



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

198193
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 22 06 76
(21) [PV 413-78]

(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 297/00,
(C 07 D 297/00,
307/78)

C07D 307/48
april

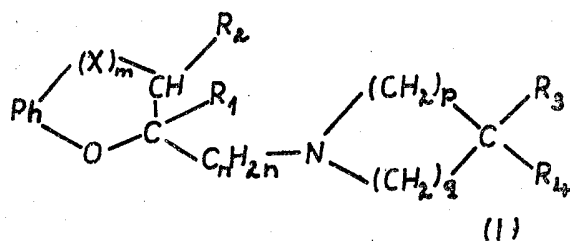
[72] Autor vynálezu HUEBNER CHARLES FERDINAND dr., CHATHAM (Sp. st. a.)

[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 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 atom vodíku, hydroxylovou skupinu, nižší alkoxy skupinu nebo nižší či vyšší alkanoyloxy skupinu a

R4 znamená nižší alkylovou skupinu, skupinu HPh-nižší alkyl nebo HPh, thienylovou, pyridylovou nebo benzothiénylovou 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-Fenylenový 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 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 alkoxy skupinu, například některou z výše jmenovaných nižších alkoxy skupin, nižší nebo vyšší alkanoyloxy skupinu, například acetoxyskupinu, propionyloxy skupinu, pivaloyloxy skupinu, oktanoyloxy skupinu, dekonoyloxy skupinu, undekanoyloxy skupinu, lauroyloxy skupinu, myristoyloxy skupinu, palmitoyloxy skupinu, nebo stearyloxy skupinu, ale také atom vodíku.

Nižší alkylovou skupinu 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 skupinu ve významu symbolu R_4 je s výhodou skupina $HPh-C_nH_{2n}-$, například skupina benzylová nebo 1- či 2-fenylethylová. Zvlášť výhodnými skupinami ve významu symbolu R_4 jsou fenylvé 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 nitrovenózně, 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 projevujícího se tak, že zvířata uvádějí v čin-

nost 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 čtyřhodinového trvání pokusu. Nové sloučeniny 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 s kyselinou 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 odtažují 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 odtažne 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 tím, co bylo uvedeno výše, používat jako analgetická s výhodou jako neuroleptická činidla, například k ošetřování stavů agresivity, vzrušení, úzkosti a bolesti u zvířat, 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 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 má hodnotu 2,

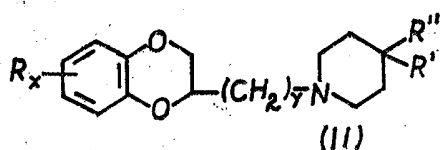
každý ze symbolů R₁ a R₂ znamená atom vodíku,

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-feryl, 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, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu nebo

alkanoyloxyskupinu se 2 až 12, atomy uhlíku a

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

a terapeuticky upotřebitelné 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,

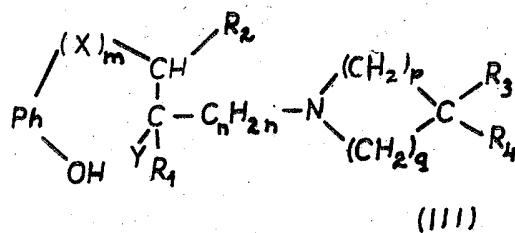
y je číslo o hodnotě 2 nebo 3,

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 sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

Y znamená reaktivní esterifikovanou hydroxyskupinu, a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, podrobí cyklizaci.

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

Sloučeniny získané způsobem podle vynálezu je možno o sobě známým způsobem převádět navzájem. Tak je například možno získané sloučeniny, v nichž R_3 znamená hydroxyskupinu, esterifikovat, t.zn. 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 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. Takovýmito 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 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 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 obecného vzorce III jsou nové, lze je však připravit o sobě známým způsobem, například postupem popsaným níže v příkladu provedení.

Tak je možno výchozí látky obecného vzorce III získat Mannichovou reakcí shora

zmíněných piperidinů s příslušnými aldehydy a/nebo ketony, bromací získaných piperidinoalkanů, kondenzací vzniklých α -bromketonů s monoacetylpyrokatechinem, redukcí ketonického kondenzačního produktu natriumborohydridem na odpovídající alkohol a jeho esterifikací, například chloridem p-toluensulfonové kyseliny.

Výchozí látky a výsledné produkty obecných vzorců I až III, 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-tartrátů 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 želatínové kapsle, které obsahují účinnou látku společně s ředidly, například laktózou, dextrózou, třtinovým cukrem, mannitem, sorbitem, celulózu a/nebo glycinem, a kluznými látkami, například křemelinou, mastkem, kyselinou stearovou nebo jejími solemi, jako steátem hořečnatým nebo vápenatým, a/nebo polyethylenglykoly. Tablety obsahující rovněž pojídla, například křemičitan hořečnatohlinitý, škrobovou pastu, želatinu, tragant, 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/nebo šumivé směsi, nebo adsorpční činidla, barviva, chuťové přísady 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 mísicemi, granulačními nebo dražirovacími postupy a obsahují zhruba od 0,1 do cca 75 %, zejména zhruba od 1 do cca 50 % účinné látky.

Vynález ilustrující následující příklady provedení, jimiž se však rozsahem 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 roztoku 7 g methoxidu sodného ve 200 mililitrech methanolu se přidá 20 g 1-[4-(2-acetoxyfenoxy)-3-tosyloxybutyl]-4-hydroxy-4-fenylpiperidinu, směs se 6 hodin vaří pod zpětným chladičem a pak se odpaří na malý objem. Zbytek se zředí vodou, extrahuje se methylenchloridem, extrakt se vysuší a odpaří. K odparku se přidá ethanolický chlorovodík a pevný produkt se několikrát překrystaluje 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 po překrystalování z isopropanolu při 142 °C.

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem:

Roztok 20 g 4-hydroxy-4-fenylpiperidin-hydrochloridu, 10 ml acetonu, 5,6 g paraformaldehydu a 100 ml nitromethanu se 12 hodin vaří pod zpětným chladičem. Reakční

směs se zředí 500 ml cyklohexanu a vyloučená sraženina se oddělí. Získá se 4-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)-2-butanon-hydrochlorid.

K suspenzi 20 g posledně zmíněné sloučeniny ve 100 ml kyseliny octové se za energického míchání přikape 3,7 ml bromu ve 25 ml kyseliny octové, přičemž se teplota udržuje na 25 °C. Po 1 hodině zcela vymizí zabarvení způsobené bromem. Polovina kyseliny octové se oddestiluje, koncentrát se zředí diethyletherem a vyloučená sraženina se oddělí. Získá se 1-brom-4-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)-2-butanon-hydrochlorid.

K ledem chlazené suspenzi 10 g 56% natriumhydridu v minerálním oleji a 100 ml dimethylformamidu se za míchání pozvolna přidá postupně 16 g o-acetylpyrokatechinu a 20 g 1-brom-4-(hydroxy-4-fenylpiperidino)-2-butanon-hydrochloridu. Reakční směs se 12 hodin míchá při teplotě 5 °C a pak se k ní přidají 2 g natriumborohydridu. Teplota směsi se nechá vystoupit na teplotu místnosti, po 1 hodině se směs vylíje na led a extrahuje se methylenchloridem. Vysušením a odpařením extraktu se získá olejovitý 1-(2-acetoxyfenoxy)-4-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)-2-butanol. 20 g tohoto produktu se rozpustí v 70 ml pyridinu, roztok se ochladí v ledu a za míchání se k němu po částech přidá 10 g p-toluensulfonylchloridu. Po 3 hodinách se směs zředí 500 ml vody s ledem, vyloučený pevný materiál se oddělí, několikrát se promyje vodou a vysuší se nad kyslíčným fosforečným. Získá se 1-[4-(2-acetoxyfenoxy)-3-tosyloxybutyl]-4-hydroxy-4-fenylpiperidin.

Příklad 2

Postupem popsaným v předchozím příkladu 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	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	3	C ₆ H ₅	OH	—	225-227
11	6,7,8-Cl	3	C ₆ H ₅	OH	—	IC*)
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	H	HCl	224-225
18	H	1	C ₆ H ₅	OCH ₃	HCl	247

*) 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-fenylpiperidino)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-benzothien-2-yl/piperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan;

17)

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

18)

2-[2-(4-methoxy-4-fenylpiperidino)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 119 °C;

2-[2-(4-benzylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-hydrochlorid,

v jehož IČ spektru se nacházejí pásy při 2447 a 748 cm^{-1} ;

2-[2-(4-p-fluorfenylethylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-hydrochlorid

v jehož IČ spektru se nacházejí pásy při 2485 a 695 cm^{-1} ;

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

o teplotě tání 176 °C;

2-[2-(4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzoxathian-cyklamát

o teplotě tání 146 až 148 °C;

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

o teplotě tání 160 až 162 °C;

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

tající po krystalizaci ze směsi ethanolu a acetonu při 175 až 178 °C;

2-[2-(4-hydroxy-4-/2-pyridylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan-dihydrochlorid

tající po krystalizaci ze směsi ethanolu a diethyletheru při 260 až 262 °C.

Analogicky připraveny 3-pyridyl-isomer taje za rozkladu při 245 až 250 °C;

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

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

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

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

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

tající po překrystalování ze směsi isopropanolu a diethyletheru za rozkladu při 170 stupních Celsia;

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

ve formě světležlutého oleje, který se čistí chromatografií na tenké vrstvě silikage-lu 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 stupních Celsia;

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

Příklad 3

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

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

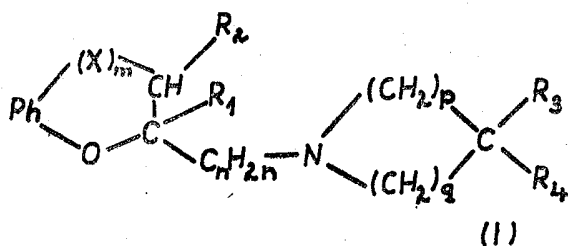
Příprava:

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 směs 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,

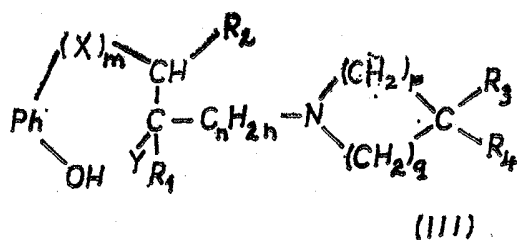
X představuje kyslík nebo síru,

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 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 sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

Y znamená reaktivní esterifikovanou hydroxy skupinu, a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, podrobí cyklizaci, 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 používají výchozí látky, obecného vzorce III, v nichž Y znamená hydroxylovou skupinu esterifikovanou silnou anorganickou nebo organickou kyselinou.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti bazických kondenzačních činidel.

4. Způsob podle některého z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí 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,

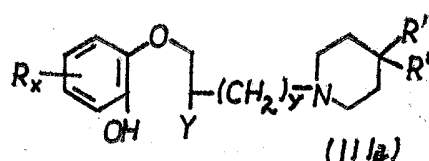
každý ze symbolů p a q znamená celé číslo o hodnotě 2, každý ze symbolů R1 a R2 znamená atom vodíku,

R3 představuje atom vodíku, hydroxy skupinu, alkoxy skupinu 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

Y má význam jako v bodu 1.

5. Způsob podle některého z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí 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,

R'' představuje atom vodíku, hydroxy skupinu, alkoxy skupinu s nejvýše 4 atomy uhlíku nebo alkanoyloxyskupinu s nejvýše 16 atomy uhlíku,

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

Y má význam jako v bodu 1.

6. Způsob podle některého z bodů 1 až 3,

vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí 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,

R' představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu nebo alkanoyloxyskupinu se 2 až 12 atomy uhlíku,

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

Y má význam jako v bodu 1.

7. Způsob podle některého z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce IIIa, 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,

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

Y má význam jako v bodu 1.