



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

205088
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 31 08 77
(21) (PV 6734-78)

(40) Zveřejněno 31 07 80

(45) Vydáno 15 01 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 207/02
C 07 D 211/04
C 07 D 223/04

(72)
Autor vynálezu

PAIONI ROMEO dr., REINACH (Švýcarsko)

(73)
Majitel patentu

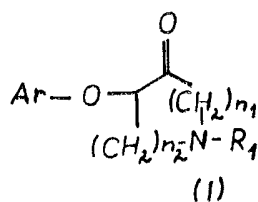
CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby oxoderivátů aryloxyperhydroazaheterocyklů

1

Vynález se týká způsobu výroby oxoderivátů aryloxyperhydroazaheterocyklů a jejich solí.

Sloučeniny vyráběné podle vynálezu odpovídají obecnému vzorci I



v němž

R₁ znamená alifatický uhlovodíkový zbytek s nejvýše 4 atomy uhlíku,

n₁ a n₂ mají vždy hodnotu 1 až 3, přičemž součet n₁ + n₂ je nejvýše 4, a

Ar znamená popřípadě alkylem s nejvýše 4 atomy uhlíku substituovaný fenylový zbytek.

Alifatické uhlovodíkové zbytky R₁ značí především nižší alkyl, může však jít také o nižší alkenyl nebo nižší alkinyl.

Ve spojitosti s tímto vynálezem mají používané obecné pojmy například tyto významy:

2

Definovaný alkyl jako je R₁ a jako substituent Ar může být nerozvětven nebo může být rozvětvený zvláště na α-atomu uhlíku a jde například o ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.butyl nebo terc.-butyl a zejména o methyl.

Alkenyl jako R₁ obsahuje jednu nebo několik dvojných vazeb a jde například o allyl, 1- nebo 2-methylallyl nebo 3,3-dimethylallyl, zatímco nižší alkinyl jako R₁ znamená například propargyl.

Fenylový zbytek Ar je substitován například jednou nebo třikrát, a výhodně dvakrát definovaným alkylem, zejména methylem.

Solemi sloučenin obecného vzorce I jsou adiční soli s kyselinou, zvláště farmaceuticky přijatelné netoxické adiční soli s vhodnými anorganickými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, s kyselinou sírovou nebo kyselinou fosforečnou, nebo s vhodnými organickými, jako alifatickými, cykloalifatickými, aromatickými, aralifatickými nebo heterocyklickými karboxylovými nebo sulfonovými kyselinami, například s kyselinou mravenčí, kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou jantarovou,

kyselinou glykolovou,
 kyselinou mléčnou,
 kyselinou jablečnou,
 kyselinou vinnou,
 kyselinou citrónovou,
 kyselinou askorbovou,
 kyselinou maleinovou,
 kyselinou fumarovou,
 kyselinou pyrohroznovou,
 kyselinou benzoovou,
 kyselinou anthranilovou,
 kyselinou 4-hydroxybenzoovou,
 kyselinou salicylovou,
 kyselinou fenylactovou,
 kyselinou embonovou,
 kyselinou methansulfonovou,
 kyselinou ethansulfonovou,
 kyselinou hydroxyethansulfonovou,
 kyselinou ethylensulfonovou,
 kyselinou 4-chlorbenzensulfonovou,
 kyselinou toluensulfonovou,
 kyselinou naftalensulfonovou,
 kyselinou sulfanilovou nebo
 kyselinou cyklohexylaminsulfonovou.

V důsledku úzkého vztahu mezi novými sloučeninami ve volné formě a ve formě jejich solí se pod volnými sloučeninami a pod solemi podle smyslu a účelu popřípadě také rozumí odpovídající soli, popřípadě volné sloučeniny.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být popřípadě ve formě racemátů nebo optických antipodů.

Nové sloučeniny obecného vzorce I mají cenné farmakologické vlastnosti a zvláště mají antidepresivní účinek, což lze dokázat pomocí odpovídajících farmakologických testů. Tak způsobují tyto látky potlačení příjmu noradrenalinu, jak lze například ukázat potlačením vylučování noradrenalinu způsobeného 3-hydroxy-4-methyl- α -methylfenethylaminu v krysím mozku [A. Carlsson, H. Corrodi, K. Fuxe a T. Hoekfelt: Europ. J. Pharmacol. **5**, 367 (1969)] po perorálním podání v množství 100 mg/kg. Dále zesilují serotoninový účinek, což lze dokázat potencováním účinnosti třesu hlavy indukovaného 5-hydroxytryptofanem na myši po intraperitoneálním podání množství 3 až 100 miligramů na kg. Těmto látkám je vlastní zejména potlačení přijímání serotoninu, jak lze ukázat pomocí potlačení vylučování serotoninu způsobeného 2-hydroxy-4-methyl- α -ethylfenethylaminem [A. Carlsson a další: Europ. J. Pharmacol. **5**, 357 (1969)] na krysím mozku po perorálním podání dávky 3 až 100 mg/kg.

Tyto farmakologické vlastnosti charakterizují nové sloučeniny a jejich farmakologicky vhodné adiční soli s kyselinami jako antidepresiva, která se mohou používat ve formě farmaceutických přípravků pro léčbu depresí různého druhu.

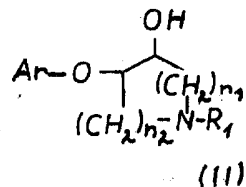
Vynález se týká zejména výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž R_1 znamená alkylovou skupinu s nejvýše 4 atomy uhlí-

ku, a fenylový zbytek Ar je popřípadě substituuován alkylovým zbytkem s nejvýše 4 atomy uhlíku, přičemž tento zbytek může být přítomen vždy jednou nebo dvakrát a může být stejný nebo vzájemně rozdílný, a n_1 , n_2 , jakož i $n_1 + n_2$ mají shora uvedený význam, jakož i jejich adičních solí s kyselinami zejména farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami.

Vynález se týká především výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž R_1 znamená alkylovou skupinu s nejvýše 4 atomy uhlíku, zejména methylovou skupinu a Ar znamená jednou nebo výhodně dvakrát alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména methylovou skupinou substituovaný fenylový zbytek, přičemž uvedené zbytky mohou být stejné nebo vzájemně rozdílné, n_1 a n_2 znamenají společně 3, a n_1 znamená především 1 a n_2 znamená 2, jakož i jejich adičních solí s kyselinami, zejména farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami.

Vynález se týká zcela zvláště výroby 4-{3,4-dimethylfenoxy}-1-methyl-3-piperidonu a 4-{2,3-dimethylfenoxy}-1-methyl-3-piperidonu, jakož i jejich adičních solí s kyselinami, zejména farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami, a jejich hydrátů.

Nové sloučeniny obecného vzorce I se podle vynálezu vyrábějí tím, že se sloučenina obecného vzorce II



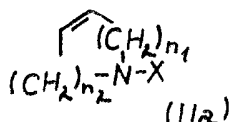
v němž

R_1 , Ar, n_1 , n_2 , jakož i $n_1 + n_2$ mají význam uvedený pod vzorcem I, oxiduje.

Oxidace se může provádět například podle metody, kterou popisují Pfitzner a Moffat, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 3027 (1963) a **87**, 5661 až 5670 a 5670 až 5678, zvláště 5675 (1965) pomocí dimethylsulfoxidu a dicyklohexylkarbodiimidu, například v přítomnosti pyridinu a trifluoroctové kyseliny, dále podle metody, kterou popisují Albright a Goldman, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 2416 (1967) pomocí dimethylsulfoxidu a acetaldehydu, podle metody, kterou popisují Corey a Kim, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 7586 (1972) pomocí N-chlorsukcinimidu a dimethylsulfoxidu nebo podle Oppenauerovy metody reakcí s tri-*tert*-butoxidem hlinitým v přítomnosti nadbytku ketonu, jako acetonu nebo cyklohexanonu.

Výchozí látky obecného vzorce II se mohou získat o sobě známými metodami.

Tak například lze sloučeninu obecného vzorce IIa



v němž

X znamená snadno odštěpitelnou skupinu, jako benzyloxykarbonylovou skupinu nebo trichlorethoxykarbonylovou skupinu, oxidovat oxidačním činidlem, jako derivátem peroxidu, například působením peroxidu vodíku, v methylenchloridu v přítomnosti anhydridu trifluoroctové kyseliny za vzniku odpovídajícího 3,4-epoxidového derivátu, který se poté uvádí v reakci se sloučeninou obecného vzorce IIb



v němž

Ar má význam uvedený pod vzorcem I,

načež se skupina X vázaná na atomu dusíku odštěpí například hydrogenolýzou nebo redukcí a konečně se atom vodíku nacházející se nyní na atomu dusíku nahradí o sobě známým způsobem, například přímou alkylací, reakcí s nižším oxoalkanem, jako formaldehydem, v přítomnosti redukčního činidla, jako kyseliny mravenčí, nebo také ve dvou stupních zavedením nižší alkanoylové skupiny, jako formylové skupiny a redukcí pomocí komplexního hydridu, jako lithiualuminiumpulohydridu, shora definovaným zbytkem R₁.

Vždy podle podmínek postupu a podle výchozích látek se nové sloučeniny získají ve volné formě nebo ve formě svých solí, které rovněž spadají pod rozsah vynálezu, přičemž nové sloučeniny nebo jejich soli mohou být přítomny také ve formě hemihydrátů, seskvihydrátů nebo polyhydrátů nebo zejména ve formě monohydrátů. Adiční soli s kyselinami nových sloučenin se mohou převádět o sobě známým způsobem, například působením bazických činidel, jako hydroxidů, uhličitánů nebo kyselých uhličitánů alkalických kovů nebo iontoměničů, na volné sloučeniny a ty se mohou znovu, pokud obsahují kyselé substituenty, jako fenolické hydroxylové skupiny nebo karboxylové skupiny, převádět působením vhodných silných bazických látek na soli s bázemi. Na druhé straně mohou získané volné báze tvořit s organickými nebo anorganickými kyselinami, například se shora uvedenými kyselinami, adiční soli s kyselinami. Pro přípravu adičních solí s kyselinami, jakož i solí s bázemi se používá zejména takových kyselin a bází, které jsou vhodné pro přípravu farmaceuticky použitelných solí.

Tyto nebo jiné soli, zejména adiční soli nových sloučenin s kyselinami, jako například pikráty nebo chloristany, se mohou po-

užívat také k čištění získaných volných bází, tím, že se převedou volné báze na soli, ty se oddělí a čistí, a ze solí se znovu uvolní báze.

Nové sloučeniny se mohou vždy podle volby výchozích látek a pracovních postupů vyskytovat jako optické antipody nebo racemáty, nebo, pokud obsahují alespoň dva asymetrické atomy uhlíku, také jako směsi racemátů.

Získané směsi racemátů se mohou na základě fyzikálně-chemických rozdílů diastereoisomerů dělit známým způsobem, například chromatografií nebo/a frakční krystalizací, na oba stereoisomerní (diastereomerní) racemáty.

Získané racemáty se dají o sobě známými metodami rozložit na antipody, například překrystalováním z opticky aktivního rozpouštědla, působením vhodných mikroorganismů nebo reakcí s opticky aktivní látkou, která tvoří s racemickou sloučeninou soli, zejména s kyselinou, a rozdělením tímto způsobem získané směsi solí, například na základě různých rozpustností, na diastereomerní soli, ze kterých se mohou působením vhodných činidel uvolnit volné antipody. Zvláště vhodnými opticky aktivními kyselinami jsou například D- a L-formy kyseliny vinné, kyseliny O,O'-di-p-toluylovinné, kyseliny jablečné, kyseliny mandlové, kyseliny kafrsulfonové, kyseliny glutaminové, kyseliny asparagové nebo kyseliny chininové. Výhodně se izoluje účinnější z obou antipodů.

Vynález se týká také těch forem provedení postupu, při nichž se výchozí látka tvoří za reakčních podmínek, nebo při nichž jsou reakční složky popřípadě přítomny ve formě svých derivátů, jako solí.

Účelně se pro provádění reakce podle vynálezu používá takových výchozích látek, které vedou ke skupinám konečných látek zvláště zmíněným na začátku, a zejména ke zvláště popsaným nebo zdůrazněným reakčním produktům. Výchozí látky, které jsou přítomny v cis- nebo trans-konfiguraci skýtají obě oxidací podle vynálezu stejné reakční produkty.

Nové sloučeniny se mohou používat například ve formě farmaceutických přípravků, které jsou vhodné pro enterální, například orální nebo rektální, nebo k parenterální aplikaci a obsahují terapeuticky účinné množství účinné látky popřípadě společně s farmaceuticky použitelnými nosnými látkami, přičemž nosné látky mohou být anorganické nebo organické, pevné nebo kapalné. Tak se používá tablet nebo želatinových kapslí, které obsahují účinnou látku, tj. sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky použitelnou sůl, společně s ředidly, například s laktózou, dextrózou, sacharózou, mannitem, sorbitem, celulózou nebo/a glycinem, nebo/a kluznými látkami, jako je například silikagel, mastek, kyselina stearová nebo její soli, jako hořečnatá nebo vápenatá sůl kyseliny stearové, nebo/a polyethy-

lenglykol. Tablety mohou obsahovat rovněž pojidla, například křemičitan hlinitohřečnatý, škroby, jako kukuřičný, pšeničný, rýžový nebo marantový škrob, želatinu, tragan, methylcelulózu, natriumkarboxymethylcelulózu nebo/a polyvinylpyrrolidon, nebo/a popřípadě prostředky umožňující rozpad tablet, jako jsou škroby, agar, kyselina alginová nebo její sůl, jako alginát sodný, nebo/a šumidla, nebo adsorpční prostředky, barviva, chuťové přísady a sladidla. Dále se mohou nové farmakologicky účinné sloučeniny používat ve formě parenterálně aplikovatelných prostředků nebo infusních roztoků. Takovými roztoky jsou výhodně isotonické vodné roztoky nebo suspenze, přičemž tyto prostředky se mohou připravovat před upotřebením, například v případě lyofilizovaných přípravků, které obsahují účinnou látku samotnou nebo společně s nosným materiálem, například s mannitem.

Farmaceutické přípravky se mohou sterilovat nebo/a mohou obsahovat pomocné látky, jako například látky konzervační, stabilizační, smáčedla, nebo/a emulgátory, pomocná rozpouštědla, soli k regulaci osmotického tlaku nebo/a pufry.

Uvedené farmaceutické prostředky, které mohou popřípadě obsahovat další farmakologicky účinné látky, se vyrábí o sobě známým způsobem, například pomocí běžných místních, granulačních, dražovacích rozpouštěcích a lyofilizačních postupů, a obsahují asi 0,1 až 100 %, zejména asi 1 až asi 50 % účinné látky, lyofilizáty až 100 % účinné látky.

Dávkování může být závislé na různých faktorech, jako je způsob aplikace, druh, mezi asi 0,5 mg/kg a asi 50 mg/kg, pro teptář nebo/a individuální stav. Denně aplikované dávky se při orální aplikaci pohybují lokrevné s hmotností asi 70 kg, zejména mezi asi 0,05 a asi 3,0 g.

Následující příklady slouží k ilustraci vynálezu. Teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

Příklad 1

2,0 g (0,0085 mol) trans-3-hydroxy-4-(3,4-dimethylfenoxy)-1-methylpiperidinu se rozpustí společně s 6,0 g (0,03 mol) dicyklohexylkarbodiimidu a 0,745 g (0,094 mol) pyridinu ve 20 ml absolutního dimethylsulfoxidu. Směs se ochladí na lázni ledu a vody na 0 °C a přidá se k ní 1,6 g (0,014 mol) trifluoroctové kyseliny. Chladicí lázeň se potom odstraní a bílá suspenze se dále míchá při teplotě místnosti 3 hodiny v atmosféře dusíku. Reakční směs se zředí 100 ml methylenchloridu a po kapkách se k ní přidá roztok 2,5 g (0,03 mol) šťavelové kyseliny v 10 ml methanolu. Po ukončení vývoje plynu se reakční směs ochladí v lázni ledu a vody na 0 °C, zředí se 400 ml vody a vyloučená dicyklohexylmočovina se odfiltruje. Vodná fáze filtrátu se zalkalizuje koncentrovaným

vodným roztokem amoniaku a třikrát se extrahuje 150 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se několikrát promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy asi na 1/4 původního objemu. Potom se roztok okyselí přidáním etherického chlorovodíku a odpaří se k suchu. Získaný odparek se vyjme malým množstvím vody a krystaluje se z acetonu, přičemž se získá 1-methyl-4-(3,4-dimethylfenoxy)-3-piperidon-hydráthydrochlorid o teplotě tání 123 až 125 °C.

Výchozí látka se může vyrobit následujícím způsobem:

a) 83,1 g (1 mol) 1,2,5,6-tetrahydropyridinu se rozpustí ve 300 ml benzenu. Do tohoto roztoku se přidá 83 g kyselého uhličitanu sodného, směs se ochladí pod atmosférou dusíku na 0 °C a během 1 hodiny se k ní při této teplotě přikape 332 ml 50% roztoku benzylesteru chlormravenčí kyseliny v toluenu (1 mol). Reakční směs se míchá ještě 2 1/2 hodiny při 0 °C a potom se vylije na 1,5 litru ledové vody. Benzenová fáze se oddělí, vodná fáze se třikrát extrahuje 250 ml methylenchloridu. Potom se spojené organické fáze promyjí 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, potom nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu vodní vývěvy. Olejovitý zbytek se destiluje ve vysokém vakuu a skýtá 1-benzyl-1-oxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin o teplotě varu 102 až 113 °C/1,3 Pa. skýtá 1-benzyl-1-oxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin o teplotě varu 102 až 113 °C/1,3 Pa. b) 108,5 g (0,5 mol) 1-benzyl-1-oxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinu se rozpustí v 1000 ml dichlorethanu a k tomuto roztoku se po částech přidá 182 g (0,9 mol) 85% m-chlorperbenzoové kyseliny. Slabě exotermní reakce se udržuje pomocí vodní lázně na teplotě místnosti. Po ukončení přidavky se reakční směs, ve které se tvoří bílá suspenze, míchá ještě 48 hodin při teplotě místnosti, vyloučená m-chlorbenzoová kyselina se odfiltruje filtrát se postupně promyje nasyceným roztokem uhličitanu sodného, potom roztokem síranu železnatého, potom 0,1 N roztokem hydroxidu sodného a konečně vodou, organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se ve vakuu vodní vývěvy. 3,4-epoxy-1-benzyl-1-oxycarbonylpiperidin, který zbude jako nažloutlý olej, je spektroskopicky a podle chromatografie na tenké vrstvě jednotnou látkou a může se používat bez dalšího čištění pro další reakce. Při destilaci této sloučeniny ve vysokém vakuu při teplotě varu 145 až 146 °C/53 Pa dochází k částečnému rozkladu.

c) 116,5 g (0,5 mol) 3,4-epoxy-1-benzyl-1-oxycarbonylpiperidinu se rozpustí společně s 122 g (1 mol) 3,4-dimethylfenolu a 500 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného (1 mol) v 2000 ml acetonitrilu. Tento roztok se zahřívá 7 hodin k varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí na teplotu místnosti a zahustí se ve vakuu vodní vývěvy asi na 1/3

původního objemu. Potom se roztok zředí 2000 ml vody, třikrát se extrahuje vždy 300 mililitrů methylenchloridu, organická fáze se promyje 2 N roztokem hydroxidu sodného, potom vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu vodní vývěvy. Ve formě zbytku se získá směs trans-3-hydroxy-4-(3,4-dimethylfenoxý)-1-benzyloxykarbonylpiperidinu a trans-4-hydroxy-3-(3,4-dimethylfenoxý)-1-benzyloxykarbonylpiperidinu ve formě nažloutlého oleje. Oba isomery se dělí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití benzenu s pozvolna stoupajícím přídatkem ethylacetátu jako elučního činidla, přičemž se izoluje jako první hlavní frakce a hlavní produkt trans-3-hydroxy-4-(3,4-dimethylfenoxý)-1-benzyloxykarbonylpiperidin a poté po směšné frakci se izoluje čistý trans-4-hydroxy-3-(3,4-dimethylfenoxý)-1-benzyloxykarbonylpiperidin. Oba isomery se získávají ve formě světle žlutých olejů.

d) 71,8 g (0,2 mol) trans-3-hydroxy-4-(3,4-dimethylfenoxý)-1-benzyloxykarbonylpiperidinu se rozpustí v 1000 ml methanolu a tento roztok se hydrogenuje v přítomnosti 5,0 g 5% paládía na uhlí jako katalyzátoru při atmosférickém tlaku a při teplotě místnosti. Po ukončení spotřeby vodíku se katalyzátor odfiltruje pomocí křemeliny a filtrát se odpaří ve vakuu vodní vývěvy. Surová báze krystaluje ze směsi methanolu a etheru a skýtá trans-3-hydroxy-4-(3,4-dimethylfenoxý)piperidin o teplotě tání 125 až 127 °C. Kyselý fumarát připravený z této báze působením fumarové kyseliny krystaluje ze směsi ethanolu a etheru. Teplota tání 175 až 177 °C.

e) 8,85 g (0,04 mol) trans-3-hydroxy-4-(3,4-dimethylfenoxý)piperidinu se rozpustí ve 20 ml kyseliny mravenčí a k tomuto roztoku se přidá 10 ml 35% vodného roztoku formaldehydu. Směs se po dobu 4 hodin zahřívá na 80 °C a poté se po ochlazení odpaří ve vysokém vakuu. Zbytek se rozpustí ve 100 ml methanolu a tento roztok se okyslí asi 6 N roztokem chlorovodíku v ethanolu. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu vodní vývěvy, olejovitý zbytek se rozpustí v 300 ml vody a dvakrát se extrahuje vždy 50 ml methylenchloridu. Vodná fáze se silně zalkalizuje koncentrovaným roztokem

hydroxidu sodného, potom se třikrát extrahuje 100 ml methylenchloridu. Organická fáze se jedenkrát promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu vodní vývěvy k suchu. Zbýlý olej se rozpustí v nadbytku ethanolického chlorovodíku a hydrochlorid se vysráží etherem, přičemž se získá amorfnní trans-3-hydroxy-4-(3,4-dimethylfenoxý)-1-methylpiperidinhydrochlorid.

Příklad 2

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se z 1,7 g (0,0072 mol) trans-3-hydroxy-4-(2,3-dimethylfenoxý)-1-methylpiperidinu, 5,1 g (0,0247 mol) dicyklohexylkarbodiimidu, 0,63 g pyridinu a 1,36 g trifluoroctové kyseliny ve 20 ml absolutního dimethylsulfoxidu získá 1-methyl-4-(2,3-dimethylfenoxý)-3-piperidin-hydráthydrochlorid ve formě krystalické látky o teplotě tání 138 až 140 °C, (rozklad).

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

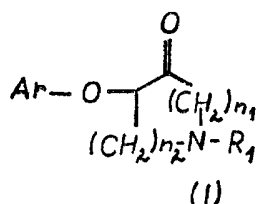
a) Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1c) se z 50 g (0,21 mol) 3,4-epoxy-1-benzyloxykarbonylpiperidinu a 53,8 g (0,42 mol) 2,3-dimethylfenolu získá trans-3-hydroxy-4-(2,3-dimethylfenoxý)-1-benzyloxykarbonylpiperidin ve formě nažloutlého oleje.

b) Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1d) se hydrogenací prováděnou s 50,8 g (0,143 mol) tohoto produktu získá trans-3-hydroxy-4-(2,3-dimethylfenoxý)-piperidin. Tato báze krystaluje ze směsi methanolu a etheru. Teplota tání 127 až 129 stupňů Celsia a skýtá reakcí s fumarovou kyselinou neutrální fumarát krystalující ze směsi methanolu a etheru o teplotě tání 176 až 178 °C.

Analogickým pracovním postupem jako je popsán v příkladu 1e) se z 5,6 g (0,025 mol) trans-3-hydroxy-4-(2,3-dimethylfenoxý)piperidinu reakcí s formaldehydem a kyselinou mravenčí získá trans-3-hydroxy-4-(2,3-dimethylfenoxý)-1-methylpiperidin jako amorfnní pěna. Reakcí této báze s asi 6 N roztokem etherického chlorovodíku se získá amorfnní hydrochlorid.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

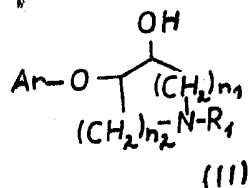
1. Způsob výroby oxoderivátů aryloxyperhydroazaheterocyklů obecného vzorce I



v němž

R₁ znamená alifatický uhlovodíkový zbytek s nejvýše 4 atomy uhlíku, n₁ a n₂ mají vždy hodnotu 1 až 3, přičemž n₁ + n₂ představuje nejvýše 4, a

Ar znamená popřípadě alkylovou skupinou s nejvýše 4 atomy uhlíku substituovaný fenylový zbytek, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



v němž

R_1 , Ar , n_1 , n_2 , jakož i $n_1 + n_2$ mají význam uvedený pod vzorcem I,

oxiduje, načež se popřípadě získaný racemát rozdělí na optické antipody nebo/a získaná volná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na sůl nebo se získaná sůl popřípadě převede na volnou sloučeninu vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se oxiduje sloučenina obecného vzorce II, v němž R_1 znamená alkylovou skupinu s nejvýše 4 atomy uhlíku, Ar znamená popřípadě alkylovou skupinou s nejvýše 4 atomy uhlíku nejvýše dvakrát substituovaný fenylový zbytek a n_1 a n_2 , jakož i $n_1 + n_2$ mají význam uvedený v bodě 1 a získaný racemát se popřípadě rozdělí na

optické antipody, nebo/a získaná volná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na sůl nebo se získaná sůl popřípadě převede na volnou sloučeninu vzorce I.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se oxiduje sloučenina obecného vzorce II, v němž R_1 znamená alkylovou skupinu s nejvýše 4 atomy uhlíku, Ar znamená jednou nebo dvakrát alkylovou skupinou s nejvýše 4 atomy uhlíku substituovaný fenylový zbytek, n_1 znamená 1 a n_2 znamená 2, a získaný racemát se popřípadě rozdělí na optické antipody, nebo/a získaná volná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na sůl nebo se získaná sůl popřípadě převede na volnou sloučeninu vzorce I.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se oxiduje sloučenina obecného vzorce II, v němž R_1 znamená methylovou skupinu, Ar znamená 2,3-dimethylfenylovou skupinu nebo 3,4-dimethylfenylovou skupinu, n_1 znamená číslo 1 a n_2 znamená číslo 2, a získaná volná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na sůl, nebo se získaná sůl popřípadě převede na volnou sloučeninu vzorce I.