

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

198190
(11) (B2)



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 22 06 76
(21) [PV 4113-76]

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

(40) Zveřejněno 31 08 79

(45) Vydáno 15 03 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 295/00
(C 07 D 295/00,
397/78)

(72)

Autor vynálezu

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

(73)

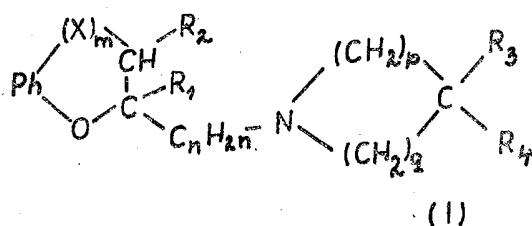
Majitel patentu

CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

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

1

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



ve kterém

Ph znamená 1,2-fenylenový 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 alkoxylovou skupinu nebo nižší či vyšší alkanoyloxyskupinu 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 isopropylová 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 skupinu ve významu seskupení C_nH_{2n} je s výhodou skupina methylenová, 1,1- nebo 1,2-ethylenová, 1,2- nebo 1,3-propylenová, 1,2-, 1,3- nebo 1,4-butylenová a každý ze symbolů p a q má s výhodou hodnotu 2.

Symbol R_3 představuje s výhodou volnou, etherifikovanou nebo esterifikovanou hydroxylovou skupinu, jako nižší alkoxykupinu, například některou z výše jmenovaných nižších alkoxykupin, nižší nebo vyšší alkanoyloxykupinu, například acetoxykupinu, propionyloxykupinu, pivaloyloxykupinu, oktanoyloxykupinu, dekanoyloxykupinu, undekanoyloxykupinu, lauroyloxykupinu, myristoyloxykupinu, palmitoyloxykupinu nebo stearyloxykupinu, ale také atom vodíku.

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

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

Sloučeniny podle vynálezu vykazují cenné farmakologické účinky, například účinek analgetický a hlavně neuroleptický, přičemž jejich příznivé vlastnosti se dalekosáhle liší (v závislosti na dávce) od extrapyramidálních vedlejších účinků. Toto ostré oddělení druhu účinku nebylo dosud pozorováno u jiných neuroleptických činidel, například u haloperidolu. Zmíněné vlastnosti je možno prokázat pokusy na zvířatech, zejména na savcích, jako například na myších, krysách, psech a zejména na opicích. Sloučeniny podle vynálezu je možno zvířatům podávat enterálně, například orálně, nebo parenterálně, například subkutánně, intraperitoneálně nebo intravenózně, a to například ve formě želatinových kapslí, suspenzí obsahujících škrob, vodných roztoků či suspenzí. Při orálním podání se používají dávky zhruba od 0,1 do 10 mg/kg/den, s výhodou cca 0,5 až 5 mg/kg/den a zejména 1 až 2,5 mg/kg/den. Popisované sloučeniny, například 2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan nebo jeho hydrochlorid, způsobují při orálním podání ve shora uvedených dávkách, zejména v dávce zhruba mezi 0,5 a 5 mg/kg/den, u

opic inhibici reflexu projevujícího se tak, že zvířata uvádějí v činnost příslušné zařízení, aby se zbavila nepříjemných podnětů. Tento test se provádí následujícím způsobem:

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

Dále vyvolávají nové sloučeniny, například estery shora zmíněných dioxanových derivátů 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 odtahují ocas z místa bolestivého podnětu a jednak testem na bolestivých křečích vyvolaných podáním fenylchinonu. Při prvně zmíněném testu se na ocas samce krysy zaměří proud tepla a měří se doba ozáření. Koncem tohoto časového intervalu je moment, kdy zvíře odtáhne svůj ocas z ozařované oblasti. Dráždění teplem se nikdy neaplikuje déle než 10 sekund. Před podáním testované sloučeniny se u každého zvířete zjistí časová hodnota (kontrolní hodnota). Pro stanovení přítomnosti analgetických účinků se vypočte průměr z kontrolních hodnot a připočtou se k němu tři odchylky od standardu. Časové hodnoty získané u zvířat po aplikaci testované sloučeniny, ležící nad shora uvedenou zvýšenou průměrnou hodnotou, svědčí o analgetickém účinku.

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

Sloučeniny podle vynálezu lze v souhlase s tím, co bylo uvedeno výše, používat jako analgetická a s výhodou jako neuroleptická činidla, například k ošetřování stavů agrezivity, 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-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 má hodnotu 2,

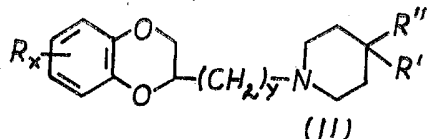
každý ze symbolů R₁ a R₂ znamená atom vodíku,

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.

Zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém

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

x je číslo o hodnotě 1 nebo 2,

y je celé číslo o hodnotě 2 až 4,

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

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

Zejména výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém

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

x je číslo o hodnotě 1 nebo 2,

y je číslo o hodnotě 2 nebo 3,

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

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

a terapeuticky upotřebitelné adiční soli těchto sloučenin s kyselinami.

Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém

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

x je číslo o hodnotě 1 nebo 2,

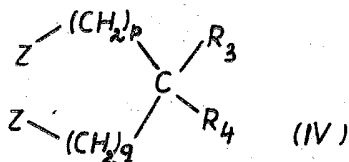
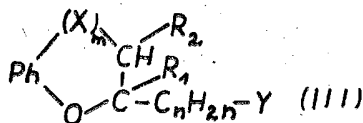
y je číslo o hodnotě 2 nebo 3,

R'' představuje 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 kondenzují sloučeniny obecných vzorců III a IV



v nichž buď Y znamená reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu a dva sym-

boly Z společně tvoří skupinu NH, nebo

Y znamená aminoskupinu a každý ze symbolů Z představuje reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu, a ostatní obecné symboly mají shora uvedený význam.

Reaktivní esterifikovanou hydroxyskupinou je například hydroxyskupina esterifikovaná silnou anorganickou či organickou kyselinou, především halogenovodíkovou kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou nebo jodovodíkovou, kyselinou sírovou nebo aromatickou sulfonovou kyselinou, například p-toluensulfonovou nebo p-brombenzensulfonovou kyselinou. Kondenzace se s výhodou provádí v přítomnosti bazických kondenzačních činidel, například hydroxidů, uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako hydroxidu ne-

bo uhlíčitanu sodného, draselného či vápenatého, hydridů, nižších alkoxidů nebo nižších alkanoátů alkalických kovů, jako natriumhydridu, methoxidu sodného či octanu sodného, nebo organických terciárních dusíkatých bází, jako nižších trialkylaminů nebo pyridinů, například triethylaminu nebo lutidinu.

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, tzn. 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 amoného, působením bazických solí nebo iontoměničů, jako hydroxidů či uhlíčanů 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 halogenvodíkové 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 fenyloctová, 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 známými metodami, jako například metodami popsanými níže v příkladech provedení.

Sloučeniny obecného vzorce III je možno snadno připravit redukcí odpovídající 1-benzofuran- nebo 1,4-benzodioxan-2-ylalkanové kyseliny lithiumaluminiumhydridem nebo natrium-2-methoxyethoxyaluminiumhydridem na odpovídající alkohol a jeho esterifikací shora zmíněnými silnými kyselinami nebo jejich deriváty. Získané reaktivní estery je možno reakcí s amoniakem v organickém rozpouštědle, například v ethanolu nebo benzenu, s výhodou za zvýšeného tlaku nebo při zvýšené teplotě, převést na odpovídající aminy.

Výchozí látky a výsledné produkty obecných vzorců I až IV, které představují směsi isomerů, je možno dělit o sobě známými metodami, například frakční destilací, krystalizací a/nebo chromatografií, na jednotlivé isomery. Racemické produkty je možno štěpit na optické antipody, například oddělením jejich 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 želatinové kapsle, které obsahují účinnou látku společně s ředidly, například laktózou, dextrózou, třtinovým cukrem, mannitem, sorbitem, celulózou a/nebo glycinem,

a kluznými látkami, například křemelinou,

mastkem, kyselinou stearovou nebo jejími solemi, jako stearátem hořečnatým nebo vápenatým, a/nebo polyethylenglykoly. Tablety obsahují rovněž pojidla, například křemičitan hořečnato-hlinitý, škrobovou pastu, želatinu, tragan, methylcelulózu a/nebo polyvinylpyrrolidon, a je-li to žádoucí, látky způsobující rozpad tablet, jako například škroby, agar, alginovou kyselinu nebo její soli, jako alginát sodný, enzymy nebo pojidla a/nebo šumivé směsi, nebo adsorpční činidla, barviva, chuťové přísady a sladidla. Injekčními preparáty jsou s výhodou isotonické vodné roztoky nebo suspenze, a čípky jsou v první řadě tukové emulze nebo suspenze. Farmakologické preparáty mohou být sterilizovány a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako například konzervační přísady, stabilizátory, smáčedla a/nebo emulgátory, látky usnadňující rozpouštění, soli k regulaci osmotického tlaku a/nebo pufrů. Předmětné farmaceutické preparáty, které, je-li to žádoucí, mohou obsahovat i jiné farmakologicky cenné látky, se vyrábějí o sobě známými postupy, například běžnými mísícími, granulačními nebo dražírovacími postupy a obsahují zhruba od 0,1 do cca 75 %, zejména zhruba od 1 do cca 50 % účinné látky.

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

Příklad 1

Směs 6,68 g 2-(2-tosyloxyethyl)-1,4-benzodioxanu, 3,54 g 4-hydroxy-4-fenylpiperidinu, 10 g bezvodého uhlíčitanu sodného a 100 ml 4-methyl-2-pentanonu se 48 hodin vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se odpaří a zbytek se překrystaluje z isopropanolu. Získá se 2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan, tající při 142°.

Produkt se suspenduje ve 20 ml ethanolu, suspenze se neutralizuje ethanolickým chlorovodíkem, a vyloučená sraženina se překrystaluje ze směsi ethanolu a diethyletheru. Získá se odpovídající hydrochlorid tající při 203°.

Analogickým způsobem se připraví rovněž 2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidinomethyl)-1,4-benzodioxan, který po překrystalování z methanolu taje při 215 až 217°.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

K roztoku 6,7 g allylkyanidu ve 30 ml petroletheru se za míchání při teplotě cca -15° pozvolna přidá roztok 16 g bromu v 10 ml petroletheru. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se v kvantitativním výtěžku získá ole-

ovitý nitril 3,4-dibrommásečné kyseliny [J. Am. Chem. Soc. 67, 400 (1945)].

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

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

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

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

Shora popsáním způsobem se z ekvivalentních množství příslušných sloučenin připraví rovněž výchozí látky pro přípravu sloučenin obecného vzorce II, které jsou popsány v příkladu 3.

Příklad 2

Směs 4,6 g 2-(2-tosyloxyethyl)-2,3-dihydrobenzofuranu, 2,64 g 4-hydroxy-4-fenylpiperidinu, 10 g bezvodého uhlíčitanu sodného a 100 ml 4-methyl-2-pentanonu se 48 hodin vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se zfiltruje, odpaří se a zbytek se překrystaluje ze směsi isopropanolu a petrolethe-

ru. Získá se 2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-2,3-dihydrobenzofuran, tající při 107°.

Produkt se suspenduje v ethanolu, neutralizuje se ethanolickým chlorovodíkem a sraženina se překrystaluje ze směsi ethanolu a diethyletheru. Získá se odpovídající hydrochlorid o teplotě tání 185 až 187°C.

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem:

K suspenzi 4,55 g lithiualuminiumhydridu ve 200 ml tetrahydrofuranu se za míchání přikape roztok 14,2 g (2-(2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)octové kyseliny [Gazz. Chim. Ital. 93, 52 (1963)] ve 100 ml tetrahydrofuranu. Směs se 18 hodin vaří pod zpětným chladičem, pak se ochladí v ledu a rozloží se přidávkem 4,5 ml vody, 4,5 ml 15% vodného roztoku hydroxidu sodného a 14,6 ml vody. Výsledná směs se zfiltruje, odpaří se a zbytek se vyjme ethylacetátem. Roztok se promyje vodným roztokem hydrogenuhlíči-

tanu sodného, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se a odpaří. Odparek se destiluje v línkové baňce při teplotě 140° (13 Pa) čímž se získá 2-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydrobenzofuran.

Směs 10 g posledně zmíněné sloučeniny, 17,4 g p-toluensulfonylchloridu a 30 ml pyridinu se za míchání 2 hodiny chladí v ledu. K výsledné směsi se pak přidá led, vyloučený pevný materiál se odfiltruje a překrystaluje se ze směsi ethylacetátu a petrol-etheru. Získá se 2-(2-tosyloxyethyl)-2,3-dihydrobenzofuran tající při 51 až 54°C.

Příklad 3

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

Číslo	R	x	R'	R''	Sůl	Teplota tání (°C)
1	H	1	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	OH	HCl	190
2	H	1	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	OH	HCl	155
3	H	1	4-F-C ₆ H ₄	OH	HBr	235
4	7-Cl	1	C ₆ H ₅	OH	HBr	135—138
5	H	1	benzyl	OH	HCl	214
6	H	1	4-Cl-C ₆ H ₄	OH	CH ₃ SO ₃ H	184—185
7	8-CH ₃	1	C ₆ H ₅	OH	HCl	202—203
8	7-CH ₃	1	C ₆ H ₅	OH	HCl	225
9	8-OCH ₃	1	C ₆ H ₅	OH	HCl	199—200
10	6,7-Cl	2	C ₆ H ₅	OH	—	225—227
11	6,7,8-Cl	3	C ₆ H ₅	OH	HCl	IČ*)
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	HCl	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-(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-hydro-

xy-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.

Přípravu různých nových výchozích látek ilustrují následující postupy:

K suspenzi 13,4 g lithiualuminiumhydridu ve 200 ml suchého tetrahydrofuranu se za míchání a varu pod zpětným chladičem přikape roztok 48,6 g 2-(7-methyl-1,4-benzodioxan-2-yl)octové kyseliny v minimálním množství tetrahydrofuranu. Směs se přes noc vaří pod zpětným chladičem, pak se ochladí a rozloží se přidáním 13,4 ml vody, 13,4 ml 15% vodného roztoku hydroxidu sodného a 40 ml vody. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se odpaří a zbytek se destiluje v aparatuře pro molekulární destilaci, přičemž se odebírá frakce vroucí při 155 až 165 °C/13 Pa. Získá se 2-[2-(4-hydroxy-7-methyl-1,4-benzodioxan ve formě bezbarvého oleje.

Ke Grignardovu činidlu připravenému ze 3,6 g hořčíku a 18,9 g benzylbromidu v 50 ml diethyletheru, se přidá roztok 18,4 g 1-benzyl-4-piperidonu ve 100 ml diethyletheru a směs se 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se rozloží přidáním 30 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného, etherický roztok se oddělí a po vysušení se odpaří. Jako odparek se získá hustý olej. 26 g tohoto oleje se v přítomnosti 3 g 10% paládia na uhlí jako katalyzátoru hydrogenuje ve směsi 120 ml ethanolu a 120 ml kyseliny octové za tlaku 0,3 MPa a při teplotě 50° až do spotřebování jednoho molekvivalentu vodíku. Výsledná směs se zfiltruje, filtrát se odpaří, zbytek se rozmíchá s hydroxidem amonným a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se vysuší a odpaří, čímž se získá 4-benzyl-4-hydroxypiperidin, který je dostatečně čistý pro další reakci.

Analogickým způsobem se získá 4-hydroxy-4-(4-methoxyfenyl)piperidin, tající po překrystalování ze směsi isopropanolu a petroletheru při 121 až 123 °C.

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° a $[\alpha]_D = -36,5^\circ$ (methanol),

2-2-[2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxan o teplotě tání 141 až 143°, $[\alpha]_D = +44,8^\circ$ (methanol). Hydrochlorid této látky má teplotu tání 225 až 227° a $[\alpha]_D = +36,5^\circ$ (methanol),

2-[3-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)propyl]-1,4-benzodioxan o teplotě tání 95 až 98° (po krystalizaci z isopropanolu). Hydrochlorid této látky taje po překrystalování z isopropanolu při 155 až 157°,

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

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-benzodioxanhydrochlorid 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 st. Celsia,

2-[2-(4-ethoxy-4-fenylpiperidino)ethyl]-1,4-benzodioxanmaleát o teplotě tání 160 až 162°,

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

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

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

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

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

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

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

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

Příprava:

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

o velikosti ok 1,2 mm a vylisují se z něj tablety o průměru 6,4 mm, opatřené ryskou k lámání.

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

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

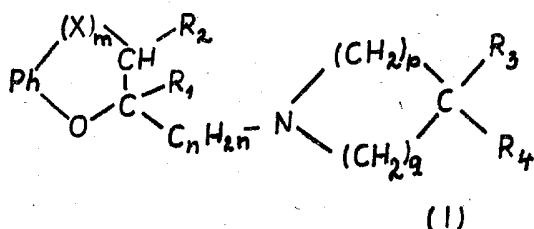
Příprava:

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

Analogickým způsobem se připraví rovněž tablety a tvrdé želatinové kapsle, obsahující další sloučeniny 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,

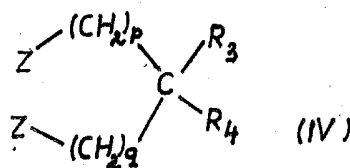
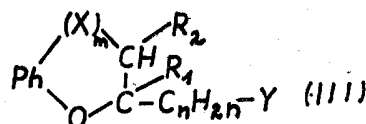
každý ze symbolů p a q představuje celé číslo o hodnotě 1 až 3, přičemž součet $p + q$ má hodnotu 4,

každý ze symbolů R₁ a R₂ znamená atom vodíku.

R₃ představuje atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu 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 al-

kyl obsahuje nejvýše 7 atomů uhlíku, skupinu HPh, thienylovou, pyridylovou nebo benzothienylovou skupinu, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se kondenzují sloučeniny obecných vzorců III a IV



v nichž buď Y znamená reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu a dva sym-

boly Z společně tvoří skupinu NH, nebo

Y znamená aminoskupinu a každý ze symbolů Z představuje reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu, a ostatní obecné symboly mají shora uvedený význam, načež se popřípadě získaná volná sloučenina převede na adiční sůl s kyselinou nebo získaná adiční sůl s kyselinou na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl, a/nebo se získaná směs isomerů nebo racemátů popřípadě rozdělí na jednotlivé isomery nebo racemá-

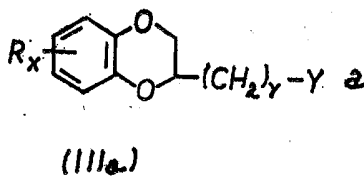
ty, a/nebo se získané racemáty popřípadě rozštěpí na optické antipody.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používají výchozí látky obecných vzorců III a IV, v nichž Y nebo Z znamená hydroxylovou skupinu esterifikovanou silnou anorganickou nebo organickou kyselinou.

3. Způsob podle bodů 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 uvedených obecných vzorců III a IV, v nichž

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,



v nichž

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, R_x-fenyl, skupinu R_x-benzyl, 2- nebo 3-thienylovou skupinu nebo 2-, 3- či 4-pyridylovou skupinu

a Y a Z mají 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 uvedených obecných vzorců IIIa a IVa, z nichž

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,

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,

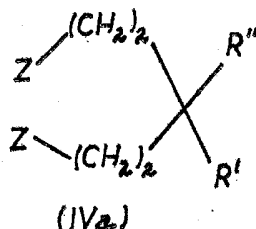
každý ze symbolů R₁ a R₂ znamená atom vodíku,

R₃ představuje atom vodíku, 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 Y a Z mají význam jako v bodu 1.

5. Způsob podle některého z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecných vzorců IIIa a IVa



y je číslo o hodnotě 2 nebo 3,

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

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

a Y a Z mají význam jako v bodu 1.

7. Způsob podle některého z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny shora uvedených obecných vzorců IIIa a IVa, v nichž

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 Y a Z mají význam jako v bodu 1.