



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235342

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 413/14

- (22) Přihlášeno 22 09 83
(21) (PV 6919-83)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 25 09 82
(P 32 35 565.3) Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 31 08 84
(45) Vydáno 15 01 87

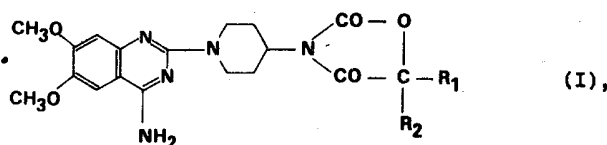
- (72) Autor vynálezu MENTRUP ANTON dr., MAINZ-KASTEL, RENTH ERNST-OTTO dr.,
SCHROMM KURT dr., INGELHEIM/RHEIN, HOEFKE WOLFGANG dr., WIESBADEN,
(73) Majitel patentu GAIDA WOLFRAM dr., INGELHEIM/RHEIN (NSR)
BOEHRINGER INGELHEIM KG, INGELHEIM AM RHEIN (NSR)

(54) Způsob výroby derivátů piperidinu

1

Vynález se týká nových derivátů piperidinu, způsobu jejich výroby a jejich použití k léčbě srdečních a oběhových chorob.

Shora uvedené sloučeniny odpovídají obecnému vzorci I



ve kterém

buď každý ze symbolů R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinou, nebo R_1 a R_2 společně tvoří skupinu $-(CH_2)_4-$.

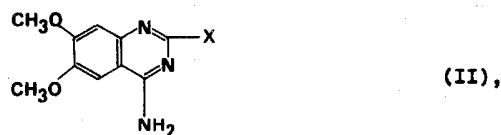
Výše uvedené významy mají symboly R_1 a R_2 , pokud není uvedeno jinak, i v celém následujícím textu.

Alkylovo skupiny ve významu symbolů R_1 a R_2 mohou být přímé nebo rozvětvené.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyskytovat ve volné formě nebo ve formě solí s kyselinami, přičemž mohou existovat, v závislosti na substituci (R_1 a R_2 mohou být stejné nebo rozdílné) popřípadě i ve formě racemátu, směsi stereoisomerů nebo čistých enantiomerů.

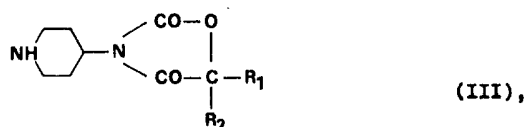
235342

Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se 4-aminochinoxalin obecného vzorce II



ve kterém

X znamená chlor, brom nebo alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nechá reagovat s piperidinovým derivátem obecného vzorce III



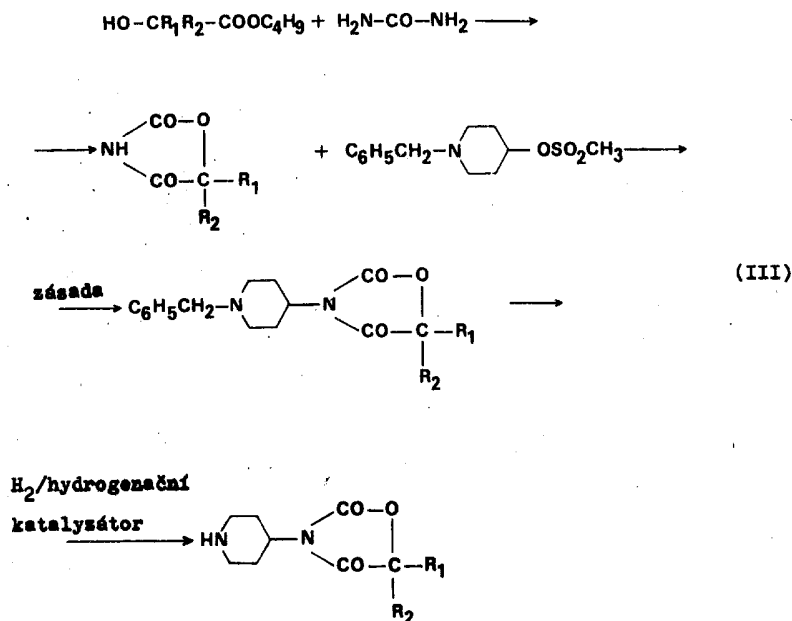
ve kterém

R¹ a R² mají shora uvedený význam.

Tato reakce se provádí v přítomnosti činidel vázajících kyselinu, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo aminy, například tripropylamin, nebo se k ní nasazují dva ekvivalenty, popřípadě ještě větší nadbytek sloučeniny obecného vzorce III.

Reakce se s výhodou provádí za tepla, účelně v inertním rozpouštědle za varu pod zpětným chladičem.

Výchozí látky obecného vzorce II jsou známe nebo je lze vyrobit obvyklými postupy. Výchozí látky shora uvedeného obecného vzorce III lze získat například postupem podle následujícího reakčního schématu:



Pokud ve sloučeninách obecného vzorce I jsou zbytky ve významu symbolů R₁ a R₂ různé, je možno primárně získané směsi isomerů obvyklým způsobem dělit. Je však také možno používat jako výchozí látky opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce III.

Shora popisované nové sloučeniny jsou použitelné jako léčiva. Tyto látky vykazují vyslovený vasodilatační účinek a jsou cennými činidly k léčbě srdečních a oběhových chorob. Zvláště dobře se tyto látky hodí k léčbě vysokého krevního tlaku.

Překvapivě vysoká a dlouhotrvající účinnost na snížení krevního tlaku se projevuje například při testech na zvířatech, a to na bdících kryších (SR) po orálním podání nebo na narkotizovaných králících po podání intravenózním. Výrazný -adrenolytický účinek je možno prokázat testem na semenných vajíčkách kryš. Ve srovnání se známými -adrenolyticky-Regitinem a Prazosinem - mají sloučeniny podle vynálezu lepší účinnost.

Dlouhotrvající účinek na snížení krevního tlaku byl zkoušen například na kryších. Při orálním podání 10 mg/kg sloučenin č. 3, 4, 6 a 7 (viz tabulku I) byl například po 5 po sobě následujících dnů vždy po 6 hodinách zjištěn ještě pokles krevního tlaku o více než 20 mm Hg (2 666 Pa).

K terapeutickým účelům se sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich vhodné soli spolu s upotřebitelnými pomocnými nebo/a nosnými látkami zpracovávají na obvyklé farmaceutické prostředky, například na tablety, dražé, kapsle, roztoky, čípky, apod. Vhodnými solemi jsou například chloridy, methansulfonáty, bromidy, sulfáty, formiáty, acetáty, sukcináty, glykoláty, citráty, maleáty, nikotináty, pamoáty, fenylacetáty, benzoáty, cyklohexylsulfamáty a tosyláty. Tablety, dražé a kapsle obsahují vždy mezi 0,1 a 50 mg, s výhodou 0,5 až 10 mg účinné látky.

Sloučeniny podle vynálezu se hodí rovněž k použití v kombinaci s jedním nebo několika jinými léčivy. V úvahu zde přicházejí zejména kombinace s látkami působícími na srdce a krevní oběh, popřípadě s látkami snižujícími krevní tlak. Jmenovat je možno především diuretika, látky blokující adrenergní -receptory, vysodilatační činidla, sympatiko-litika a látky blokující enzymy. Jako příklady účinných látek spadajících do shora uvedených kategorií se uvádějí:

Acebutolol	Labetalol
Allopurinol	Metolazon
α -methyldopa	Metroprolol
Alprenolol	Minoxidil
Atemolol	Nadolol
Bumetanid	nitroprussid sodný
Capopril	Oxprenolol
Chlorthalidon	Fentolamin
Clonidin	Pindolol
Debrisoquin	Prazosin
Diazoxid	Propanolol
Dihydralazin	Reserpin
etacrinová kyselina	Ro 12-4713 Larovasín
Furosemid	Sotalol
Guafacín	tienilová kyselina
Hydrochlorothiazid	Timolol
Indapamid	Verapamil

V následující části jsou uvedeny příklady složení a přípravy farmaceutických prostředků obsahujících účinné látky podle vynálezu.

A. Tablety

Složení:

účinná látka obecného vzorce I	1 mg
koloidní kyselina křemičitá	10 mg
bramborový škrob	60 mg
mléčný cukr	117 mg
polyvinylpyrrolidon	6 mg
sodná sůl glykolátu celulosy	4 mg
stearát hořečnatý	2 mg
celkem	200 mg

Příprava:

Jednotlivé složky se obvyklým způsobem zpracují na tablety.

B. Kapsle

Složení:

N- 1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-chinazolinyl)-4,4-piperidyl -5-	5 mg
-isopropylloxazolidin-2,4-dion-methansulfonát	295 mg
kukuřičný škrob	300 mg

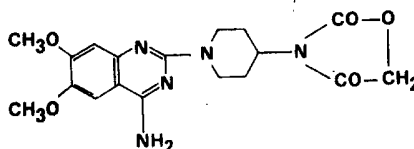
Příprava:

Jemně rozmělněné složky se ve shora uvedeném hmotnostním poměru důkladně promísí a směsí se vždy v dávce 300 mg plní želatinové zasouvací kapsle.

Vynález ilustruje následující příklad provedení, jímž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad

N- 1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-chinazolinyl)-4-piperidyl oxazolidin-3,4-dion



2,4 g 2-chlor-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu a 2,32 g N-(4-piperidyl)oxazolidin-2,4-dion-hydrochloridu se spolu s 3 g tri-n-propylaminu v 50 ml ethylenglykolu 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směsí vysráží produkt, který je možno po přidání 50 ml etheru izolovat jako hydrochlorid ve výtěžku 4 g. K převedení na volnou bázi se tento hydrochlorid suspenduje ve 25 ml vody a k suspenzi se přidá 15 ml vodného amoniaku. Volná bázi izolovaná ve výtěžku 95,5 % taje po překrystalování z methanolu při 230 °C.

Báze se za horka rozpustí v methanolu k roztoku se přidá vypočtené množství methansulfonové kyseliny, přičemž vykřystaluje methansulfonát o teplotě tání 307 °C.

N-(4-piperidyl)oxazolidin-2,4-dion, používaná jako výchozí materiál, se získá tak, že se 12 g N- 4-(1-benzylpiperidyl) oxazolidin-2,4-dionu ve 400 ml methanolu po přidavku

12 ml 13,6% methanolickeho roztoku kyseliny chlorovodikove, v pritomnosti paladia na uhlí jako katalyzátoru, podrobí hydrogenaci. Výtěžek produktu izolovaného ve formě hydrochloridu o teplotě tání 287 °C činí 72 %.

N-[4-(1-benzylpiperidyl)]oxazolidin-2,4-dion, používaný jako výchozí materiál, se získá tak, že se k roztoku 10,1 g oxazolidin-2,4-dionu a 4,2 g natriumhydridu ve 120 ml hexametopolu přidá 30 g 4-methansulfonyloxy-1-benzylpiperidinu. Po tříhodinové reakci se produkt izoluje jako maleát o teplotě tání 206 °C, ve výtěžku 45 %.

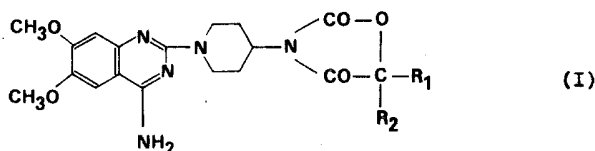
Analogickým postupem jako v předcházejícím příkladu se získají následující sloučeniny:

T a b u l k a I

číslo	R ₁	R ₂	teplota tání (°C)	
			báze	sůl
1	CH ₃	CH ₃	223	293 (methansulfonát)
2	CH ₃	H		280 (hydrochlorid)
3	CH ₃	C ₂ H ₅	135	288 (methansulfonát)
4	n-C ₄ H ₉	H	80	230 (methansulfonát)
5	-(CH ₂) ₄ -		140	295 (methansulfonát)
6	CH(CH ₃) ₂	H		272 (methansulfonát)
7	C ₂ H ₅	H		298 (methansulfonát)
8	n-C ₃ H ₇	H		243 (methansulfonát)
9	C ₆ H ₅	H		284 (hydrochlorid)

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

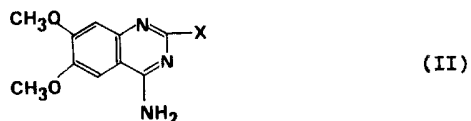
1. Způsob výroby derivátů piperidinu obecného vzorce I



ve kterém

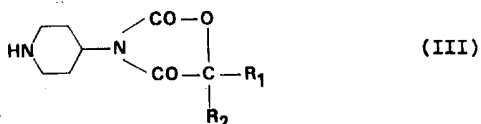
R₁ a R₂ jsou buď stejné nebo rozdílné a znamenají vždy atom vodíku, alkylovou nebo benzylovou skupinu, nebo R₁ a R₂ společně tvoří skupinu -(CH₂)₄-,

ve formě racemátů, popřípadě směsí stereoisomerů nebo čistých enantiomerů, jejich volných bází a adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se 4-aminochinoxalin obecného vzorce II



ve kterém

X znamená chlor, brom nebo alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
něchá reagovat s derivátem piperidinu obecného vzorce III



ve kterém

R₁ a R₂ mají shora uvedený význam,

a výsledná sloučenina se izoluje ve formě báze nebo adiční soli s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny shora uvedených obecných vzorců II a III, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R₁ a R₂ znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.