



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RÆTTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 150202

**[C] (45) PATENT MEDDELT
5. SEPT. 1984**

(51) Int. Cl.³ C 07 D 405/14, 411/14

(21) Patentsøknad nr. 790917

(22) Inngitt 19.03.79

(24) Løpedag 19.03.79

(41) Alment tilgjengelig fra 21.09.79

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 28.05.84

(30) Prioritet begjært 20.03.78, USA, 888089

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte til fremstilling av nye terapeutisk virksomme N-oksacyklyl-alkyl-piperidyl-diazaforbindelser.

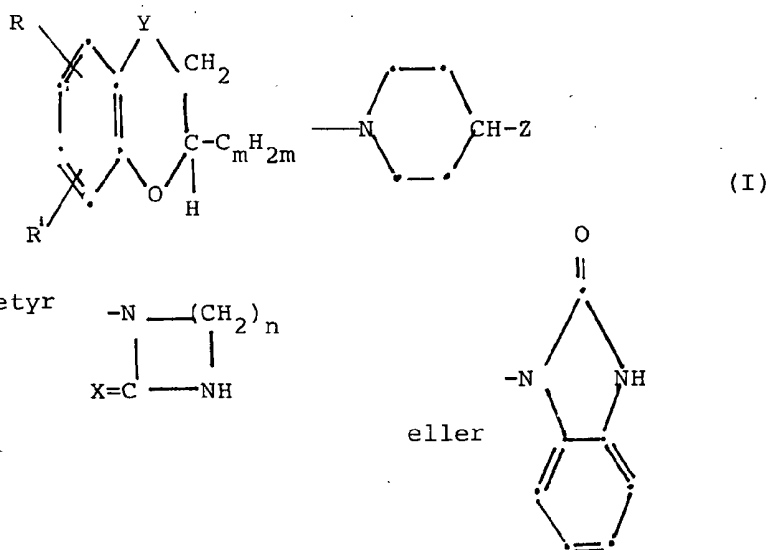
(71)(73) Søker/Patenthaver CIBA-GEIGY AG,
Klybeckstrasse 141,
CH-4002 Basel,
Sveits.

(72) Oppfinner CHARLES FERDINAND HEUBNER,
Chatham, NJ,
USA.

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

(56) Anførte publikasjoner BRD (DE) off.skrift nr 2400094.

Oppfinnelsen vedrører analogifremgangsmåte til fremstilling av nye terapeutisk virksomme N-oksacyklylalkylpiperidyl-diazaforbindelser med den generelle formel I



R betyr hydrogen, alkyl med 1 til 4 karbonatomer, alkoksy med 1 til 4 karbonatomer, og

R' betyr hydrogen eller halogen, når R betyr halogen, eller n betyr 2 eller 3,

X betyr okso, tiokso, imino eller laverealkylimino, Y betyr epoksy eller epitio,

m betyr 2 eller 3,

samt syreaddisjonssalter, spesielt terapeutisk anvendbare syreaddisjonssalter av disse forbindelser.

R betyr fortrinnsvis hydrogen, og R' betyr fortrinnsvis hydrogen, eller laverealkyl med 1 til 4 karbonatomer, f. eks. metyletyl, n- eller i-propyl eller butyl, laverealkoksy med 1 til 4 karbonatomer, f. eks. metoksy, etoksy, n- eller i-propoksy eller -butoksy. Y betyr fortrinnsvis epoksy eller også epitio eller sulfinyl. Av de nevnte hele tall er m fortrinnsvis 1 til 4, og C_mH_{2m} betyr fortrinnsvis metylen, 1,1- eller 1,2-etylen, 1,2- eller 1,3-propylen, 1,2-, 1,3- eller 1,4-butylen.

Alle basiske forbindelser med den generelle formel I kan foreligge i form av deres syreaddisjonssalter, spesielt terapeutisk anvendbare syreaddisjonssalter, som f. eks. avledet fra de nedenfor nevnte syrer.

150202

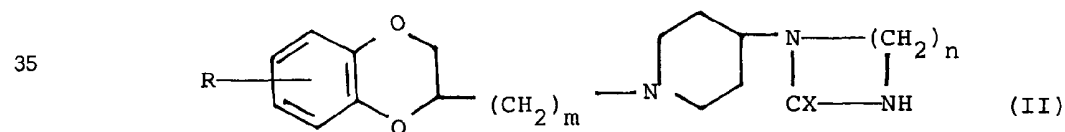
Forbindelsene ifølge oppfinnelsen viser verdifulle farmakologiske f. eks. stimulerende og antidepressive virkninger. Disse kan påvises i dyreforsøk, fortrinnsvis på pattedyr, som rotter eller aper, som prøveobjekter. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres dem interalt, f. eks. oralt eller parenteralt, f. eks. subkutant, intraperitonealt eller intravenøst, f. eks. i form av vandige oppløsninger eller stivelsesholdige suspensjoner. Den anvendte dose kan ligge i et område på omtrent mellom 0,1 og 100 mg/kg/dag, fortrinnsvis omtrent 1 og 50 mg/kg/dag, spesielt omtrent 5 og 25 mg/kg/dag. De nevnte stimulerende og antidepressive virkninger, kan f. eks. iakttas på hannalbinorotter. Dyrene har fri tilgang til for og vann med unntak av forsøks tiden. Undersøkelse av dyreforholdet gjennomføres i normerte, lydisolerte kondisjoneringskammere, som inneholder en koblingsarm. I henhold til prøven utsettes rottene for elektrisk sjokk gjennom kammerets bunngitter. Hevarmen er tilknyttet den programmerte innretning som regulerer avgivning av elektriske sjokk. Antall av betjening av armen og antall av undergåtte sjokk registreres. Rottene trenes på forhånd til å unngå denne elektriske impuls ved trykning på armen. Deretter innstilles apparatet således at hver armbetjening forskyver sjokkinntreden med 30 sekunder. Glemmer dyret å trykke armen innen dette tidsintervall, så avgis hvert 15 sekund korte elektriske sjokk inntil dyret igjen betjener armen. Før hver prøveperiode holdes rottene for å oppvarme seg 15 minutter i prøvekommeret. I denne tid registreres ikke antall armbetjeningser. Umiddelbart etter denne periode administreres prøveforbindelsene enten i kokesaltoppløsning eller i 3 %-ig maurstivelse-suspensjon i 5 %-ig vandig polyetylenglykol-400, som på 10 ml inneholder en dråpe polyetylen-20-sorbitanmonooleat, enten oralt eller intraperitonealt. Således øker tydelig f. eks. 1-[1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl]-4-piperidyl-2-imidazolidinon, spesielt dens venstredreie form, f. eks. 1-(S)-hydrobromid eller -fumarat, -typiske representanter for forbindelser med formel I-, sjokkunngåelsesreaksjonen hos rotter. Det virksomme stoff administreres intraperitonealt i doser til under 2,5 mg/kg/dag. Den fastslåtte økning av sjokkunngåelsesreaksjonen lar seg fordelaktig sammenlignes med den, en dose på 5 mg/kg/dag metylfenidat (en klassisk stimulans) frembringe ved intraperitoneal ad-

ministrering. Denne forbindelse ifølge oppfinnelsen viser en sik-
 sak-lignende virkningsmekanisme. Den er tydeligvis ingen opptaks-
 hemmer av biogene aminer, ingen presynaptisk α -noradrenergisk
 blokkerer som mianserin og ingen amfetaminlignende sultfrem-
 bringende stimulans. Den har videre en anticholinergisk eller en
 antihistaminisk virkning, dvs. forbindelsen er fri for disse
 vanlige ved kjente antidepressiva opptredende bivirkninger.

I en annen prøve bringes dødningshodeaper (squirrel
 monkeys) ved trening til å trykke hevarmen i en slikt skinner-
 bur for å unngå det elektriske sjokk som administreres på
 føttene gjennom bunngitteret. Hvert potetrykk forskyver det
 elektriske sjokk rundt 20 sekunder. Forsømmer apen i løpet av 20
 sekunder å trykke bryteren så undergår den korte (0,5 sek) elek-
 triske sjokk hver 20 sekund inntil dens neste brytertrykk. Under
 kontrollbetingelsene trykker apen hevarmen med en forholdsvis
 jevn hastighet, således at de skjelden får mer enn 6 sjokk i
 løpet av en 4 timers forsøksperiode. Man bestemmer antall unn-
 gåelsesreaksjoner samt antall oppnådde sjokk. Ved oral admini-
 strering i 0,9 %-ig vandig kokesaltoppløsning frembringer det nev-
 nte hydrobromid eller fumarat positive endringer samt i grad
 av unngåelsesreaksjoner som også i antall undergåtte sjokk. Det
 virksomme stoff administreres i lave doser til under 2,5 mg/kg/
 dag. Undersøkelsen for oppnåelse av kontrollverdier gjennom-
 føres under anvendelse av kokesaltoppløsning alene en dag før
 undersøkelsen av de virksomme stoffer.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen er følgelig
 verdifulle psykostimulatia, f. eks. i behandling og håndtering
 av depresjoner eller svakere hjernefunksjonsforstyrrelser. De
 nye forbindelser kan dessuten anvendes som mellomprodukter til
 fremstilling av andre verdifulle, spesielt farmakologisk virk-
 somme forbindelser.

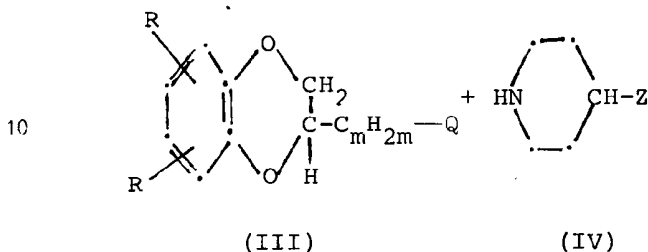
Spesielt å fremheve er forbindelser med den
 generelle formel II



150202

hvor R betyr hydrogen, alkyl eller alkoksy, samt terapeutisk anvendbare syreaddisjonssalter av disse forbindelser. Forbindelsene fremstilles på i og for seg kjente metoder, f. eks. ved at

- a) en reaksjonsdyktig ester av et oksacyklisk alkanol med den generelle formel III, kondenseres med en 1-usubstituert pyridyl-diazaforbindelse med den generelle formel IV

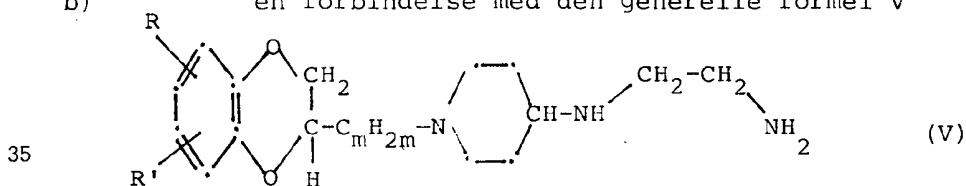


- 15 hvori Q betyr en reaksjonsdyktig forestret hydroksygruppe.

En reaksjonsdyktig forestret hydroksygruppe Z er f. eks. en hydroksygruppe forestret med en sterk uorganisk eller organisk syre, fremfor alt en halogenhydrogensyre, f. eks. klorhydrogensyre, bromhydrogensyre eller jodhydrogensyre, svovelsyre eller en aromatisk sulfonsyre, f. eks. p-toluensulfonsyre eller m-brombenzensulfonsyre. Kondensasjonen gjennomføres fortrinnsvis i nærvær av basiske kondensasjonsmidler, f. eks. alkalimetall- eller jordalkalimetallhydroksyder, -karbonater, eller hydrogenkarbonater, som natrium-, kalium- eller kalsiumhydroksyd eller -karbonat, alkalimetallhydrid-, -laverealkoksyder eller -laverealkanoater, som natriumhydrid, natriummetylal eller natriumacetat, eller av organiske tertiære nitrogenbaser som trilaverealkylamider eller pyridiner, f. eks. trietylamin eller lutidin.

En ytterligere fremgangsmåte til fremstilling av de nye forbindelser består i at

- b) en forbindelse med den generelle formel V

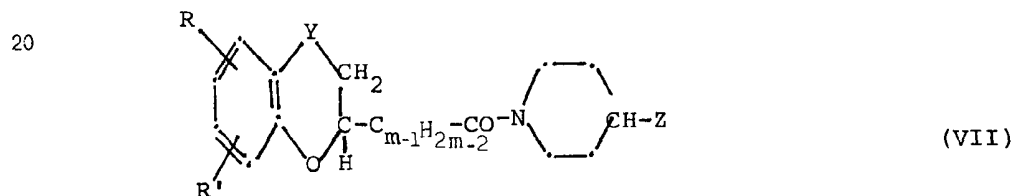


omsettes med ammoniumcyanat, halogencyan, svovelkarbon, eller 1,1-karbonyl-diimidazol, for den forholdsregel at ved reaksjonen med ammoniumcyanat eller 1,1-diimidazolylkarbonyl kan det til utgangsstoffets etylengruppe av etylendiamindelen være på-

5 I denne reaksjon innbygges gruppen CX i forbindelsen V. Det nevnte cyanat er et halogencyan, spesielt bromcyan. Fremgangsmåten gjennomføres på i og for seg kjent måte. I denne reaksjon kan det anvendes et basisk middel for binding av den dannede syre. Slike midler er et alkalimetall- eller jordalkali-
10 metallhydroksyd -karbonat eller -hydrogenkarbonat, f. eks. natrium-, kalium- eller kalsiumhydroksyd eller -karbonat, alkali-metallhydrider, -laverealkoksyder eller -alkanoater, som natriumhydrid, -metyllat eller -acetat, men også organiske tertiære nitrogenbaser som trilaverealkylaminer eller pyridiner, f. eks.
15 trietylamin, eller lutidin.

En videre fremgangsmåte -til fremstilling av de nye forbindelser består i at

c) en forbindelse med den generelle formel VII



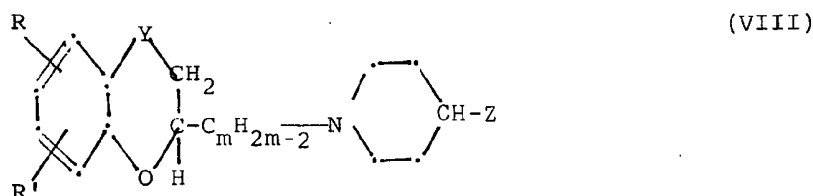
25 reduseres.

Reduksjonen gjennomføres på i og for seg kjent måte, fortrinnsvis med enkle eller komplekse lettmetylhydrider, som diboraner eller alan, alkalimetall-borhydrider, alkalimetall-
30 aluminiumhydrider eller alkalimetallalkoksyborhydrider, f. eks. litiumaluminiumhydrid og/eller natriumtrimetoksyborhydrid.

En ytterligere fremgangsmåte til fremstilling av de nye forbindelser består i at

d) en forbindelse med den generelle formel VIII
35

150202



hydrogeneres.

Hydrogeneringen av olefiner med den generelle formel VIII gjennomføres på i og for seg kjent måte, fortrinnsvis ved katalytisk aktivert eller nas-erende hydrogen, som hydrogen i nærvær av kobolt-, palladium-, platina-, eller rodiumkatalysatorer, f. eks. kobolt-sulfid, eller tris-(trifenylfosfin)-rodium-klorid (som ikke er forgiftet med svovel), eller med elektrolytisk frembragt hydrogen.

De ved fremgangsmåten oppnådde forbindelser kan på i og for seg kjent måte overføres i hverandre.

Forbindelser hvori Y betyr et svovelatom kan oksyderes med milde oksydasjonsmidler til deres 4-oksyder. Man anvender f. eks. perjodater som natriumperjodat i de nevnte polare oppløsningsmidler, og arbeider ved lave temperaturer, f. eks. mellom omtrent 0°C og værelsestemperatur. Man må arbeide forsiktig, for å forebygge en overoksydasjon på grunn av for lang reaksjonsvarighet.

Endelig kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen fåes i form av frie baser eller som salter. En dannet fri base kan overføres i det tilsvarende syreaddisjonssalt, fortrinnsvis med syrer, som gir terapeutisk anvendbare syreaddisjonssalter eller med anionutvekslere. Dannede salter kan omdannes i de tilsvarende frie baser f. eks. ved behandling med en sterkere base som et metallhydroksyd eller ammoniumhydroksyd, basiske salter eller en kationutveksler, f. eks. med et alkalimetallhydroksyd eller -karbonat. Syrer som gir terapeutisk anvendbare syreaddisjonssalter, er f. eks. uorganiske syrer, som halogenhydrogensyrer, f. eks. klorhydrogen- eller bromhydrogensyrer, eller svovel-, fosfor-, salpeter- eller perklorsyre; eller organiske syrer, som alifatiske eller aromatiske karbon- eller sulfonsyrer, f. eks. maursyre-, eddiksyre, propionsyre, ravsyre, glykolsyre,

melkesyre, eplesyre, vinsyre, citronsyre, maleinsyre, fumarsyre, hydroksymaleinsyre, pyrodruesyre, fenyleddiksyre, benzosyre, 4-aminobenzosyre, antranilsyre, 4-hydroksybenzosyre, salicylsyre, 4-aminosalicylsyre, pamoesyre, nikotinsyre, metañsulfonsyre, 5 etansulfonsyre, hydroksyetansulfonsyre, etylsulfonsyre, halogenbenzensulfonsyre, toluensulfonsyre, naftalinsulfonsyre, sulfanilsyre eller cykloheksylsulfaminsyre; eller ascorbinsyren. Disse eller andre salter, som f. eks. pikaratene, kan anvendes til rensing av de frie baser. Basene overføres i deres salter, 10 saltene adskilles og basene frigjøres fra saltene.

På grunn av de snevre forhold mellom de nye forbindelser i fri form og i form av deres salter er det i det foregående og følgende med frie forbindelser og salter også å forstå de tilsvarende salter resp. de frie forbindelser.

15 Utgangsstoffene er kjent, eller hvis de er nye, kan de fremstilles etter i og for seg kjente metoder, f. eks. som omtalt i eksemplene.

Forbindelser med formel III kan lett fremstilles ved reduksjon av en tilsvarende 1,4-benzodioksan-2-yl-alkansyre 20 til tilsvarende alkoholer og overføring av hydroksygruppen i en reaksjonsdyktig forestret hydroksygruppe. Reduksjonen foretas med litiumaluminiumhydrid eller natrium-2-metoksyetoksy-aluminiumhydrid og forestringen med en av de ovennevnte sterke syrer eller deres derivater, f. eks. med en tionyl-, fosfor- eller 25 benzensulfonylhalogenid, i et organisk oppløsningsmiddel, f. eks. benzen, fortrinnsvis ved forhøyet temperatur.

Ved fremstillingen av forbindelsen med formel IV går man ut fra tilsvarende 1-benzyl-piperidoner og omdanner disse i deres O-alkyloksimer eller schiffske baser av diaminoalkaner 30 eller -benzener. Disse reduseres med katalytisk aktivert eller naskerende hydrogen til mono- eller diaminene. Til reduksjonen anvender man f. eks. hydrogen i nærvær av kobolt-, palladium-, platina- eller rhodiumkatalysator, f. eks. koboltsulfid eller tris-(trifenylfosfin)-rodiumklorid)som ikke er forgiftet med 35 svovel) eller elektrolytisk frembragt hydrogen, eller enkle eller komplekse lettmetallhydrider, f. eks. diboran eller alan, alkalimetallborhydrider, -aluminiumhydrider eller -alkoksyhydrider, f. eks. litiumaluminiumhydrid og/eller natrium-trimetoksyborhydrid.

150202

De dannede aminer omsettes videre med karbonsyrederivatet X_2CX' , f. eks. med ammoniumcyanat eller et metallcyanat eller -tiocyanat, laverealkyl-isourinstoff eller -isotiourinstoff, halogencyan eller cyanamid, svovelkarbon eller karbonylsulfid, karbonsyrehalogenid eller 1,1-karbonyldiimidazol, med den

5 forholdsregel at minst en av restene Z_1 og Z_2 inneholder nitrogen. Endelig avspaltes benzylgruppen fortrinnsvis hydrogenolytisk over en palladium-katalysator.

Forbindelser med formel V fremstilles analogt.

Man omsetter først 2- eller 4-piperidon med en reaksjonsdyktig

10 ester med formel III. I den reaksjonsdyktige ester er hydroksygruppen f. eks. forestret med en sterk uorganisk eller organisk syre, i første rekke en halogenhydrogensyre, f. eks. klorhydrogen-, bromhydrogen- eller jodhydrogensyre, svovelsyre eller en aromatisk sulfonsyre, som p-toluensulfonsyre eller m-brom-

15 benzensulfonsyre. De dannede forbindelser omdannes i deres O-alkyloksimer eller schiffske baser av diaminoalkaner eller -benzener. Disse reduseres med katalytisk aktivert eller nascierende hydrogen til mono- eller diaminene. Reduksjonen gjennomføres på samme måte som omtalt ved fremstilling av

20 utgangsstoffer med formel IV. Forbindelser med formel V kan også fåes ved kondensasjon av de tidligere nevnte estere av formel III med tilsvarende 3- eller 4-benzylamino-piperidiner og avspaltning av benzylgruppen.

Forbindelser med formel VII kan fremstilles

25 idet det gåes ut fra de nevnte 1,4-benzodioksan-2-yl-alkansyrer. Disse syrer omdannes først i deres halogenider, blandede anhydrider eller amider av imidazol og omsettes deretter med tilsvarende piperidiner.

De umettede forbindelser med formel VIII er for-

30 trinnsvis enaminer, som fremstilles idet det gåes ut fra tilsvarende aldehyder og allerede nevnte piperidiner. Aldehydene kan fåes ved reduksjon av de ovennevnte syreklorider ifølge Rosenmund eller ved reduksjon av tilsvarende nitrile med diisobutylaluminiumhydrid.

35 Utgangsstoffer av sluttproduktet med formel I til VIII, som er isomerblandinger, kan etter i og for seg kjente frem-

150202

gangsmåter oppdeles, f. eks. ved fraksjonert destillering, krystallisering og/eller kromatografi, i de enkelte isomere. Racemiske produkter kan oppdelses i de optiske antipoder, f. eks. ved adskillelse av de diastereomere salter, f. eks. ved fraksjonert krystallisasjon av d- eller l-tartrater.

De ovennevnte reaksjoner gjennomføres ved normalt eller forhøyet trykk etter i og for seg kjente metoder i nærvær eller fravær av fortynningsmidler, fortrinnsvis i slike som er inerte overfor reagensene og oppløser disse, katalysatorer, kondensasjons- eller nøytralisasjonsmidler og/eller i en inert atmosfære under avkjøling ved værelsestemperatur eller ved forhøyede temperaturer, fortrinnsvis ved det anvendte oppløsningsmiddels kokepunkt.

Oppfinnelsen vedrører likeledes modifikasjoner av fremgangsmåten ifølge at det anvendes på et eller annet trinn av fremgangsmåten oppnåelige mellomprodukt som utgangsmateriale og de gjenblivende fremgangsmåte-trinn gjennomføres eller fremgangsmåten avbrytes på et eller annet trinn eller ifølge hvilke det danner et utgangsmateriale under reaksjonsbetingelsene, eller hvori et utgangsstoff anvendes i form av et salt eller en optisk ren antipode.

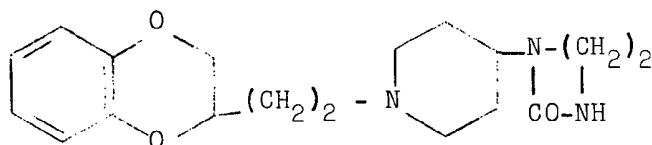
Ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen anvendes fortrinnsvis slike utgangsstoffer som fører til de innledningsvis som spesielt verdifulle omtalte forbindelser, spesielt slike med formel II.

Oppfinnelsen skal forklares nærmere ved hjelp av noen eksempler hvor temperaturen angis i Celsiusgrader, og angivelsen over deler vedrører vektdeler. Hvis intet annet er angitt, gjennomføres inndampning av oppløsningsmidlene under nedsatt trykk, f. eks. mellom omtrent 15 og 100 mmHg.

Eksempel 1

En blanding av 4,9 g 2-(2-tosyloksyetyl)-1,4-benzodioksan, 2,54 g 1-(4-piperidyl)-2-imidazolidinon, 5 g vannfritt natriumkarbonat og 100 ml 4-metyl-2-pentanon kokes under omrøring 3 dager under tilbakeløp. Reaksjonsblandingen filtreres, inndampes og residuet omkrystalliseres fra isopropanol. Man får 1- γ -1- γ -2-(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl-4-piperidyl-2-imidazolidinon med formel

150202



som smelter ved 125°C .

Produktet suspenderes i 10 ml varm isopropanol, suspensjonen nøytraliseres med 5-normal bromhydrogensyre i isopropanol og utfellingen omkrystalliseres fra isopropanol. Man får det tilsvarende hydrobromid som smelter ved $220-221^{\circ}\text{C}$ under spaltning.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En oppløsning av 6,7 g allylcyanid i 30 ml petroleter blandes langsomt under omrøring ved -15°C , med en oppløsning av 16 g brom i 10 ml petroleter. Etter oppløsningsmidlets avdampning får man det oljeaktige 3,4-dibrom-butyronitril i kvantitativt utbytte.

I fem like deler tilsetter man dråpevis tilsammen 227 g av sistnevnte forbindelse til en omrørt blanding av 85 g pyrokatekin og 50 g vannfri kaliumkarbonat i 100 ml aceton under tilbaketilbake. Etter tilsetning av første del tilsettes ytterligere 50 g kaliumkarbonat og deretter tilsetter man langsomt den annen del av nitrilet. Dette gjentar man tre ganger, idet man imidlertid hver gang anvender 40 g kaliumkarbonat og en del nitril. Reaksjonsblandingen fortynnes derved med aceton, for å lette omrøringen. Deretter lar man blandingen koke i 20 timer under tilbaketilbake og filtrere den. Filtratet inndampes, residuet destillerer og fraksjonen som koker ved $105^{\circ}\text{C}/0,15$ mm Hg oppfanges. Man får 1,4-benzodioxan-2-yl-acetonitril.

En blanding av 111 g av sistnevnte forbindelse, 63,5 ml svovelsyre, 160 ml eddiksyre og 160 ml vann kokes 48 timer under tilbaketilbake. Reaksjonsblandingen helles på is, det dannede faste material adskilles og omkrystalliseres fra benzen-petroleter. Man får 1,4-benzodioxan-2-yl-eddiksyre som smelter ved 100°C .

Man lar 16,5 ml av en 70%-ig oppløsning av natrium-bis-(2-metoksy-etoksy)-aluminiumhydrid i benzen, koke under tilbakelöp i en nitrogenatmosfære og blander den dråpevis med en oppløsning av 5,8 g 1,4-benzodioksan-2-yl-eddiksyre i 100 ml benzen. Etter den avsluttede tilsetning kokes blandingen 4 timer under tilbakelöp, avkjöles og helles langsomt i 20 ml 25%-ig svovelsyre. Blandingen filtreres og oppløsningsmidlet avdampes. Residuet opptas i metylenklorid, oppløsningen vaskes med en mettet vandig natriumbikarbonatoppløsning, tørkes og inndampes. Man får det oljeaktige 2-(2-hydroksyetyl)-1,4äbenzodioksan,

En blanding av 3,6 g av sistnevnte forbindelse, 5,7 g p-toluensulfonylchlorid og 20 ml törr pyridin avkjöles 2 timer under omröring i et isbad. Blandingen blandes deretter med is, det dannede faste material frafiltreres og omkrystalliserer fra eddiksyreetylester-petroleter. Man får 2-(2-tosyloksyetyl)-1,4-benzodioksan, som smelter ved 82-82°C.

En oppløsning av 1,6 g 4-aminopyridin i 7 ml dimetylformamid blandes under omröring under 40°C, med 2 g 2-kloretylisocyanat. Blandingen blandes etter 2 timer med 28 ml vann og omröringen fortsettes ved værelstemperatur i 2 timer. Den dannede utfelling frafiltreres, vaskes med vann, tørkes og omkrystalliseres fra vandig etanol. Man får 1-(4-pyridyl)-3-(2-kloretyl)-urinstoff, som smelter ved 120-122°C.

En suspensjon av 2,66 g av sistnevnte forbindelse i 4 ml kokende metanol blandes under omröring med 2,68 g av en 30,8%-ig oppløsning av natriummetylat i metanol og blandingen omröres 1 time under tilbakelöp. Det filtreres varmt, vaskes med varm metanol, filtratet inndampes og residuet omkrystalliseres fra 90%-ig vandig etanol. Man får 1-(4-pyridyl)-2-imidazolidinon, som smelter ved 204-207°C.

En oppløsning av 5 g av sistnevnte forbindelse i 45 ml vann hydrogeneres over 0,8 g 10%-igrutenium-på-kull-katalysator ved 120°C og 120 atmosfærer inntil opphör av hydrogenopptak. Reaksjonsblandingen filtreres, filtratet inndampes, residuet opptas i kloroform, oppløsningen tørkes og inndampes. Residuet omkrystalliseres fra metylenklorid-petroleter. Man får 1-(4-piperidyl)-2-imidazolidinon, som smelter ved 155 - 157°C.

150202

Eksempel 2

En oppløsning av 4 g 1-[1-2-(1,4-benzodioksan-2-yl)-acetyl]-4-piperidyl-2-imidazolidinon i 50 ml tetrahydrofuran has ved 25°C til en suspensjon av 1 g litiumaluminiumhydrid i 100 ml tetrahydrofuran under omrøring og avkjøling. Reaksjonsblandingen omrøres natten over ved værelsetemperatur og spaltes med 10 ml eddiksyreetyl ester, 1 ml vann, 2 ml av en 15%ig vandig natriumhydroksydoppløsning og 3 ml vann. Blandingen filtreres, filtratet inndampes og residuet oppløses i 25 ml varm isopropanol. Oppløsningen blandes med 1,35 g fumarsyre i 25 ml varm isopropanol og etter avkjøling adskilles den dannede utfelling. Man får 1-[1-2-(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl]-4-piperidyl-2-imidazolidinon-fumarat, som smelter ved 210-213°C. $[\alpha]_D = -30^\circ$ (metanol).

På samme måte fåes det høyredreie salt, som smelter ved 210-213°C, $[\alpha]_D = +30,8^\circ$ (metanol).

Utgangsstoffet fremstilles som følger: Man oppløser 19,4 g 1,4-benzodioksan-2-yl-eddiksyre og 12,1 g d- α -metyl-benzylamin i 100 ml varm isopropanol. Man lar oppløsningen stå natten over, frafiltrerer det dannede salt og omkrystalliserer det fra isopropanol fem ganger. Forsøkene viser at dette er tilstrekkelig til optisk adskillelse av den nevnte syre. Syren frigjøres med fortynnet klorhydrogensyre, blandingen ekstraheres med dietyl ester og ekstraktet inndampes. Man får d-1,4-benzodioksan-2-yl-eddiksyre. $[\alpha]_D = +49^\circ$ (etanol).

Analogt fåes under anvendelse av l- α -metylbenzylamin, den andre syreantipode. $[\alpha]_D = -49^\circ$ (etanol).

En oppløsning av 3,4 g av nevnte l-syre i 60 ml tetrahydrofuran omrøres en time med 3,4 g karbonyldiimidazol. Deretter tilsetter man en suspensjon av 3,05 g 1-(4-piperidyl)-2-imidazolidinon i 20 ml tetrahydrofuran og blandingen omrøres natten over. Det inndampes, residuet oppløses i eddiksyreetyl ester, oppløsningen vaskes med normal klorhydrogensyre og 5%-ig vandig natriumhydroksydoppløsning, tørkes og inndampes. Man får 1-[1-2-(1,4-benzodioksan-2-yl)-acetyl]-4-piperidyl-2-imidazolidinon.

Eksempel 3

En blanding av 3,34 g 2-(2-tosyloksyetyl)-1,4-benzodioksan, 1,83 g 1-(4-piperidyl)-2-heksahydropyrimidinon, 4 g natriumkarbonat og 80 ml 4-metyl-2-pentanon kokes 3 dager under tilbaketilbake. Den varme reaksjonsblanding frafiltreres, filtratet inndampes og residuet opptas i vann. Suspensjonen gjøres basisk med ammoniumhydroksyd, ekstraheres med kloroform, ekstraktet tørkes og inndampes. Residuet oppløses i varm etanol, oppløsningen surgjøres med 4,5-normal klorhydrogensyre i etanol, avkjøles og filtreres. Man får 1-[1-2-(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl]-4-piperidyl-2-heksahydropyrimidinon-hydroklorid, som smelter ved 253-255°C.

Analogt fåes 1-[1-2-(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl]-4-piperidyl-2-benzimidazolidinon-hydroklorid. Det smelter ved 185-189°C.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En oppløsning av 62,5 ml 1,3-diaminopropan i 100 ml etanol blandes dråpevis under omrøring og avkjøling med is, med 30 g 1-benzyl-4-piperidon. Blandingen hydrogeneres over 2 g forredusert platinoksyd ved 50°C og 2,7 atmosfærer i 9 timer. Etter opptak av den teoretiske hydrogenmengde frafiltreres katalysatoren, filtratet inndampes og residuet destilleres. Den ved 145-160°C/0,2 mm Hg kokende fraksjon oppfanges. Man får 4-(3-amino-propyl-amino)-1-benzyl-piperidin.

En oppløsning av 24,1 g av sistnevnte forbindelse i 100 ml tetrahydrofuran blandes dråpevis under omrøring og avkjøling med is, med 18,3 g 1,1-karbonyldiimidazol i 250 ml tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen omrøres 18 timer ved værelsetemperatur, inndampes, residuet suspenderes i vann, filtreres og omkrystalliseres fra etanol. Man får 1-(1-benzyl-4-piperidyl)-2-heksahydropyrimidinon, som smelter ved 178-180°C.

En oppløsning av 8 g av sistnevnte forbindelse i 100 ml etanol-eddiksyre (1:1) hydrogeneres over 1,5 g 10%-ig palladium-på-kull-katalysator 4 timer ved 50°C og 2,7 atmosfærer. Reaksjonsblandingen filtreres gjennom et filterelement, oppløsningsmidlet avdampes og residuet opptas i vann. Blandingen gjøres sterkt alkalisk med 50%-ig vandig natriumhydroksyduppløsning, ekstraheres med kloroform, ekstraktet tørkes, filtreres og inndampes. Residuet omkrystalliseres fra etanol. Man får

150202

1-(4-piperidyl)-2-heksahydropyrimidinon, som smelter ved 206-210°C.

1-(4-piperidyl)-2-benzimidazolidinoner omtalt i US-patent 3.929.801.

Eksempel 4

En opløsning av 6 g 1- $\sqrt{2}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl-4-(2-amino-etyl-amino)-piperidin i 10 ml 50%-ig vandig etanol blandes dråpevis ved 25°C med 1,4 ml svovelkarbon. Blandingen kokes en time under tilbakelöp, blandes med en dråpe konsentrert klorhydrogensyre og viderekokes 5 timer under tilbakelöp. Man lar reaksjonsblandingen avkjöle natten over, filtrerer og vasker residuet med etanol. Man får 1- $\sqrt{1}$ - $\sqrt{2}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl-etyl-4-piperidyl-2-imidazolidintionhydroklorid, som smelter ved 292°C.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En blanding av 10 g 2-(2-tosyloksyetyl)-1,4-benzodioksan, 10 g 4-piperidon-hydroklorid, 20 g vannfri natriumkarbonat og 160 ml dimetylformamid omröres sterkt i 48 timer ved værelse-temperatur. Reaksjonsblandingen filtreres, residuet vaskes med en liten mengde dimetylformamid og filtratet inndampes. Residuet opplöses i eddiksyreetylester, opplösningen ekstraheres med klorhydrogensyre, ekstraktet gjöres alkalisk med 50%-ig vandig natriumhydroksydopplösning og ekstraheres med metylenklorid. Sistnevnte ekstrakt tørkes og inndampes. Man får 2- $\sqrt{2}$ -(4-okso-piperidino)-etyl-1,4-benzodioksan, som ble fast ved henstand.

En opplösning av 18 g av sistnevnte forbindelse i 150 ml etanol blandes med en opplösning av 23 ml etylendiamin i 30 ml etanol og det hele hydrogeneres over 2 g forhydrert platinoksyd ved 50°C og 3 atmosfærer til opptak av den nödvendige hydrogenmengde. Blandingen avkjöles, filtreres og filtratet inndampes. Man får 1- $\sqrt{2}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl-4-(2-amino-etyl-amino)-piperidin som en olje.

Eksempel 5

I henhold til de i foregående eksempler omtalte fremgangsmåter, fortrinnsvis den i tabellen med "Eksp" betegnet eksempel, fremstilles også følgende forbindelse med formel I,

idet det gåes ut fra ekvivalente mengder av tilsvarende utgangsstoffer. I forbindelsene i tabellen er $R_1=R_2=H$, $(R_3+R_4) = (CH_2)_2$, $X=O$ og $p=q=2$. (Stilling 2 i resten Ph er ved Y)

Nr.	Ph	Y	m	R ₅	Salt	Eksp.	Smeltepunkt °C
1	1,2-fenylene	O	1	H	HCl	1	250-1
2	"	O	3	H	"	2	280-5
3	"	O	2	fenyl	"	1	263-5
4	4-CH ₃ -C ₆ H ₃	O	2	H	"	1	245-6
5	5-CH ₃ -C ₆ H ₃	O	2	H	"	1	218-0
6	6-CH ₃ O-C ₆ H ₃	O	2	H	"	1	261-1
7	1,2-fenylene	S	2	H	-	2	95-9

De forskjellige utgangsstoffer fremstilles som følger:

En blanding av 10 g 2-(2-tosyloksyetyl)-1,4-benzodioxan, 2,4 g natriumcyanid, 4 ml vann og 20 ml etanol kokes 48 timer under tilb  kel  p. Reaksjonsblandingen inndampes, residuet opptas i vann og ekstraheres med eter. Ekstraktet t  rkes, inndampes og 5 g av det r   nitril kokes under tilb  kel  p og omr  ring 48 timer i en blanding av 2,8 ml svovelsyre, 7,2 ml vann og 7,2 ml eddiksyre. Reaksjonsblandingen helles i isvann, ekstraheres med dietyleter, ekstraktet vaskes med vann og reekstraheres med vandig natriumhydrogenkarbonatoppl  sning. Denne alkaliske oppl  sning surgj  res med klorhydrogensyre og ekstraheres med dietyleter. Ekstraktet kokes og inndampes. Man oppl  ser 2,5 g av den r   syre i 25 ml tetrahydrofuran og behandler oppl  sningen med 3 g karbonyldiimidazol i 30 minutter under omr  ring. Blandingen blandes med 2,4 g 1-(4-piperidyl)-2-imidazolidinon og omr  res natten over. Det inndampes, residumet oppl  ses i eddiksyreetyleter, oppl  sningen vaskes med 5%-ig vandig natriumhydroksyduppl  sning og 5%-ig klorhydrogensyre, t  rkes og inndampes. Man får 1-1-3-(1,4-benzodioxan-2-yl)-propionyl-4-piperidyl-2-imidazolidinon.

En oppl  sning av 12,6 g N-fenyl-etylendiamin i 200 ml metanol blandes dråpevis først med 50 ml 4,1-normal

150202

klorhydrogensyre og deretter med 18,9 g 1-benzyl-4-piperidon i 100 ml metanol. Dertil has deretter 9,45 g natriumcyanborhydrid porsjonsvis under omrøring ved værelsetemperatur. Etter 72 timer filtreres blandingen, residuet oppløses i vann og oppløsningen gjøres basisk med 12,5%-ig vandig natriumhydroksydoppløsning. Blandingen ekstraheres med metylenklorid, ekstraktet tørkes og inndampes. Man får 1-benzyl-4-(2-fenylamino-etylamino)-piperidin.

En oppløsning av 14 g av sistnevnte forbindelse i 100 ml tørr benzen blandes under omrøring ved værelsetemperatur med 170 ml 12,5%-ig fosgen i benzen. Reaksjonsblandingen omrøres natten over, det gelatinøse bunnfall filtreres med en sinterglasstrakt og materialet oppløses i varmt vann. Oppløsningen gjøres basisk med ammoniumhydroksyd og utfellingen frafiltreres. Man får 1-(1-benzyl-4-piperidyl)-3-fenyl-2-imidazolidinon, som smelter ved 168-170°C.

En oppløsning av 10 g av sistnevnte forbindelse i 200 ml etanol-eddiksyre (1:1) hydrogeneres over 1 g 10%-ig palladium-på-kull-katalysator i 8 timer ved 50°C og 2,7 atmosfærer. Reaksjonsblandingen filtreres gjennom et filterelement og oppløsningsmidlet avdampes. Residuet gjøres basisk med 25%-ig vandig natriumhydroksydoppløsning og blandingen ekstraheres med dietyleter. Det organiske skikt tørkes og inndampes. Man får 1-(4-piperidyl)-3-fenyl-2-imidazolidinon.

En oppløsning av 48,6 g 2-(7-metyl-1,4-benzodioksan-2-yl)-eddiksyre i en minimal mengde tetrahydrofuran has dråpevis til en under tilbakeløp kokende omrørt suspensjon av 13,4 g litiumaluminiumhydrid i 200 ml tørr tetrahydrofuran. Blandingen kokes natten over under tilbakeløp, avkjøles og spaltes ved tilsetning av 13,4 ml vann, 13,4 ml 15%-ig vandig natriumhydroksydoppløsning og 40 ml vann. Blandingen filtreres, inndampes, residuet destilleres i et molekylærdestillasjonsapparat og den ved 155-165°C/0,1 mmHg kokende fraksjon oppfanges som farveløs olje. Man får 2-(2-hydroksyetyl)-7-metyl-1,4-benzodioksan.

En omrørt, under tilbakeløp kokende oppløsning av 75 g 2-hydroksy-tiofenol i 660 ml aceton blandes først med 42 g kaliumkarbonat og deretter dråpevis med en oppløsning av 33,5 g 3,4-dibromsmørsyrenitril i 50 ml aceton. Blandingen kokes

30 minutter under tilbakelöp, og deretter gjennomføres en annen, tredje og fjerde tilsetning av 42 g kaliumkarbonat og 33,5 g 3,4-dibromsmørsyrenitril. Reaksjonsblandingen kokes 20 timer under tilbakelöp, avkjöles og filtreres. Filtratet inndampes og residumet destilleres i et kulerörapparat ved 185°C og 0,5 mmHg. Man får 2-(1,4-benzoksatian-2-yl)-acetonitril.

En blanding av 57 g av sistnevnte forbindelse, 85 ml vann, 85 ml eddiksyre og 32,6 ml svovelsyre kokes 48 timer under tilbakelöp, avkjöles, helles på is og ekstraheres med benzen. Den organiske fase ekstraheres med vandig natriumhydrogenkarbonatopplösning, den vandige fase surgjöres med klorhydrogensyre og ekstraheres med dietyleter. Ekstraktet törkes og inndampes. Man får den tilsvarende karboksylsyre som en olje. Denne forbindelse omsettes først med karbonyldiimidazol og deretter med 1-(4-piperidyl)-2-imidazolidinon idet man får det önskede amid.

Eksempel 6

En ved 5°C omrört opplösning av 6 g 1- $\sqrt{2}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl-7-4-(2-amino-etyl-amino)-piperidin i 15 ml tetrahydrofuran blandes med 1,58 g bromcyan i 15 ml tetrahydrofuran. Etter 2 timer filtreres blandingen og residuet opplöses i en minimal vannmengde. Opplösningen gjöres sterkt basisk med natriumhydroksyd og ekstraheres med metylenklorid. Ekstraktet törkes, inndampes og residuet opptas i 50 ml vannfri etanol. Opplösningen blandes med 0,1 g natriummetoksyd. Blandingens kokes natten over under tilbakelöp og inndampes. Residuet opptas i vann og blandingen ekstraheres med metylenklorid. Ekstraktet kokes, inndampes og residuet opplöses i en minimal mengde isopropanol. Opplösningen nöytraliseres med oksalsyre i dietyleter og den dannede utfelling adskilles. Man får 1- $\sqrt{1-\sqrt{2}}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl-7-4-piperidyl-7-2-imino-imidazolidin-oksalat, som smelter ved 215-220°C under spaltning.

150202

Eksempel 7

En oppløsning av 2 g 1- $\overline{1}$ - $\overline{2}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl-4-piperidyl-2-imidazolidinon i en minimal etanolmengde blandes med en oppløsning av 0,78 g fumarsyre i kokende etanol. Blandingen avkjøles ved 0°C og utfellingen adskilles. Man får et tilsvarende fumarat, som smelter ved 190°C.

Eksempel 8

En oppløsning av 3,47 g 1- $\overline{1}$ - $\overline{2}$ -(1,4-benzoksatian-2-yl)-etyl-4-piperidyl-2-imidazolidinon (eksempel 5, nr. 7) i 10 ml dioksan og 10 ml metanol blandes dråpevis under omrøring ved værelsetemperatur med en oppløsning av 2,8 g natriummetaperjodat i 20 ml vann. Etter 2 timer inndampes blandingen, residuet opptas i vann og blandingen ekstraheres med metylenklorid. Ekstraktet vaskes med mettet vandig natriumklorid-oppløsning, tørkes, inndampes og residuet omkrystalliseres fra isopropanol. Man får 1- $\overline{1}$ - $\overline{2}$ -(4-okso-1,4-benzoksatian-2-yl)-etyl-4-piperidyl-2-imidazolidinon, som smelter ved 145°C.

Eksempel 9

En blanding av 0,5 g 1- $\overline{1}$ - $\overline{3}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-1-propenyl-4-piperidyl-2-imidazolidinon, 25 ml etanol-eddiksyre (1:1) og 0,1 g 10%-ig palladium-på-kull katalysator hydrogeneres ved værelsetemperatur og 2,7 atmosfærer til opptak av en molekvivalent hydrogen. Katalysatoren frafiltreres, filtratet inndampes, residuet oppløses i 5 ml vann og oppløsningen gjøres basisk med vandig ammoniakk. Blandingen ekstraheres med metylenklorid og ekstraktet tørkes, inndampes og residuet opptas i en minimal isopropanolmengde. Oppløsningen surgjøres med klorhydrogen i etanol og utfellingen adskilles. Man får 1- $\overline{1}$ - $\overline{3}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-propyl-4-piperidyl-2-imidazolidinon-hydroklorid, som smelter ved 282-285°C under spaltning. Produktet er identisk med produktet fra eksempel 5, nr. 2.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En blanding av 10 g 2-(1,4-benzodioksan-2-yl)-okiran, 2 g kaliumcyanid, 2 g ammoniumklorid og 25 ml dimetylformamid omrøres 3 dager ved værelsetemperatur. Blandingen fortynnes med vann og ekstraheres med metylenklorid. Ekstraktet inndampes og residuet dehydrogeneres i en blanding av 11 ml eddiksyre og 11 ml vann og 4 ml

svovelsyre ved kokning under tilbakelöp i 24 timer. Blandingen fortynnes med is, ekstraheres med dietyleter og ekstraktet inndampes. Man får 3-(1,4-benzodioksan-2-yl)-akrylsyre. En opplösning av 5 g av denne forbindelse i 25 ml tetrahydrofuran behandles med 5,5 g karbonyldiimidazol og blandingen omrøres 30 minutter. Deretter tilsettes en oppløsning av 4,6 g 1-(4-piperidyl)-2-imidazolidinon i 25 ml isopropanol og blandingen hensettes natten over. Reaksjonsblandingen inndampes, residuet opptas i eddiksyre-etylester, oppløsningen vaskes i rekkefølge med fortynnet vandig natriumhydroksydoppløsning og vann og inndampes. Residuet oppløses i 100 ml tetrahydrofuran, avkjøles i isbad og behandles dråpevis under omrøring med 20 ml av en 1,2-molar oppløsning av alan-trietylamin-kompleks. Etter 5 timer behandlet den kolde blanding dråpevis med 10 ml 25%-ig vandig natriumhydroksydoppløsning. Den organiske oppløsningsmiddelfase adskilles ved dekantering fra pasta-lignende slam av de uorganiske salter og inndampes. Man får 1- $\overline{1}$ - $\overline{3}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-1-propenyl-4-piperidyl-2-imidazolidinon.

Eksempel 10

En blanding av 4 g 2-(2-tosyloksyetyl)-6,7-diklor-1,4-benzodioksan, 1,69 g 1-(4-piperidyl)-2-imidazolidinon, 10 g vannfri natriumkarbonat og 100 ml 4-metyl-2pentanon kokes under omrøring 2 dager under tilbakelöp. Reaksjonsblandingen filtreres, filtratet inndampes og residuet omkrystalliseres fra aceton. Man får 1- $\overline{1}$ - $\overline{2}$ -(6,7-diklor-1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl-4-piperidyl-2-imidazolidinon, som smelter ved 165°C.

Produktet suspenderes i 10 ml varm etanol, suspensjonen nøytraliseres med 5 normal klorhydrogensyre i etanol, og utfellingen omkrystalliseres fra etanol-dietyleter. Man får det tilsvarende hydroklorid, som smelter ved 250°C.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En oppløsning av 60 g pyrokatekin i 200 ml dietyleter blandes under omrøring langsomt (i løpet av 2 timer) med 93 g sulfuryl-klorid, idet man holder temperaturen ved omtrent 0°C. Man lar reaksjonsblandingen stå 2 dager ved værelsetemperatur, inndamper den og omkrystalliserer residuet fra benzen to ganger.

150202

Man får 4,5-diklor-pyrokatekin, som smelter ved 85-90°C. Til en blanding av 53,4 g av sistnevnte forbindelse, 33 g vannfri kaliumkarbonat og 800 ml aceton har man dråpevis under omrøring og koking under tilbakesløp, i fem like deler tilsammen 89 g 3,4-dibrom-butyronitril. Deretter tilsetter man ytterligere 20 g kaliumkarbonat og deretter langsomt annen del av nitrilet til reaksjonsblandingen. Dette gjentar man ennu tre ganger, idet man på en del nitril hver gang anvender 20 g kaliumkarbonat og for å lette omrøringen fortynne blandingen med aceton. Reaksjonsblandingen kokes 20 timer under tilbakesløp, filtreres, filtratet inndampes, residuet opptas i metylenklorid, oppløsningen vaskes med vann, tørkes og inndampes. Under anvendelse av aktivkull omkrystalliseres residuet fra isopropanol. Man får 6,7-diklor-1,4-benzodioksan-2-yl-acetonitril, som smelter ved 110°C.

En blanding av 59 g av sistnevnte forbindelse, 24 ml svovelsyre, 60 ml eddiksyre og 60 ml vann kokes 48 timer under tilbakesløp. Reaksjonsblandingen helles på is. Det dannede faste material adsilles og omkrystalliseres fra vandig etanol. Man får 6,7-diklor-1,4-benzodioksan-2-yl-eddiksyre, som smelter ved 145-147°C.

En oppløsning av 2,63 g av sistnevnte forbindelse i 40 ml benzol-tetrahydrofuran (1:1) has i en nitrogenatmosfære dråpevis til 5,5 ml av en under tilbakesløp kokende 70%-ig oppløsning av natrium-bis(2-metoksy-etoksy)-aluminiumhydrid. Etter den avsluttede tilsetning kokes blandingen 2,5 timer under tilbakesløp og avkjøles og has langsomt i 6,7 ml 20%-ig svovelsyre. Blandingen filtreres og oppløsningsmidlet avdampes. Residuet opptas i metylenklorid og oppløsningen vaskes flere ganger med mettett vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning, vann og mettett vandig natriumkloridoppløsning, tørkes og inndampes. Man får det oljeaktige 2-(2-hydroksyetyl)-6,7-diklor-1,4-benzodioksan, som koker ved 180-190°C/0,1 mm Hg.

En blanding av 15,2 g av sistnevnte forbindelse, 17,5 g p-toluensulfonylklorid og 40 ml tørr pyridin avkjøles 2 timer i isbad og omrøres. Reaksjonsblandingen blandes deretter med is, den dannede utfelling frafiltreres og omkrystalliserer fra eddiksyreetyler. Man får 2-(2-tosyloksyetyl)-6,7-diklor-1,4-benzodioksan, som smelter ved 135-138°C.

Eksempel 11

En suspensjon av 100 g litiumaluminiumhydrid i 6500 ml tetrahydrofuran blandes under omrøring ved 2-6°C, porsjonsvis i løpet av 100 minutter med 450 g d-1- $\sqrt{1-2}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-acetyl-4-piperidyl-2-imidazolidinon. Reaksjonsblandingen omrøres 19 timer ved værelsetemperatur, avkjøles igjen og blandes først med 100 ml vann i 100 minutter ved 8-12°C, deretter med 100 ml 15%-ig vandig natriumhydroksyd-oppløsning og 300 ml vann. Blandingen omrøres 30 minutter under avkjøling av 90 minutter ved værelsetemperatur. Reaksjonsblandingen frafiltreres, residuet vaskes med 2000 ml tetrahydrofuran og filtratet inndampes. Man får d-1- $\sqrt{1-2}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl-4-piperidyl-2-imidazolidinon, som smelter ved 119-122°C. $[\alpha]_D^{25} = -47,3^\circ\text{C}$ (c = 1, i metanol.)

Man oppløser 1.191 g av den dannede forbindelse i 3000 ml 95%-ig vandig etanol ved 60°C, blander oppløsningen med 120 g aktivkull og omrører blandingen i 5 minutter. Det filtreres, residuet vaskes med 200 ml 95%-ig etanol og filtratet forenes med en oppløsning av 441 g fumarsyre i 7200 ml 95%-ig etanol ved 60°C. Den dannede suspensjon fortynnes med 1000 ml 95%-ig etanol og omrøres 3 timer ved værelsetemperatur. Blandingen filtreres, residuet vaskes med 500 ml 95%-ig etanol og 800 ml vannfritt dietyleter. Man får d-1- $\sqrt{1-2}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl-4-piperidyl-2-imidazolidinon-fumarat, som smelter ved 216-217°C under spaltning. $[\alpha]_D^{25} = -31,6^\circ\text{C}$. (c = 13,73 mg/ml, i vann). Produktet er identisk med produktet fra eksempel 2.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En oppløsning av 1134 g bram i 1400 ml eddiksyreetyleter blandes dråpevis i løpet av 90 minutter under omrøring ved -10-0°C, med 472 g allylcyanid. Den dannede oppløsning av 3,4-dibrombutyronitril has på en gang under omrøring i en nitrogenatmosfære ved 35°C, til en oppløsning, som er fremstillet av 705 g pyrokatekin og 1987 g vannfri kaliumkarbonat i 5000 ml under tilbake-løp kokende eddiksyreetyleter. Blandingen kokes 4 timer under tilbake-løp og omrøres natten over ved værelsetemperatur. Det filtreres, residuet vaskes med 2000 ml eddiksyreetyleter og filtratet inndampes. Residuet destilleres og fraksjonen som

koker ved $138^{\circ}\text{C}/1,4$ - $131^{\circ}\text{C}/1,1$ mm oppfanges. Man får 1,4-benzodioksan-2-yl-acetonitril.

En oppløsning av 1647 g av sistnevnte forbindelse i 2760 ml iseddik has til den varme blanding av 858 ml konsentrert svovelsyre og 2670 ml vann og det hele kokes 17 timer under tilbakelöp. Blandingen heller i 8200 ml koldt vann, omröres 3 timer, filtreres og vaskes med 9000 ml vann. Man får 1,4-benzodioksan-2-yl-eddiksyre, som smelter ved 87 - 90°C .

En opplösning av 3.374 g av sistnevnte forbindelse og 3500 ml vannfri etanol blandes med en opplösning av 2105 g α -metyl-benzylamin i 500 ml vannfri etanol og blandingen omröres 3 timer ved værelsetemperatur. Man lar blandingen henstå ved 4 - 5°C i to dager, frafiltrerer det dannede salt og vasker det med 400 ml etanol, 400 ml dietyleter og 1200 ml isopropanol. Man omkrystalliserer 2070 g av utfellingen i 2000 ml etanol og vasker krystallene med hver gang 500 ml etanol og dietyleter. Man får 1,4-benzodioksan-2-yl-eddiksyre- α -metyl-benzylammoniumsalt, som smelter ved 132 - 133°C .

Man opplöser 1827 g av sistnevnte forbindelse i 10 000 ml normal hydrogensyre under omröring i 20 minutter, tilsetter 6000 ml dietyleter og omrörer videre 20 minutter. Det vandige skikt adskilles, ekstraheres med 3000 ml dietyleter, de forenede eteriske oppløsninger vaskes med 1000 ml vann, tørkes og inndampes. Man får 1,4-benzodioksan-2-yl-eddiksyre, som smelter ved 83 - 85°C . $[\alpha]_D^{25} = -55,42^{\circ}$, ($c = 12,325$ mg/ml, i metanol).

En blanding av 400 g av sistnevnte forbindelse, 2000 ml toluen og 320 ml tionylklorid omröres 3 timer ved 80°C og inndampes. Residuet opptas i 500 ml kloroform og opplösningen inndampes igjen. Man får 1,4-benzodioksan-2-yl-acetylklorid, som smelter ved 60 - 62°C .

En opplösning av 434 g av sistnevnte forbindelse i 1000 ml kloroform has i löpet av 2 timer til en blanding av 400 g 1-(4-piperidyl)-2-imidazolidinon, 4000 ml kloroform og 2600 ml normal vandig natriumkarbonatopplösning under omröring ved 20 - 23°C . Etter 2 timer adskilles den organiske opplösning og den vandige fase ekstraheres med 1000 ml kloroform. De forenede organiske oppløsninger vaskes med 1000 ml vann, tørkes og inndampes. Residuet tritureres med 1000 ml vannfri dietyleter,

filtreres og residuet vaskes med ytterligere 1000 ml dietyleter.

Man får d-1- $\overline{1}$ - $\overline{2}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-acetyl-4-piperidyl-2-imidazolidinon, som smelter ved 161-163°C.

$[\alpha]_D^{25} = + 5,9^\circ$ (c = 1, i kloroform).

Eksempel 12

En oppløsning av 2 g 1- $\overline{2}$ -(2-(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl)-4-(2-aminoetyl-amino)-piperidin i 25 ml isopropanol blandes under omrøring først med 1,65 ml 4-normal klorhydrogen-syre i etanol og deretter med 0,45 g ammonium-cyanat. Reaksjonsblandingen kokes natten over under tilbakelöp, inndampes deretter og oppvarmes i et oljebad 4 timer ved 130°C. Residuet oppløses i 100 ml metylenklorid, vaskes med vann, tørkes over vannfri natriumsulfat og inndampes. Residuet oppløses i 20 ml varm isopropanol og blandes under omrøring med 0,77 g fumarsyre. Ved avkjøling får man fumaratet av 1- $\overline{1}$ - $\overline{2}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl-4-piperidyl-2-imidazolidinon, som smelter ved 190°C.

Eksempel 13

En blanding av 10 g 1- $\overline{2}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl-4-(2-amino-etyl-amino)-piperidin og 8 g karbonyl-diimidazol i 100 ml tetrahydrofuran kokes natten over under tilbakelöp. Reaksjonsblandingen inndampes, residuet opptas i 150 ml metylenklorid og ekstraheres tre ganger med 50 ml vann. Metylenkloridet tørkes over vannfri natriumsulfat og inndampes. Residuet oppløses i 50 ml varm isopropanol og blandes under omrøring med 3,8 g fumarsyre. Ved avkjøling får man 1- $\overline{1}$ - $\overline{2}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl-4-piperidyl-2-imidazolidinon-fumarat, som smelter ved 190°C.

Eksempel 14

Man oppløser 10 g 1- $\overline{1}$ - $\overline{2}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl-4-(1,2,5,6-tetrahydropyridyl)-2-imidazolidinon i 100 ml eddiksyre og 50 ml vann, tilsetter 1 g platinoksyd og hydrogenrerer blandingen ved 60°C og 3,4 atmosfærer til opp-tak av en molekvalent hydrogen. Reaksjonsblandingen avkjøles til værelsetemperatur, katalysatoren frafiltreres og filtratet inndampes. Residuet blandes med 100 ml vann, med overskytende 3-normal natriumhydroksydoppløsning (inntil pH-verdi 10) og 100 ml metylenklorid. Metylenklorid-ekstraktet vaskes med vann, tørkes over vannfri natriumsulfat og inndampes. Residuet

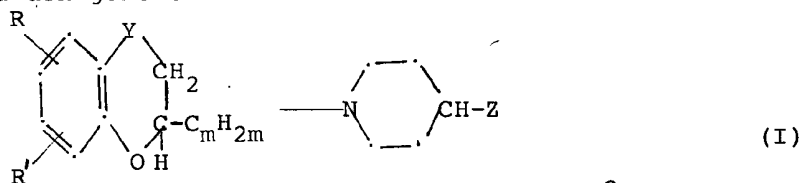
opptas i 50 ml varm isopropanol og behandles under omröring med 3,8 g fumarsyre. Ved avkjöling får man fumarsyresaltet av det önskede 1- $\overline{1}$ - $\overline{2}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl-4-piperidyl-2-imidazolidinon, som smelter ved 190°C.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En opplösning av 10 g 2-(2-tosyloksyetyl)-1,4-benzodioksan, 4,9 g 1-(4-pyridyl)-2-imidazolidinon og 0,3 g kaliumjodid oppvarmes natten over ved 90°C. Reaksjonsblandingen inndampes deretter. Residuet opplöses i 500 ml etanol og behandles porsjonsvis under omröring og avkjöling i löpet av 2 timer med 30 g natriumborhydrid. Reaksjonsblandingen inndampes til et lite volum, fortynnes med 100 ml vann og ekstraheres med 200 ml metylenklorid.

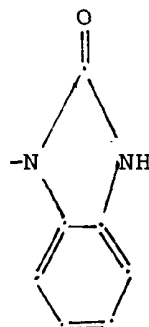
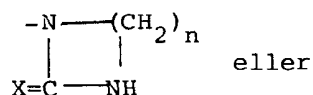
Ekstraktet vaskes med vann, törkes over vannfritt natriumsulfat og inndampes. Man får 1- $\overline{1}$ - $\overline{2}$ -(1,4-benzodioksan-2-yl)-etyl-4-(1,2,5,6-tetrahydropyridyl)-2-imidazolidinon, som anvendes som utgangsstoff.

Patentkrav

1. Analogifremgangsmåte til fremstilling av nye terapeutiske virksomme N-oksacyklylalkyl-piperidyl-diazaforbindelser med den generelle formel I



10 hvori Z betyr



20 R betyr hydrogen, alkyl med 1 til 4 karbonatomer, alkoksy med 1 til 4 karbonatomer, og
R' betyr hydrogen eller halogen, når R betyr halogen eller n betyr 2 eller 3,

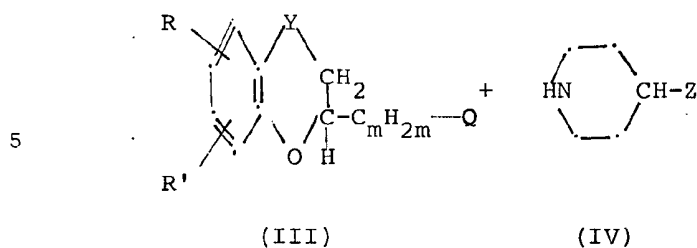
25 X betyr okso, tiokso, imino eller laverealkylimino,

Y betyr epoksy og epitio,

m betyr 2 eller 3,

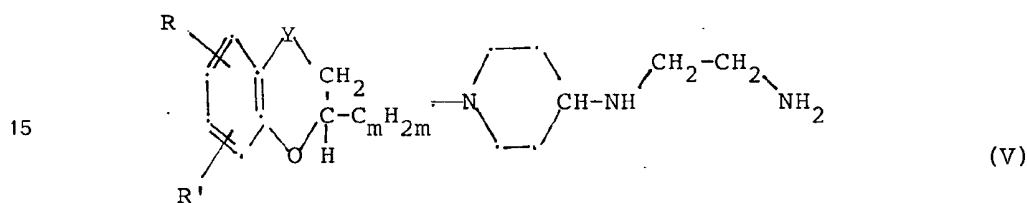
samt syreaddisjonssalter av disse forbindelser, k a r a k t e r i - s e r t v e d a t

30 a) en reaksjonsdyktig ester av en oksacyklisk alkanol med den generelle formel III kondenseres med en 1-usubstituert pyridyl-diazaforbindelse med den generelle formel IV



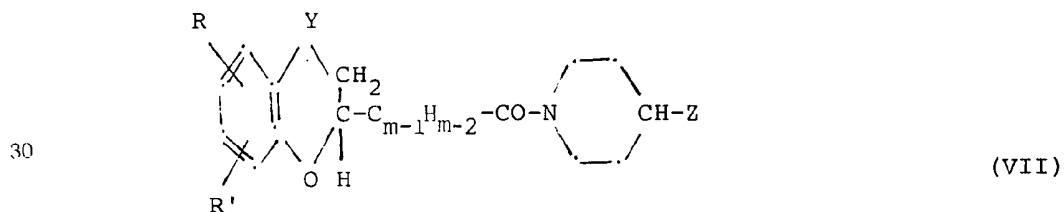
hvor Q betyr en reaksjonsdyktig forestret hydroksygruppe,
 10 eller

b) en forbindelse med den generelle formel V



20 omsettes med ammonium-cyanat, et halogencyan, svovelkarbon
 eller 1,1-karbonyldiimidazol med den forholdsregel at ved
 reaksjon av ammoniumcyanat eller 1,1-diimidazolylkarbonyl, kan
 det på utgangsstoffet etylengruppe av etylendiamin-delen være
 25 påkondensert en 1,1-fenylene rest eller

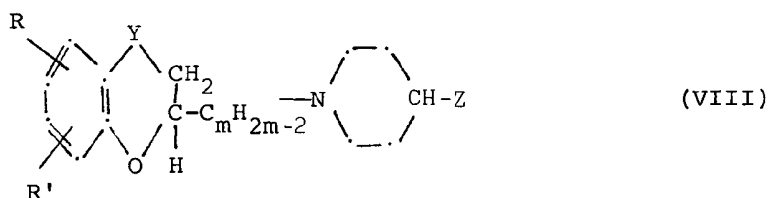
c) en forbindelse med den generelle formel VII



reduseres eller

35 d) en forbindelse med den generelle formel VIII

150202



hydrogeneres,

og hvis ønsket omdannes en dannet forbindelse med formel I

i en annen forbindelse ifølge oppfinnelsen, og/eller hvis ønsket

overføres en dannet fri forbindelse til et syreaddisjonsalt

eller et syreaddisjonssalt til en fri forbindelse, eller til

et annet syreaddisjonsalt, og/eller hvis ønsket, oppdeles en

dannet blanding av isomere eller racemater i de enkelte isomere

eller racemater og/eller hvis ønskelig oppspaltes dannede race-

mater i de optiske antipoder.