nebo elektrolyticky vyrobeným vodíkem, nebo výhodně kyanoborohydridem. Reduktivní eliminace zbytku Y' se provádí působením shora zmíněných redukčních činidel hydridového typu, s výhodou lithiualuminiumhydridu, na výše uvedené estery.

Sloučeniny získané způsobem podle vynálezu je možno o sobě známým způsobem převádět navzájem. Tak je například možno získané sloučeniny, v nichž R₃ znamená hydroxyskupinu, esterifikovat, to znamená jejich soli s alkalickými kovy, například lithné soli, uvádět do reakce s reaktivními deriváty alkanových kyselin, například s jejich halogenidy či anhydridy. Získané estery je možno o sobě známým způsobem hydrolyzovat, s výhodou vodnými alkalickými činidly.

V závislosti na reakčních podmínkách se výsledné látky získávají ve volné formě nebo ve formě adičních solí s kyselinami, které rovněž spadají do rozsahu vynálezu. Získané soli je možno o sobě známým způsobem, například působením silných bází, jako hydroxidů kovů nebo hydroxidu amonného, působením bazických solí nebo iontoměníčů, jako hydroxidů či uhličitánů alkalických kovů, převádět na volné sloučeniny. Naopak je zase možno získané volné báze převádět na soli s organickými nebo anorganickými kyselinami. K přípravě adičních solí s kyselinami se používají zejména kyseliny poskytující terapeuticky upotřebitelné soli. Takovými kyselinami jsou například anorganické kyseliny, jako silné minerální kyseliny,

například halogenovodíkové kyseliny, jako kyselina chlorovodíková, bromovodíková nebo jodovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná nebo kyselina chloristá, organické kyseliny, například alifatické nebo aromatické karboxylové nebo sulfonové kyseliny, jako kyselina mravenčí, octová, propionová, jantarová, glykolová, mléčná, jablečná, vinná, citrónová, maleinová, hydroxymaleinová nebo pyrohroznová, kyselina fenylactová, benzoová, p-aminobenzoová, anthranilová, p-hydroxybenzoová, salicylová nebo p-aminosalicylová, kyselina p-amová, nikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, hydroxyethansulfonová a ethylensulfonová, halogenbenzensulfonové kyseliny, toluensulfonová a naftalensulfonové kyseliny, kyselina sulfanilová, cyklohexansulfamová nebo askorbová.

Tyto nebo i jiné soli nových sloučenin, jako například pikráty, mohou rovněž sloužit i k čištění získaných volných sloučenin. Přitom se postupuje tak, že se volné sloučeniny převedou na soli, tyto se oddělí a znovu se z nich uvolní odpovídající volné sloučeniny.

Vzhledem k úzkému vztahu mezi novými sloučeninami ve volné formě a ve formě adičních solí s kyselinami se v předchozím i následujícím textu tam, kde to má smysl a účel, mluví pod volnými sloučeninami popřípadě i odpovídající adiční soli s kyselinami.

Výchozí látky obecných vzorců III a IV jsou nové, lze je však připravit o sobě známými metodami, jako například metodami popsanými níže v příkladech provedení.

Sloučeniny obecných vzorců III a IV je možno připravit z odpovídajících 1-benzofuran- nebo 1,4-benzodioxan-2-ylalkanových kyselin tak, že se kyselina převede na halogenid, smíšený anhydrid nebo amid s imidazolem, a tato sloučenina se podrobí reakci s příslušnými piperidiny. Nenasyčenými výchozími látkami jsou s výhodou enaminy, které se připravují z příslušných aldehydů a shora zmíněných piperidinů. Používané aldehydy je možno získat z výše uvedených halogenidů kyselin redukcí podle Rosenmunda, nebo redukcí nitrilů příslušných kyselin diisobutylaluminiumhydridem. Konečně je možno alkoholy odpovídající výchozím látkám vzorců III a IV, v nichž A, popřípadě A' představují skupinu Y'-C_nH_{2n-1} získat kondenzací 1-benzofuran nebo 1,4-benzodioxan-2-yl-alkylenoxidů s již zmíněnými piperidiny, nebo reakcí odpovídajícího α-bromketonu a redukcí natriumborohydridem. Tyto alkoholy jsou známy. Tyto látky je možno převést o sobě známým způsobem, buď reakcí s kyselinami vzorce HY' za bezvodých podmínek, například v přítomnosti kyseliny sírové, nebo reakcí s halogenidy či anhydridy shora zmíněných kyselin, například s tosylchloridem, na příslušné reaktivní estery.

Výchozí látky a výsledné produkty obec-

ných vzorců I až IV, které představují směsi isomerů, je možno dělit o sobě známými metodami, například frakční destilací, krystalizací a/nebo chromatografií, na jednotlivé isomery. Racemické produkty je možno štěpit na optické antipody, například oddělením jejich diastereoisomerních solí, jako například frakční krystalizací d- nebo l-tartarátů nebo α -methylbenzylamoniových solí.

Shora uvedené reakce se provádějí o sobě známými metodami, v přítomnosti nebo nepřítomnosti ředidel, s výhodou v takových ředidlech, která jsou vůči reakčním složkám inertní a tyto rozpouštějí, katalyzátorů, kondenzačních a neutralizačních činidel a/nebo v inertní atmosféře, za chlazení, při teplotě místnosti nebo při zvýšené teplotě, s výhodou za varu použitého rozpouštědla, při normálním nebo zvýšeném tlaku.

Vynález zahrnuje i ty modifikace způsobu podle vynálezu, při nichž se jako výchozí materiál použije meziprodukt získaný v libovolném stupni postupu, který se pak podrobí zbývajícím reakcím, nebo při nichž se výchozí materiál tvoří za reakčních podmínek, nebo při nichž se výchozí látka používá ve formě soli nebo opticky čistých antipodů.

Při práci způsobem podle vynálezu se s výhodou používají ty výchozí látky, které vedou k přípravě shora zmíněných zvlášť cenných sloučenin, zejména sloučenin obecného vzorce II.

Farmakologicky upotřebitelné sloučeniny podle vynálezu je možno používat například k přípravě farmaceutických preparátů obsahujících účinné množství aktivní látky společně nebo ve směsi s nosnými látkami vhodnými k enterálnímu nebo parenterálnímu podání. S výhodou se používají tablety nebo želatinové kapsle, které obsahují účinnou látku společně s ředidly, například laktózou, dextrózou, třtinovým cukrem, mannitem, sorbitem, celulózą a/nebo glycinem, a kluznými látkami, například křemelinou, mastkem, kyselinou stearovou nebo jejími solemi, jako stearátem hořečnatým nebo vápenatým, a/nebo polyethylenglykoly. Tablety obsahují rovněž pojidla, například křemičitan hořečnatohlinitý, škrobovou kásku, želatinu, tragan, methylcelulózu, natriumkarboxymethylcelulózu a/nebo polyvinylpyrrolidon a, je-li to žádoucí, látky způsobující rozpad tablet, jako například škroby, agar, alginovou kyselinu nebo její soli, jako alginát sodný, enzymy nebo pojidla a/nebo šumivé směsi, nebo adsorpční činidla, barviva, chuťové přísady a sladidla. Injekčními preparáty jsou s výhodou isotonické vodné roztoky nebo suspenze, a čípky jsou v první řadě tukové emulze nebo suspenze. Farmakologické preparáty mohou být sterilizovány a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako například konzervační přísady, stabilizátory, smáčedla a/nebo emulgátory, látky usnadňující rozpouštění, soli k regulaci os-

motického tlaku a/nebo pufry. Předmětné farmaceutické preparáty, které, je-li to žádoucí, mohou obsahovat i jiné farmakologické cené látky, se vyrábějí o sobě známými postupy, například běžnými mísicími, granulačními nebo dražovacími postupy a obsahují zhruba od 0,1 do cca 75 %, zejména zhruba od 1 do cca 50 % účinné látky.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech jsou teploty udávány ve stupních Celsia. Pokud není uvedeno jinak, provádí se odpařování rozpouštědel v těchto příkladech za sníženého tlaku.

Příklad 1

K suspenzi 1,2 g lithialuminiumpulchridu ve 20 ml tetrahydrofuranu se za míchání a chlazení přidá roztok 5,5 g 1-[2-(1,4-benzodioxan-2-yl)acetyl-4-hydroxy-4-fenylpiperidinu] v 50 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, načež se rozloží přidavkem několika kapek ethylacetátu, 1,2 ml vody, 1,2 ml 15 procentního vodného roztoku hydroxidu sodného a 3,6 ml vody. Výsledná směs se zfiltruje, filtrát se odpaří a zbytek se překrystaluje z isopropanolu. Získá se 1-2-[4-hydroxy-4-fenylpiperidino]ethyl]-1,4-benzodioxan, tající při teplotě 141 až 143 °C; $[\alpha]_D = -44,8^\circ$ (methanol). Hydrochlorid této sloučeniny taje při 225 až 227 °C; $[\alpha]_D = -36,5^\circ$ (methanol).

Analogickým způsobem se získá rovněž odpovídající d-báze o teplotě tání 141 až 143 °C; $[\alpha]_D = +44,8^\circ$ (methanol), jejíž hydrochlorid taje při 225 až 227 °C; $[\alpha]_D = +36,5^\circ$ (methanol).

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem:

19,4 g 1,4-benzodioxan-2-yl-octové kyseliny a 12,1 g d- α -methylbenzylaminu se rozpustí ve 100 ml horkého isopropanolu, roztok se nechá přes noc stát, vzniklá sůl se odfiltruje a pětkrát se překrystaluje z isopropanolu. Pokusy dokazují, že tato krystalizace postačuje pro oddělení optických isomerů shora uvedené kyseliny. Kyselina se uvolní zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, směs se extrahuje diethyletherem a extrakt se odpaří. Získá se d-1,4-benzodioxan-2-yl-octová kyselina o $[\alpha]_D = +49^\circ$ (ethanol).

Analogickým způsobem se za použití l- α -methylbenzylaminu získá antipod odpovídající kyseliny o $[\alpha]_D = -49^\circ$ (ethanol).

Roztok 3 g 1-1,4-benzodioxan-2-yl-octové kyseliny ve 20 ml tetrahydrofuranu se 1 hodinu míchá s 3 g karbonyldiimidazolu. Po přidání suspenze 4-hydroxy-4-fenylpiperidinu ve 20 ml tetrahydrofuranu se výsledná směs přes noc míchá, načež se odpaří a odparek se rozpustí v ethylacetátu. Roztok se promyje zředěnou vodnou kyselinou chlorovo-

díkovou a vodným roztokem hydroxidu sodného, vysuší se a odpaří. Získá se 1-[2-(1,4-benzodioxan-2-yl)acetyl]-4-hydroxy-4-fenylpiperidin.

Příklad 2

K směsi 2 g lithiualuminiumhydridu a 50 ml tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti přidá roztok 5 g 1-[3-(1,4-benzodioxan-2-yl)propionyl]-4-hydroxy-4-fenylpiperidinu v 50 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá ještě 12 hodin. Reakční směs se pak rozloží přidáním několika kapek ethylacetátu, 2 ml vody, 4 ml 15% vodného roztoku hydroxidu sodného a 4 ml vody, výsledná směs se zfiltruje, filtrát se odpaří a zbytek se překrystaluje z isopropanolu. Získá se 2-[3-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)propyl]-1,4-benzodioxan tající při 95 až 98 °C. Hydrochlorid tohoto produktu se připraví působením ethanolického chlorovodíku a po překrystalování z isopropanolu taje při 155 až 157 °C.

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem:

Směs 10 g 2-(2-tosyloxyethyl)-1,4-benzodioxanu, 2,4 g kyanidu sodného, 4 ml vody a 20 ml ethanolu se 48 hodin vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří, zbytek se vyjme vodou a extrahuje se diethyletherem. Extrakt se vysuší a odpaří. K směsi 2,8 g kyseliny sírové, 7,2 ml vody a 7,2 ml kyseliny octové se přidá 5 g shora uvedeným způsobem připraveného surového nitrilu, výsledná směs se za míchání 48 hodin vaří pod zpětným chladičem, načež se vylije do vody s ledem a extrahuje se diethyletherem. Extrakt se promyje vodou a extrahuje se vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného. Alkalický roztok se okyslí kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se diethyletherem. Získaný extrakt se vysuší a odpaří. 2,5 g surové kyseliny se rozpustí ve 25 ml tetrahydrofuranu a k roztoku se za míchání během 30 minut přidají 3 g karbonyldiimidazolu. K výsledné směsi se přidá 2,5 g 4-hydroxy-4-fenylpiperidinu, reakční směs se přes noc míchá, pak se odpaří, zbytek se rozpustí v ethylacetátu, roztok se promyje zředěným vodným roztokem hydroxidu sodného a kyselinou chlorovodíkovou, vysuší se a odpaří. Získá se 1-[3-(1,4-benzodioxan-2-yl)propionyl]-4-hydroxy-4-fenylpiperidin.

Příklad 3

K roztoku 20 g 2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)-1-tosyloxyethyl]-1,4-benzodioxanu v 500 ml tetrahydrofuranu se přidá 7 g lithiualuminiumhydridu, směs se za míchání 6 hodin vaří pod zpětným chladičem, načež se k ní za míchání přidají 2 ml ethylacetátu, 7 ml vody, 7 ml 15% vodného roz-

toku hydroxidu sodného a 22 ml vody. Anorganický zbytek se odfiltruje, filtrát se odpaří, k odparku se přidá ethanolický chlorovodík a produkt se překrystalu ze směsi ethanolu a diethyletheru. Získá se 2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-hydrochlorid, tající při 203 °C. Odpovídající volná báze taje při 142 °C.

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem:

K roztoku 42 g 2-(2-bromacetyl)-1,4-benzodioxanu ve 360 ml methanolu se za míchání a chlazení na teplotu pod 10 °C přidá 12 g natriumborohydridu. Po 5 hodinách se směs ochladí na 0 °C, přidá se k ní 13,2 g hydroxidu sodného ve 150 ml methanolu, výsledná směs se přes noc chladí na -15 °C, načež se vylije na led a extrahuje se diethyletherem. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a po vysušení se odpaří. Získá se 1,4-benzodioxan-2-yl-ethylenoxid.

Směs 7,1 g posledně zmíněné sloučeniny a 3,54 g 4-hydroxy-4-fenylpiperidinu v 75 mililitrech isopropanolu se 5 hodin vaří pod zpětným chladičem, načež se odpaří. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se extrahuje vodnou methansulfonovou kyselinou. Substituovaný piperidin se rozdělí mezi vodnou a organickou vrstvu. Po odpaření organické vrstvy se získá pryskyřičnatý odparek, který pozvolna krystaluje. Po překrystalování z isopropanolu se získá 2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)-1-hydroxyethyl]-1,4-benzodioxan-methansulfonát, tající při 208 až 210 °C. Vodný extrakt se zalkalizuje hydroxidem amonným a extrahuje se methylenchloridem. Organická fáze se vysuší, odpaří se a zbytek se překrystaluje ze směsi isopropanolu a petroletheru. Získá se odpovídající volná báze, tající při 95 °C.

K roztoku 20 g posledně zmíněné sloučeniny v 80 ml pyridinu se za míchání a chlazení v ledu po částech přidá 11,8 g toluensulfonylchloridu. Reakční směs se nechá 3 hodiny stát v ledu, pak se vylije do 200 g vody s ledem a vodná fáze se od surového pevného materiálu dekantuje. Zbytek se několikrát promyje vodou, zfiltruje se a vysuší. Získá se 2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)-1-tosyloxyethyl]-1,4-benzodioxan.

Příklad 4

K roztoku 10 g 1,4-benzodioxan-2-yl-acetaldehydu a 12,7 g 4-hydroxy-4-fenylpiperidinu ve 300 ml methanolu se přidá 8 ml 4,5 N ethanolického chlorovodíku. Za těchto podmínek se in situ získá 2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)vinyl]-1,4-benzodioxan. Po 1 hodině se k reakční směsi za míchání při teplotě místnosti přikape roztok 2,4 g natriumkyanborohydridu ve 30 ml methanolu. Po 1 hodině se výsledný roztok silně zalkalizuje vodným roztokem hydroxidu

sodného, zahustí se na malý objem a zředí se vodou. Směs se extrahuje ethylacetátem, extrakt se vysuší a odpaří. K odparku se přidá ethanolický chlorovodík a vyloučená sraženina se překrystaluje ze směsi ethanolu a diethyletheru. Získá se 2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-hydrochlorid, tající při 203°.

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem:

K roztoku 20 g 1,4-benzodioxan-2-yl-acetonitrilu ve 200 ml benzenu se za míchání při teplotě 10°, přikape 71 ml 1,6 N roztoku diisobutylaluminiumhydridu v benzenu. Po 6 hodinách se k reakční směsi přidá nejprve 50 ml methanolu a pak 200 ml vody, organická vrstva se oddělí a po vysušení se odpaří. Získá se 1,4-benzodioxan-2-yl-acetaldehyd.

Příklad 5

K roztoku 5 g 2-[2-(4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl]-1,4-benzodioxan-hydrochloridu ve 100 ml směsi kyseliny octové a vody (9:1) se přidá 0,5 g 10% paládia na uhlí jako katalyzátoru a směs se hydrogenuje za tlaku 0,3 MPa až do spotřebování ekvivalentního množství vodíku. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se odpaří a zbytek se vyjme vodou. Směs se zalkalizuje hydroxidem amonným, extrahuje se methylenchloridem, extrakt se vysuší a odpaří. Zbytek se vyjme isopropanolem a roztok se okyslí ethanolickým chlorovodíkem. Získá se 2-[2-(4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-hydrochlorid tající při 224 až 225°.

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem:

K roztoku 6,7 g allylkyanidu ve 30 ml petroletheru se za míchání při teplotě cca -15° pozvolna přidá roztok 16 g bromu v 10 ml petroletheru. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se v kvantitativním výtěžku získá olejovitý nitril 3,4-dibrommáslé kyseliny [J. Am. Chem. Soc. **67**, 400 (1945)].

Posledně zmíněný nitril se rozdělí na pět stejných dílů (45,4 g). První z těchto podílů se pozvolna přidá k míchané směsi 85 g pyrokatechinu a 50 g bezvodého uhličitánu draselného ve 100 ml acetonu, vroucí pod zpětným chladičem. K směsi se pak za míchání přidá 50 g uhličitánu draselného a pomalu druhý podíl nitrilu. Pak se přidají ještě 3 další podíly nitrilu, přičemž se k reakční směsi předem přidá vždy 40 g uhličitánu draselného a potřebné množství acetonu k usnadnění míchání. Výsledná směs se 20 hodin vaří pod zpětným chladičem, pak se zfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se podrobí destilaci, přičemž se odebírá frakce vroucí při 105°/20 Pa. Získá se 1,4-benzodioxan-2-yl-acetonitril (viz belgický patent č. 643 853 z 14. srpna 1964).

Směs 111 g posledně zmíněné sloučeniny, 63,5 ml kyseliny sírové, 160 ml kyseliny octové a 160 ml vody se 48 hodin vaří pod zpětným chladičem. Výsledná směs se vylíje na led, vyloučený pevný materiál se oddělí a překrystaluje se ze směsi benzenu a petroletheru. Získá se 1,4-benzodioxan-2-yl-octová kyselina tající při 100° (viz belgický patent č. 613 211 z 30. července 1962).

K 16,5 ml 70% benzenového roztoku natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydridu se v dusíkové atmosféře za varu pod zpětným chladičem přikape roztok 5,8 g posledně zmíněné sloučeniny ve 100 ml benzenu. Výsledná směs se 4 hodiny vaří pod zpětným chladičem, pak se ochladí a pozvolna se vylíje do 20 ml 25% kyseliny sírové. Směs se zfiltruje, rozpouštědlo se odpaří, zbytek se vyjme methylenchloridem, roztok se několikrát promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a po vysušení se odpaří. Získá se olejovitý 2-(2-hydroxyethyl)-1,4-benzodioxan.

Směs 3,6 g posledně zmíněné sloučeniny, 5,7 g p-toluensulfonylchloridu a 20 ml suchého pyridinu se 2 hodiny míchá za chlazení v ledu. K reakční směsi se pak přidá led, vyloučený pevný materiál se oddělí a překrystaluje se ze směsi ethylacetátu a petroletheru. Získá se 2-(2-tosyloxyethyl)-1,4-benzodioxan, tající při 82 až 83°.

Reakcí s 4-fenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinem a převedením volné báze na hydrochlorid se získá výchozí látka tající při 200 až 201°.

Příklad 6

K roztoku 5 g 2-[2-(4-benzoylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-hydrobromidu ve 100 mililitrech 90% vodné kyseliny octové se přidá 1 g 10% paládia na uhlí jako katalyzátoru a směs se hydrogenuje za tlaku 0,3 MPa a při teplotě 50° až do spotřebování 2 molekvivalentů vodíku. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se odpaří a odparek se vyjme vodou. Směs se zalkalizuje hydroxidem amonným a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se vysuší a odpaří, odparek se neutralizuje ethanolickým chlorovodíkem a pevný materiál se oddělí. Získá se 2-[2-(4-benzylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-hydrochlorid, v jehož IČ spektru jsou pásy při 2447 a 748 cm⁻¹.

Výchozí materiál se připraví postupem popsaným v příkladu 5 a má bod tání 193 až 195°.

Analogickým způsobem se hydrogenací 2-[2-(4-p-fluorbenzoylmethylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-hydrochloridu teplota tání 165 až 166° získá se 2-[2-(4-p-fluorfenylethylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-hydrochlorid, v jehož IČ spektru jsou pásy při 2485 a 695 cm⁻¹.

Příklad 7

Tento příklad popisuje složení a přípravu 10 000 tablet, z nichž každá obsahuje 5 mg účinné látky.

Složení:

Složka	Množství
2-[2-(4-hydroxy-4-fenyl-piperidino)-ethyl]-1,4-benzodioxan-hydrochlorid	50 g
mlečný cukr	1157 g
kukuřičný škrob	75 g
polyethylenglykol 6000	75 g
práškový mastek	75 g
stearát hořečnatý	18 g
vyčištěná voda	podle potřeby

Příprava:

Všechny práškové složky se prosijí sítem o velikosti ok 0,6 mm, pak se ve vhodném mísiči smísí účinná látka s mléčným cukrem, mastkem, stearátem hořečnatým a polovinou škrobu. Druhá polovina škrobu se suspenduje ve 40 ml vody a suspenze se vnese do vroucího roztoku polyethylenglykolu ve 150 ml vody. Vzniklá pasta se přidá k práškové směsi a granuluje se, popřípadě za přidání další vody. Granulát se suší přes noc při teplotě 35 °, pak se protluče sítem o velikosti ok 1,2 mm a vylisují se z něj tablety o průměru 6,4 mm, opatřené rýskou k lámání.

V následující části je popsáno složení a příprava 10 000 kapslí, z nichž každá obsahuje 2,5 mg účinné látky.

Složení:

Složka	Množství
1-2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-hydrochlorid ($\alpha = -36,5^\circ$)	25 g
mléčný cukr	1875 g
práškový mastek	100 g

Příprava:

Všechny práškové složky se prosijí sítem o velikosti ok 0,6 mm, načež se účinná látka ve vhodném mísiči homogenizuje nejprve s mastkem a pak s mléčným cukrem. Získanou směsí se v plnicím zařízení plní želatinové kapsle č. 3 tak, aby každá obsahovala 200 mg směsi.

Analogickým způsobem se připraví rovněž tablety a tvrdé želatinové kapsle, obsahující další sloučeniny popsané v příkladech.

Příklad 8

K směsi 1,44 g lithiumaluminiumhydridu

ve 150 ml bezvodého tetrahydrofuranu se za míchání přidá roztok 14 g 1-[2-(1,4-benzoxathian-2-yl)acetyl]-4-hydroxy-4-fenylpiperidinu ve 140 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá 1,4 ml vody, 2,9 ml 15% vodného roztoku hydroxidu sodného a 2,9 ml vody, výsledná směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se vyjme 10 ml horkého isopropanolu a k roztoku se přidá 4,5 g cyklohexansulfamové kyseliny. Po ochlazení vykristaluje 2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzoxathian-cyklamát o teplotě tání 178 °.

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem:

K roztoku 21 g 2-hydroxythiofenolu ve 290 mililitrech acetonu se za míchání a varu pod zpětným chladičem přikape 12,5 g 3,4-dibrombutyronitrilu a současně se k němu po malých dávkách přidá 15,8 g bezvodého uhličitánu draselného. Po 30 minutách se paralelní přidávání shora uvedených množství dibromderivátu a uhličitánu draselného opakuje. Po dalších 30 minutách se shora zmíněné přidávání opakuje potřetí. Reakční směs se pak ještě 20 hodin vaří pod zpětným chladičem a po ochlazení se zfiltruje. Soli získané jako zbytek se promyje acetonem a po zfiltrování se filtrát odpaří. Zbytek se podrobí destilaci, přičemž se odbírá frakce vroucí při 185 °/67 Pa. Získá se 2-(1,4-benzoxathian-2-yl)acetonitril.

Směs 50 g posledně zmíněné sloučeniny, 74 ml vody, 74 ml kyseliny octové a 28,6 g kyseliny sírové se 48 hodin vaří pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs extrahuje třikrát vždy 150 ml benzenu, extrakt se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitánu sodného a vodná fáze se okyslí kyselinou chlorovodíkovou. Směs se extrahuje diethyletherem, extrakt se vysuší a odpaří. Získá se 2-(1,4-benzoxathian-2-yl)-octová kyselina.

K roztoku 10 g posledně zmíněné sloučeniny ve 45 ml bezvodého tetrahydrofuranu se za míchání přidá 9,2 g karbonylilmidazol a po 30 minutách 10,1 g 4-hydroxy-4-fenylpiperidinu, a výsledná směs se míchá ještě 24 hodiny. Reakční směs se odpaří, odparek se vyjme ethylacetátem, roztok se promyje vodou, okyslí se kyselinou chlorovodíkovou a po vysušení se odpaří. Získá se 1-[2-(1,4-benzoxathian-2-yl)acetyl]-4-hydroxy-4-fenylpiperidin.

Analogickým způsobem se připraví rovněž 2-[2-(4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzoxathian-cyklamát a teplotě tání 146 až 148 °C.

Příklad 9

K směsi 0,7 g lithiumaluminiumhydridu a 100 ml tetrahydrofuranu se za míchání při teplotě místnosti přidá roztok 4,9 g 1-[2-(1,4-benzodioxan-2-yl)acetyl]-4-ethoxy-4-fenylpiperidinu v 50 ml tetrahydrofuranu.

Reakční směs se přes noc míchá, načež se rozloží přidáním několika kapek ethylacetátu, 0,7 ml vody, 1,4 ml 15% vodného roztoku hydroxidu sodného a 2,1 ml vody. Výsledná směs se zfiltruje, filtrát se odpaří a 5 g zbytku se rozpustí v minimálním množství ethanolu. K získanému roztoku se přidá 1,7 g kyseliny maleinové v ethanolu, směs se ochladí, zfiltruje se a zbytek se překrystaluje z ethanolu. Získá se 2-[2-(4-ethoxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-maleát, tající při 160 až 162 °C.

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem:

K roztoku 3,3 g 1,4-benzodioxan-2-yl-octové kyseliny ve 30 ml tetrahydrofuranu se za míchání přidá nejprve 3,1 g 1,1'-karbonyldiimidazolu a po 30 minutách 3,5 g 4-ethoxy-4-fenylpiperidinu ve 30 ml tetrahydrofuranu. Směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se odpaří a zbytek se vyjme ethylacetátem. Roztok se promyje vodou, 1 N kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se a odpaří. Získá se 1-[2-(1,4-benzodioxan-2-yl)acetyl]-4-ethoxy-4-fenylpiperidin.

Příklad 10

Směs 5 g 2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)ethyl]benzofuranu, 100 ml kyseliny octové a 1 g 10% platiny na uhlí jako katalyzátoru se při teplotě místnosti a za tlaku 0,3 MPa hydrogenuje až do spotřebování teoretického množství vodíku. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se odpaří, odpárek se vyjme vodou, směs se zalkalizuje 2 N vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se vysuší, odpaří se a zbytek se vyjme ethanolom. Roztok se neutralizuje ethanolickým chlorovodíkem a vyloučená sraženina se překrystaluje ze směsi ethanolu a diethyletheru. Získá se 2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-2,3-dihydrobenzofuran-hydrochlorid, tající při 185 až 187 °C.

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem:

Směs 16 g 2-acetyl-benzofuranu, 4,8 g síry a 13,2 ml morfolinu se 8 hodin vaří pod zpětným chladičem, pak se k ní přidá 160 ml 10% ethanolického hydroxidu sodného, reakční směs se ještě 6 hodin vaří pod zpětným chladičem, načež se zahustí na malý objem, okyslí se kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se diethyletherem. Extrakt se odpaří a zbytek se podrobí destilaci, přičemž se odebírá vroucí při 145°/13Pa. Získá se 2-benzofuranyloctová kyselina.

K směsi 3,4 g lithialuminiuhydridu a 50 ml tetrahydrofuranu se za míchání a varu pod zpětným chladičem přidá roztok 10,5 g shora připravené sloučeniny v 50 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se 12 hodin vaří pod zpětným chladičem, pak se ochladí v ledu a rozloží se přidáním 3,4 ml 15% vodného roztoku hydroxidu sodného a 10,2 ml vody. Anorganické soli se odfiltrují, promyjí se diethyletherem, filtrát se vysuší a odpaří. Získá se 2-(2-hydroxyethyl)benzofuran.

K roztoku 3,25 g posledně zmíněné sloučeniny v 10 ml pyridinu se za míchání při teplotě 5° přidá 5,7 g p-toluensulfonylchloridu. Po 2 hodinách se směs vylíje na led, pevný materiál se oddělí a překrystaluje se ze směsi ethylacetátu a petroletheru. Získá se 2-(2-tosyloxyethyl)benzofuran.

Směs 4,55 g posledně zmíněné sloučeniny, 2,64 g 4-hydroxy-4-fenylpiperidinu a 10 g uhličitánu sodného se ve 100 ml 4-methyl-2-pentanonu 2 dny vaří za míchání pod zpětným chladičem. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se odpaří, zbytek se rozpustí v horkém isopropanolu, roztok se vyčerá aktivním uhlím a zfiltruje se. Po ochlazení vykrytaluje 2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)ethyl]benzofuran o teplotě tání 195 až 197 °C.

Postupy popsány v předchozích příkladech se z ekvivalentního množství odpovídajících výchozích látek připraví rovněž následující sloučeniny obecného vzorce II. Ve sloučeninách uvedených v následující tabulce je $y = 2$.

Číslo	R	x	R'	R''	Sůl	Teplota tání (°C)
1	H	1	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	OH	HCl	190
2	H	1	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	OH	HCl	155
3	H	1	4-F-C ₆ H ₄	OH	HBr	235
4	7-Cl	1	C ₆ H ₅	OH	HBr	135—138
5	H	1	benzyl	OH	HCl	214
6	H	1	4-Cl-C ₆ H ₄	OH	CH ₃ SO ₃ H	184—185
7	8-CH ₃	1	C ₆ H ₅	OH	HCl	202—203
8	7-CH ₃	1	C ₆ H ₅	OH	HCl	225
9	8-OCH ₃	1	C ₆ H ₅	OH	HCl	199—200
10	6,7-Cl	2	C ₆ H ₅	OH	—	225—227
11	6,7,8-Cl	3	C ₆ H ₅	OH	HCl	10 ^x)
12	H	1	C(CH ₃) ₃	OH	CH ₃ SO ₃ H	182—185
13	H	1	2-pyridyl	OH	HCl	260—262
14	H	1	3-pyridyl	OH	HCl	245—250
15	H	1	3-CF ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	OH	—	219—220
16	H	1	1-benzothien-2-yl	OH	—	175—178
17	H	1	C ₆ H ₅	OCH ₃	HCl	247

^x) 3580, 1280 a 1033 cm⁻¹.

Sloučeninami uvedenými v předchozí tabulce jsou následující látky:

- 1 až 3) 2-[2-(4-hydroxy-4-/p-tolyl, p-methoxyfenyl nebo p-fluorfenyl/piperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan;
- 4) 7-chlor-2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan;
- 5 až 6) 2-[2-(4-hydroxy-4-/benzyl nebo p-chlorfenyl/-piperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan;
- 7 až 11) 8-methyl-, 7-methyl-, 8-methoxy-, 6,7-dichlor- nebo 6,7,8-trichlor-2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan;
- 12 až 16) 2-[2-(4-hydroxy-4-/terc.butyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, p-chlor-m-trifluorfenyl nebo 1-benzothien-2-yl/piperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan;
- 17) 2-[2-(4-methoxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan.

Analogickým způsobem se připraví rovněž následující sloučeniny:

2-[2-(4-hydroxy-4-thienyl-2-piperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan tající po krystalizaci z isopropanolu při 117 až 118°;

2-[2-(4-hydroxy-4-/2-benzothienyl/piperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan tající po krystalizaci ze směsi ethanolu a acetonu při 175 až 178°;

2-[2-(4-hydroxy-4-/2-pyridyl/pyperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-dihydrochlorid tající po krystalizaci ze směsi ethanolu a diethyletheru při 260 až 262°. Analogicky připravený 3-pyridyl-isomer taje za rozkladu při 245 až 250°;

2-[2-(4-propionyloxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-hydrochlorid, který po překrystalování ze směsi isopropanolu a diethyletheru taje za rozkladu při 170°;

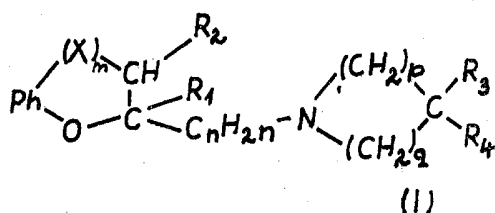
2-[2-(4-n-dekanoyloxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan ve formě světložlutého oleje, který se čistí chromatografií na tenké vrstvě silikagelu v rozpouštědlovém systému chloroform-ethylacetát (4 : 1); $R_{cm} = 4,5$;

2-[2-(4-propionyloxy-4-pyridyl-2-piperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-hydrochlorid tající po překrystalování z isopropanolu za rozkladu při 125 až 130°;

2-[2-(4-pivaloyloxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-hydrochlorid tající za rozkladu při 195 až 200°.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových 2-piperidinoalkyl-1,4-benzodioxanů obecného vzorce I



ve kterém

Ph znamená 1,2-fenylenový zbytek, popřípadě substituovaný jedním až třemi stejnými či rozdílnými substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s nejvýše 7 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s nejvýše 7 atomy uhlíku, atomy halogenů a trifluor-methylovou skupinu,

X představuje kyslík nebo síru,

m je celé číslo o hodnotě 0 nebo 1,

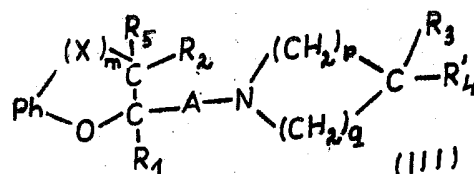
n je celé číslo o hodnotě 1 až 4,

každý ze symbolů p a q představuje celé číslo o hodnotě 1 až 3, přičemž součet p + q má hodnotu 4, každý ze symbolů R1 a R2 znamená atom vodíku,

R3 představuje atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s nejvýše 7 atomy

uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu obsahující do 20 atomů uhlíku a

R4 znamená alkylovou skupinu s nejvýše 7 atomy uhlíku, skupinu HPh-alkyl, kde alkyl obsahuje nejvýše 7 atomů uhlíku, skupinu HPh, thienylovou, pyridylovou nebo benzothienylovou skupinu, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

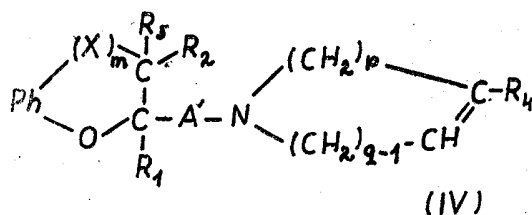
A znamená skupinu vzorce $C_{n-1}H_{2n-2}CO$, C_nH_{2n-2} nebo $Y'-C_nH_{2n-1}$, kde Y' představuje reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu,

R5 představuje atom vodíku nebo

R1 a R5 společně tvoří další vazbu mezi atomy uhlíku,

R'4 má stejný význam jako R4 nebo v případě, že R3 znamená atom vodíku, může R'4 představovat rovněž zbytek HPh-alkanoyl s

nejvýše 7 atomů uhlíku v alkanoylové části a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, nebo sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

A' znamená skupinu vzorce $C_{n-1}H_{2n-2}CO$, C_nH_{2n-3} nebo $Y'-C_nH_{2n-1}$, kde Y' představuje reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu a s má hodnotu 0 nebo 2,

R5 představuje atom vodíku nebo R1 a R5 společně tvoří další vazbu mezi atomy uhlíku a

R4 a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam,

načež se popřípadě získaná volná sloučenina převede na adiční sůl s kyselinou nebo získaná adiční sůl s kyselinou na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl, a/nebo se získaná směs isomerů nebo racemátů popřípadě rozdělí na jednotlivé isomery nebo racemáty, a/nebo se získané racemáty popřípadě rozštěpí na optické antipody.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí působením jednoduchých hydridů nebo komplexních hydridů lehkých kovů, katalyticky aktivovaným vodíkem, vodíkem ve stavu zrodu nebo elektrolyticky vyrobeným vodíkem.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny shora uvedených obecných vzorců III a IV, v nichž

Ph znamená 1,2-fenylenový zbytek, popř. substitovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující alkylové a alkoxylové skupiny obsahující vždy nejvýše 4 atomy uhlíku, atomy halogenů a trifluormethylou skupinu,

X představuje kyslík,

m je celé číslo o hodnotě 0 nebo 1,

n je celé číslo o hodnotě 2 až 4,

každý ze symbolů p a q znamená celé číslo o hodnotě 2,

každý ze symbolů R1 a R2 znamená atom vodíku,

R3 představuje atom vodíku, hydroxysku-

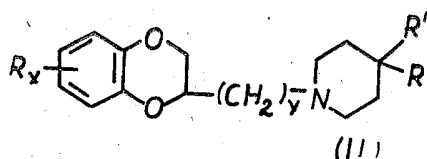
pinu, alkoxyskupinu s nejvýše 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s nejvýše 16 atomy uhlíku a

R4 znamená sekundární nebo terciární alkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, skupinu HPh-CH₂, skupinu HPh, 2- nebo 3-thienylovou skupinu, 2-, 3- nebo 4-pyridylovou skupinu,

R'4 má stejný význam jako R4 nebo v případě, že R3 znamená atom vodíku, může R'4 představovat rovněž zbytek HPh-CO,

a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1.

4. Způsob podle bodu 1 nebo 2, k výrobě sloučenin obecného vzorce II



ve kterém

R znamená atom vodíku, alkylovou nebo alkoxylovou skupinu obsahující vždy nejvýše 4 atomy uhlíku, atom halogenu nebo trifluormethylou skupinu,

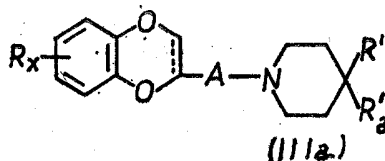
x je číslo o hodnotě 1 nebo 2,

y je celé číslo o hodnotě 2 až 4,

R'' představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s nejvýše 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s nejvýše 16 atomy uhlíku a

R' znamená sekundární nebo terciární alkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, skupinu Rx-fenyl, skupinu Rx-benzyl, 2- nebo 3-thienylovou skupinu nebo 2-, 3- či 4-pyridylovou skupinu,

a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce III a



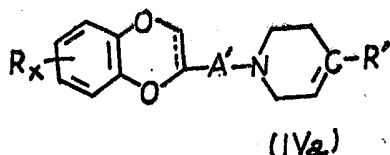
ve kterém

A znamená skupinu vzorce $(CH_2)_{y-1}CO$, C_yH_{2y-2} nebo $Y'-C_yH_{2y-1}$, přičemž v úvahu

přicházejí pouze přímé skupiny, kde Y' má význam jako v bodu 1,

R'_a má význam jako R' nebo v případě, že R'' znamená atom vodíku, může R'_a znamenat rovněž zbytek R_x-fenyl-CO a

zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, nebo sloučenina obecného vzorce IVa



ve kterém

A' znamená skupinu vzorce (CH₂)_{y-1}-CO, C_yH_{2y-3} nebo Y'-C_yH_{2y-1}, přičemž v úvahu přicházejí pouze přímé skupiny, kde Y' má shora uvedený význam a s má hodnotu 0 nebo 2, a

R' a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam.

5. Způsob podle bodu 1 nebo 2, k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém

R znamená atom vodíku, methylovou, ethylovou, methoxylovou či ethoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru nebo trifluormethylovou skupinu,

x je číslo o hodnotě 1 nebo 2,

y je číslo o hodnotě 2 nebo 3,

R'' představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu nebo

alkanoyloxyskupinu se 2 až 12 atomy uhlíku a

R' znamená isopropylovou skupinu, isobutylovou nebo terc.butylovou skupinu, benzylovou skupinu, skupinu R_x-fenyl, 2- nebo 3-thienylovou skupinu, 2-, 3- nebo 4-pyridylovou skupinu,

a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina shora uvedeného obecného vzorce IIIa nebo IVa, v nichž A, R'_a, Y', A' a s mají význam jako v bodu 4 a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam s tím, že znamená-li R'' v obecném vzorci IIIa atom vodíku, může R' představovat rovněž benzylovou skupinu.

6. Způsob podle bodu 1 nebo 2, k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém

R znamená atom vodíku, methylovou skupinu, methoxyskupinu, atom fluoru, atom chloru nebo trifluormethylovou skupinu, a to vždy v poloze 7 nebo 8,

x je číslo o hodnotě 1 nebo 2,

y je číslo o hodnotě 2 nebo 3,

R'' představuje hydroxyskupinu, methoxyskupinu nebo alkanoyloxyskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku a

R' znamená m- nebo p-R_x-fenylovou skupinu,

a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina shora uvedeného obecného vzorce IIIa nebo IVa, kde A, Y', A' a s mají význam jako v bodu 4, R'_a má stejný význam jako R' a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam.