

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

198192

(11)

(B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 22 06 76

(21) (PV 412-78)

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

(40) Zveřejněno 31 08 79

(45) Vydáno 15 03 83

(51) Int. Cl.³

C 07 D 295/00

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

(72)

Autor vynálezu

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

(73)

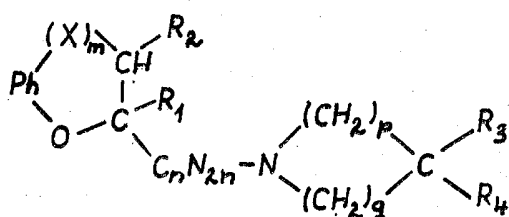
Majitel patentu

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



(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 trifluormethylovou 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,

2

R3 představuje hydroxylovou skupinu a R4 znamená nižší alkylovou skupinu, skupinu HPh-nížší 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.

1,2-fenylový zbytek ve významu symbolu Ph je s výhodou monosubstituovaný, přičemž substituenty jsou ilustrovány následujícím výčtem: nižší alkylové skupiny, například skupina methylová, ethylová, n- nebo isopropyllová či -butylová, nižší alkoxy skupiny, například methoxy skupina, ethoxy skupina, n- nebo isopropoxy- či butoxy skupina, atomy halogenů, například fluoru, chloru 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 hodnotu 0 v případě, že obecný vzorec I představuje 1-benzofurany. Alkylenovou skupinou ve významu se skupení CnH2n je s výhodou skupina methy-

lenová, 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.

Nižší alkylovou skupinou ve významu symbolu *R*₄ je s výhodou sekundární nebo terciární alkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, jako skupina isopropyllová, iso- nebo terc.butylová, -pentylová či -hexylová. Aralkylovou skupinou ve významu symbolu *R*₄ je s výhodou skupina $HPh-C_nH_{2n-}$, například 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, kryších, psech a zejména na 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 od 0,1 do 10 mg/kg/den, s výhodou cca 0,5 až 5 mg/kg/den a zejména 1 až 2,5 mg/kg/den. Popisované sloučeniny, například 2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan nebo jeho hydrochlorid, způsobují při orálním podání ve shora uvedených dávkách, zejména v dávce zhruba mezi 0,5 a 5 mg/kg/den, u opic inhibici reflexu projevu, takže se tak, že zvířata uvádějí v činnost příslušné zařízení, aby se zbavila nepříjemných podnětů. Tento 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 čtyř-

hodinového 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 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 fenylichinonu. Při prvně zmíněném testu se na ocas samce krysy zaměří proud tepla a měří se doba ozaření. 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 intraperitoneálně injekcí podá 2,5 mg/kg fenylichinonu, 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 tím, co bylo uvedeno výše, používat jako analgetická a s výhodou jako neuroleptická činidla, například k ošetřování stavu agresivity, vzrušení, úzkosti a bolesti u zvířat, s výhodou u savců. Sloučeniny podle vynálezu lze rovněž používat jako meziproducty pro přípravu jiných cenných, zejména farmakologicky účinných látek.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

Ph znamená 1,2-fenylenový zbytek, popřípadě substituenty nezávisle na sobě vybraným i ze skupiny zahrnující alkylové a alkylové skupiny obsahující vždy nejvýše 4 atomy uhlíku, atomy halogenů a trifluormethyllovou skupinu,

X představuje kyslík,

n je celé číslo o hodnotě 0 nebo 1,

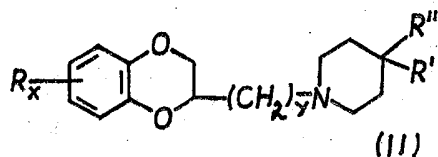
m je celé číslo o hodnotě 2 až 4, každý ze symbolů *p* a *q* má hodnotu 2, každý ze symbolů *R*₁ a *R*₂ znamená atom vodíku,

*R*₃ představuje hydroxylovou skupinu a

*R*₄ znamená sekundární nebo terciární alkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, skupinu $HPh-CH_2$, skupinu HPh , 2- nebo 3-thienylovou skupinu, 2-, 3- nebo 4-pyridylovou skupinu, a terapeuticky upotřebitelné adič-

ní soli těchto sloučenin s kyselinami.

Zvláště 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 hydroxylovou skupinu 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 hydroxylovou skupinu 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 terapeuticky upotřebitelné adiční soli těchto sloučenin s kyselinami.

Zvláště 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,

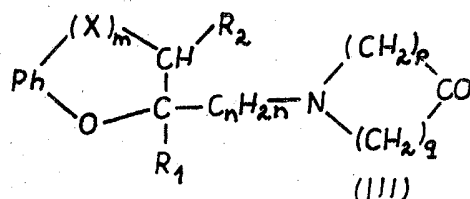
x je číslo o hodnotě 1 nebo 2,

y je číslo o hodnotě 2 nebo 3,

R'' představuje hydroxylovou skupinu 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 sloučeniny obecného vzorce III



kde jednotlivé obecné symboly mají shora

uvedený význam, kondenzují se sloučeninami obecného vzorce

R₄-kov

kde

R₄ má shora uvedený význam.

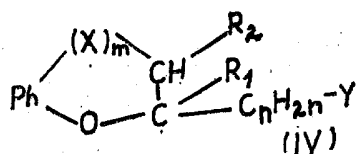
Shora zmíněnými reakčními činidly jsou s výhodou lithné nebo halogenmagnesiové (Grignardovy) sloučeniny. Reakce se provádí o sobě známým způsobem, s výhodou v přítomnosti polárních rozpouštědel, jako etherů s otevřeným řetězcem nebo cyklických etherů, například diethyletheru, tetrahydrofuranu nebo dioxanu.

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 zásadických solí nebo iontoměničů, 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, vinná, citrónová, maleinová, hydroxymaleinová nebo pyrohroznová, kyselina fenylactová, benzoová, p-aminobenzoová, anthranilová, p-hydroxybenzoová, salicylová nebo p-aminosalicylová, kyselina pamová, nikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, hydroxyethansulfonová a ethylensulfonová, halogenbenzensulfonové kyseliny, toluensulfonové 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 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 obecného vzorce III jsou nové, lze je však připravit o sobě známými metodami, jako například metodami popsanými níže v příkladech provedení.

Výchozí látky obecného vzorce III je možno získat například reakcí odpovídajících piperidonů s reaktivními estery obecného vzorce IV.



ve kterém

Y znamená reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu.

Reaktivní esterifikovanou hydroxyskupinu je například hydroxyskupina esterifikovaná silnou anorganickou či organickou kyselinou, především halogenovodíkovou kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou nebo jodovodíkovou, kyselinu sírovou nebo aromatickou sulfonovou kyselinou, například p-toluensulfonovou nebo p-brombenzensulfonovou kyselinou. Kondenzace se s výhodou provádí v přítomnosti báze, například kondenzačních činidel, například hydroxidů, uhličitánů nebo hydrogenuhličitánů alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako hydroxidu nebo uhličitanu sodného, draselného či vápenatého, hydridů, nižších alkoxidů nebo nižších alkanoátů alkalických kovů, jako natriumhydridu, methoxidu sodného či octanu sodného, nebo organických terciárních dusíkatých bází, jako nižších trialkylaminů nebo pyridinů, například triethylaminu nebo lutidinu.

Výchozí látky a výsledné produkty obecných 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 diastereoizomerních solí, jako například frakční krystalizací d- nebo l-tarátů 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 ve-

dou 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 steátem hořečnatým nebo vápenatým, a/nebo polyethylenglykoly. Tablety obsahují rovněž pojídla, například křemičitan hořečnatohlinitý, škrobovou pastu, 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 pojídla 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 osmotického tlaku a/nebo pufrů. Předmětné farmaceutické preparáty, které, je-li to žádoucí, mohou obsahovat i jiné farmakologicky cenné látky, se vyrábějí o sobě známými postupy, například běžnými mísícími, granulačními nebo dražírovacími 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 16 ml 1,6 N butyllithia v hexanu se v dusíkové atmosféře za míchání při teplotě -75 stupňů Celsia přikape roztok 1,9 g thiofenu ve 25 ml tetrahydrofuranu. Po 15 minutách se za míchání přikape roztok 4 g 2-[2-(4-oxopiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxanu ve 25 ml tetrahydrofuranu, směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a přidá se k ní 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amoného. Organická vrstva se oddělí, odpaří se a zbytek se překrystaluje z isopropanolu. Získá se 2-[2-(4-hydroxy-4-thienyl-2-piperi-

dino)ethyl]-1,4-benzodioxan tající při 117 až 118 °C.

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem:

Směs 10 g 2-(2-tosyloxyethyl)-1,4-benzodioxanu, 10 g 4-piperidon-hydrochloridu, 20 g bezvodého uhlíčitanu sodného a 160 ml dimethylformamidu se při teplotě místnosti 48 hodin intenzivně míchá. Reakční směs se zfiltruje, zbytek se promyje malým množstvím dimethylformamidu a po filtraci se filtrát odpaří. Odparek se rozpustí v ethylacetátu, roztok se extrahuje kyselinou chlorovodíkovou, extrakt se za chlazení zalkalizuje 50% vodným roztokem hydroxidu sodného a reextrahuje se methylenchloridem. Posledně zmíněný extrakt se vysuší a odpaří, čímž se získá 2-[2-(4-oxopiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan, který stáním ztuhne.

Příklad 2

K lithium-diisopropylamidu v 50 ml tetrahydrofuranu (připraven z 2,25 ml diisopropylaminu a 10 ml 1,6 N n-butyllithia v hexanu pod dusíkem při teplotě -70 °C) se za míchání přidají 2 g thionaftenu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Po 1 hodině se přidá roztok 2,65 g 2-[2-(4-oxopiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxanu ve 20 ml tetrahydrofuranu, směs se nechá přes noc stát a pak se rozloží přidáním 9 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Organická fáze se oddělí a po vysušení se odpaří. Krystalický zbytek se promyje vodou a po překrystalování ze směsi ethanolu a acetonu poskytne 2-[2-

-(4-hydroxy-4-/2-benzothienyl)piperidino)-ethyl]-1,4-benzodioxan o teplotě tání 175 až 178 °C.

Příklad 3

K roztoku 3,2 g 2-brompyridinu v 50 ml tetrahydrofuranu se za míchání při teplotě -75 °C přidá 12,5 ml 1,6 N n-butyllithia v hexanu. Po 1 hodině se za míchání přidá roztok 2,65 g 2-[2-(4-oxopiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxanu v 10 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá přes noc stát při teplotě místnosti, načež se rozloží přidáním 10 mililitrů nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Organická vrstva se oddělí, po vysušení se odpaří a zbytek se silně zalkalizuje vodným hydroxidem amonným. Směs se extrahuje ethylacetátem, extrakt se promyje vodou, vysuší se a odpaří. Odparek se suspenduje v 10 ml ethanolu, suspenze se neutralizuje ethanolickým chlorovodíkem a vyloučená sraženina se překrystaluje ze směsi ethanolu a diethyletheru. Získá se 2-[2-(4-hydroxy-4-/2-pyridyl)piperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-dihydrochlorid tající za rozkladu při 260 až 262 °C.

Analogicky připravený 3-pyridyl-isomer taže za rozkladu při 245 až 250 °C.

Příklad 4

Postupy popsány v předchozích příkladech se z ekvivalentních 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		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	100*)
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

*) 3580, 1280 a 1033 cm⁻¹

Sloučeninami uvedenými v předchozí tabulce jsou následující látky:

1—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-fenyl-piperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan;

5—6)

2-[2-(4-hydroxy-4-benzyl nebo p-chlorfenyl/piperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan;

7—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—16)

2-[2-(4-hydroxy-4-terc.butyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, p-chlor-m-trifluorfenyl nebo 1-benzothiofen-2-yl/piperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan.

Analogickým způsobem se připraví rovněž následující sloučeniny:

1-2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan

tající po překrystalování z isopropanolu při 141 až 143 °C;
 $[\alpha]_D = -44,8^\circ$ (methanol).
 Hydrochlorid této látky má teplotu tání 225 až 227 °C a
 $[\alpha]_D = 36,5^\circ$ (methanol);

d-2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan

o teplotě tání 141 až 143 °C;
 $[\alpha]_D = +44,8^\circ$ (methanol).
 Hydrochlorid této látky má teplotu tání 225 až 227 °C a
 $[\alpha]_D = +36,5^\circ$ (methanol);

2-[3-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)propyl]-1,4-benzodioxan

o teplotě tání 95 až 98 °C (po krystalizaci z isopropanolu).
 Hydrochlorid této látky taje po překrystalování z isopropanolu při 155 až 157 °C;

2-[2-(4-hydroxy-4-thienyl-2-piperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan

tající po krystalizaci z isopropanolu při 117 až 118 °C;

2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzoxathian-cyklamát
 o teplotě tání 176 °C;

2-[2-(4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan

tající po překrystalování z isopropanolu při 142 °C.
 Hydrochlorid této látky taje po překrystalování ze směsi ethanolu a diethyletheru při 203 °C;

2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino-methyl)-1,4-benzodioxan

tající po krystalizaci z methanolu při 215 až 217 °C;

2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-2,3-dihydrobenzofuran

tající po krystalizaci ze směsi isopropanolu a petroletheru při 107 °C.
 Hydrochlorid této látky taje po překrystalování ze směsi ethanolu a diethyletheru při 185 až 187 °C.

Příklad 5

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-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-hydrochlorid	50 g
mléčný 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 množství 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 °C, pak se protluče sítem o velikosti ok 1,2 mm a vylisují se z něj tablety o průměru 6,4 mm, opatřené ryskou 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-fenyl-piperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-hydrochlorid ($\alpha = -36,5^\circ$)	25 g
mléčný cukr	1875 g
práškový mastek	100 g

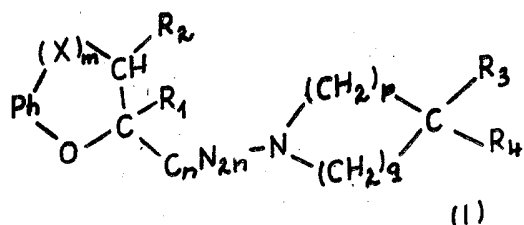
Příprava:

Všechny práškové složky se prosijí sítem o velikosti ok 0,6 mm, načež se účinná látka ve vhodném množství 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 miligramů směsi.

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

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 trifluormethylovou skupinu,

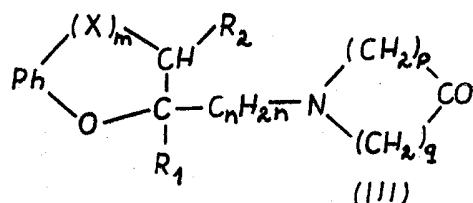
X představuje kyslík nebo síru,

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 hydroxylovou skupinu 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 sloučeniny obecného vzorce III



kde jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, kondenzují se sloučeninami obecného vzorce

R4-kov

kde R4 má 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 rozdělí na optické antipody.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí za použití sloučenin R4-lithium neb R4-Mg-halogen, kde R4 má shora uvedený význam.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce III, ve kterém

Ph znamená 1,2-fenylenový zbytek popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty 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 znamená celé číslo o hodnotě 2,

každý ze symbolů R1 a R2 znamená atom vodíku,

kondenzují se sloučeninou

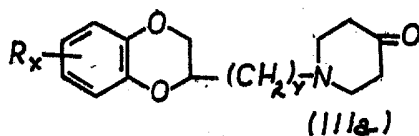
R4-kov

kde

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.

4. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující

se, tím, že se sloučeniny obecného vzorce IIIa



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
kondenzují se sloučeninami

R'-kov,

kde

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- nebo 4-pyridylovou skupinu.

5. Způsob podle některého z bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce IIIa, 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,
kondenzují se sloučeninami

R'-kov,

kde

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.

6. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce IIIa, ve kterém

R znamená atom vodíku, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, 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,
kondenzují se sloučeninami

R'-kov,

kde

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