



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228108
(11) (52)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 401/12

(22) Přihlášeno 08 11 77

(21) [PV 5459-78]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 20 08 77
(P 27 37 630.3) Německá spolková
republika

(40) Zveřejněno 15 09 83

(45) Vydáno 15 07 86

(72)
Autor vynálezu

KAMPE WOLFGANG dr., HEDDESHEIM, FRIEBE WALTER-GUNAR dr.,
DARMSTADT, WIEDEMANN FRITZ dr., WEINHEIM-LÜTZELSACHSEN,
SPONER GISEBERT dr., HEMSACH, BARTSCH WOLFGANG dr.,
VIERNHEIM, DIETMANN KARL prof. dr., MANNHEIM-VOGELSTANG
[NSR]

(73)
Majitel patentu

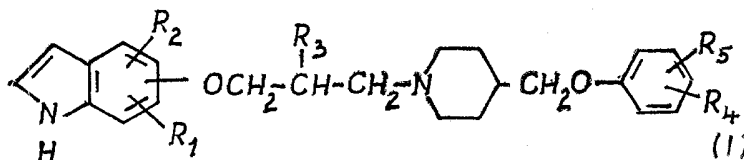
BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, MANNHEIM [NSR]

(54) Způsob výroby nových derivátů 3-(4-fenoxymethylpiperidino)propanolu

1

2

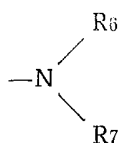
Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 3-(4-fenoxymethylpiperidino)propanolu obecného vzorce I



v němž

R₁ a R₂ jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu —CO—Z, přičemž

Z znamená hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce



kde

R₆ a R₇ mohou být stejné nebo rozdílné a znamenají vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₃ znamená vodík nebo skupinu —O—R₈, přičemž

R₈ znamená vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo benzoylovou či naftoylovou skupinu, která je popřípadě substituována halogenem, alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku v alkoxykupině, hydroxyskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nitrilovou skupinou, nitroskupinou nebo trifluormethylovou skupinou,

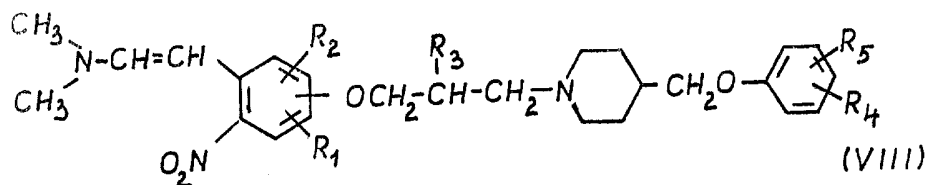
R₄ a R₅ mohou být stejné nebo vzájemně rozdílné a znamenají vodík, halogen, hydroxylovou skupinu, benzyloxykupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkoxykupině, jejich farmakologicky použitelných solí, způsobu jejich výroby, jakož i farmaceutických přípravků s obsahem sloučenin vzorce I.

Vzhledem k tomu, že sloučeniny vzorce I v případě, že R₃ neznámá vodík, obsahují asymetrický atom uhlíku, jsou dále předmětem vynálezu opticky aktivní formy a racemické směsi těchto sloučenin.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmakologicky použitelné soli mají při nízké toxicitě výrazné vasodilatační vlastnosti, které se hlavně projevují v poklesu krevního tlaku. Kromě toho bylo pozorováno potlačování adrenergických β -receptorů.

Alkylovými skupinami ve významu substituentů R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ a R₈ jsou přímé nebo rozvětvené skupiny s 1 až 6, výhodně s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například methyl, ethyl, isopropyl, propyl, butyl, isobutyl, terc.butyl nebo n-hexyl. V úvahu přichází zejména však methylová a ethylová skupina.

Hydroxyalkylové skupiny ve významu substituentů R₁, R₂, R₆ a R₇ obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou jsou jimi 2-hydroxyethylová a hydroxymethylová skupina.



v němž

R₁ a R₅ mají shora uvedený význam, redukuje a cyklizuje, načež se v případě, že R₃ znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou benzoylovou nebo naftoylovou skupinu, hydroxylová skupina, která je popřípadě přítomna ve významu symbolu R₃, esterifikuje, nebo v případě, že R₃ znamená vodík, pak se esterová skupina, která je popřípadě ve významu R₃ hydrolyzuje, nebo v případě, že jedna nebo několik skupin R₁ a R₂ představují hydroxymethylovou skupinu, připraví se taková skupina z hydroxymethylové, acyloxymethylové nebo alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 2 atomy uhlíku v alkoxylové části redukcí nebo z alkanoyloxymethylové skupiny s až 6 atomy uhlíku hydrolyzou nebo se methylová skupina získá redukcí z alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 2 atomy uhlíku v alkoxylové části, a získané sloučeniny se popřípadě převedou na své farmakologicky použitelné soli.

Alkoxykupiny ve významu substituentů R₄, R₅, R₈ a Z obsahují 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například methoxykupina, ethoxykupina, propoxykupina, butoxykupina nebo pentyloxykupina. Výhodná je však methoxykupina a ethoxykupina.

Jako alkoxykarbonylová skupina ve významu symbolů R₄, R₅ a R₈ přichází v úvahu zejména methoxy- a ethoxykarbonylová skupina.

Alkylthioskupinami ve významu substituentů R₄, R₅ a R₈ jsou skupiny s 1 až 6, výhodně s 1 až 4 atomy uhlíku. Výhodná je methylmerkaptoskupina.

Alkanoylové skupiny ve významu symbolu R₃ obsahují 1 až 8, výhodně 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž alkylové skupiny mají řetězec přímý, rozvětvený nebo cyklický. Výhodný je acetylový a pivaloylový zbytek.

Alkanoyloxyalkylovou skupinou ve významu substituentů R₁ a R₂ jsou zbytky obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, zejména acetoxy-methylový zbytek.

Aroylovými skupinami ve významu symbolu R₃ jsou skupina benzoylová a naftoylová, které mohou být výhodně substituovány methylem, halogenem a methoxykupinami.

Halogenem se ve smyslu vynálezu rozumí fluor, chlor, brom a jod, zejména fluor, chlor a brom.

Nové sloučeniny obecného vzorce I se podle tohoto vynálezu vyrábějí tím, že se o sobě známým způsobem sloučenina obecného vzorce VIII

Případně prováděná redukce substituentů R₁ a R₂ ve sloučeninách vzorce I se provádí pomocí komplexních hydridů kovů, jako například lithiualuminiumhydridu nebo katalytickou hydrogenací pomocí katalyzátorů na bázi vzácných kovů nebo Raneyova niklu.

Hydrolyza skupin R₁ a R₂ ve sloučeninách vzorce I se může provádět o sobě známým způsobem za kyselých nebo zásaditých podmínek.

Esterifikace hydroxylové skupiny ve významu symbolu R₃ se může provádět obvyklým způsobem reakcí s halogenidem nebo anhydridem kyseliny, popřípadě v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, jako například pyridinu.

Za účelem převedení sloučenin vzorce I na jejich farmakologicky nezávadné soli se tyto sloučeniny uvádějí v reakci výhodně v organickém rozpouštědle s anorganickou nebo organickou kyselinou, například s kysel-

linou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou sírovou, kyselinou octovou, kyselinou citrónovou, kyselinou maleinovou nebo kyselinou benzoovou.

Sloučeniny vzorce I podle vynálezu mohou vznikat ve formě racemické směsi. Dělení racemátu na opticky aktivní formy se daří o sobě známými metodami přes diastereomerní soli. Jako aktivní kyseliny se mohou používat převážně kyselina vinná, kyselina jablčná, kyselina kafrová a kyselina kafrsulfonová.

Za účelem přípravy léčiv se sloučenina vzorce I smísí o sobě známým způsobem s vhodnými farmaceutickými nosnými látkami, aromatickými látkami, chuťovými přísadami a barvivy, a ze získané směsi se lisují například tablety nebo dražé nebo se za přidání příslušných pomocných látek suspendují nebo rozpouštějí ve vodě nebo v oleji, jako například v olivovém oleji.

Nová sloučenina vzorce I podle vynálezu a její soli se mohou aplikovat v kapalné nebo pevné formě enterálně nebo parenterálně. Jako injekční prostředí přichází v úvahu výhodně voda, která v případě injekčních roztoků obsahuje obvyklé přísady jako stabilizátory, pomocná rozpouštědla nebo pufr. Takovýmito přísadami jsou například tartrátový a citrátový pufr, ethanol, komplexo-

tvorné látky (jako ethylendiamintetraoctová kyselina a její netoxické soli), vysokomolekulární polymery (jako kapalný polyethylenoxid) za účelem regulace viskozity. Pevnými nosnými látkami jsou například škroby, laktóza, mannit, methylcelulóza, mastek, vysoce disperzní kyselina křemičitá, vysokomolekulární mastné kyseliny (jako kyselina stearová), želatina, agar-agar, fosforečnan vápenatý, stearan hořečnatý, živočišné rostlinné tuky a pevné vysokomolekulární polymery (jako polyethylenglykoly); pro orální aplikaci jsou vhodnými přípravky například takové, které mohou obsahovat například chuťové přísady a sladidla.

Výhodnou sloučeninou ve smyslu tohoto vynálezu je kromě sloučenin uvedených v příkladech, následující:

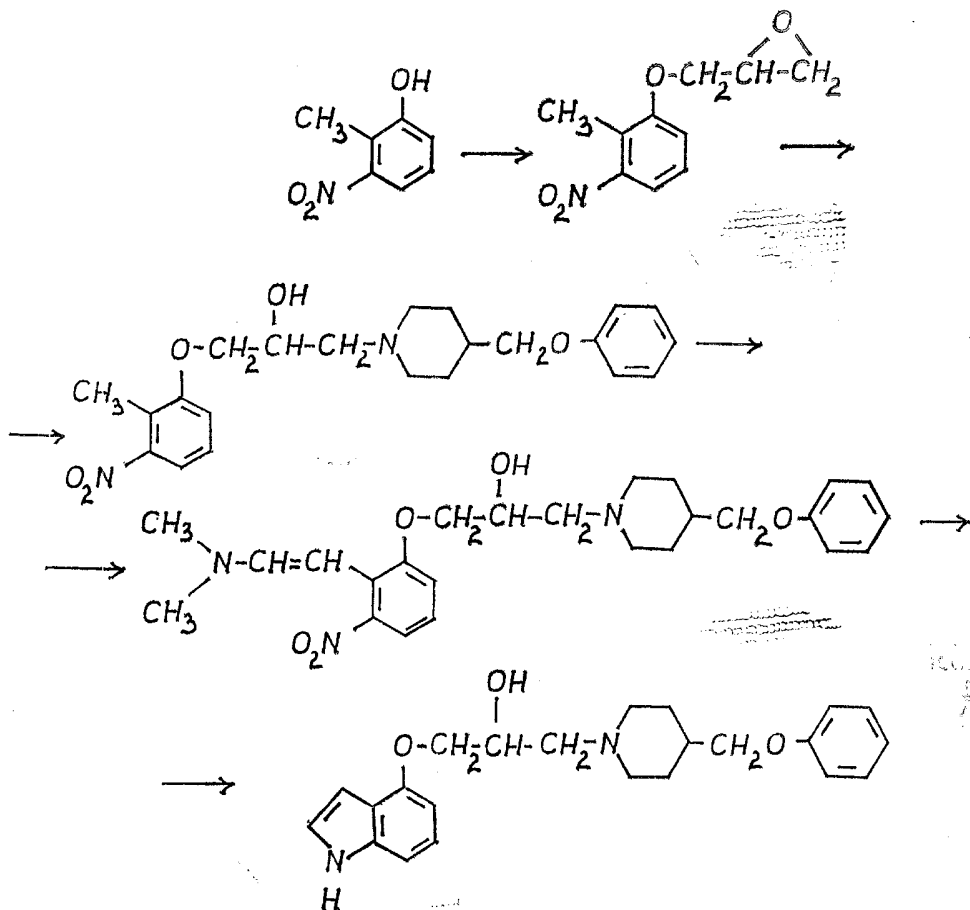
4-[2-hydroxy-3-(4-fenoxymethyl(piperidino)propoxy]-6-terc.-butylindol.

Následující příklady blíže ilustrují syntézu sloučenin podle vynálezu. Tyto příklady však v žádném případě nepředstavují omezení předmětu vynálezu.

Příklad 1

4-[2-hydroxy-3-(4-fenoxymethylpiperidino)propoxy]indol

Způsob přípravy znázorňuje následující reakční schéma:



2-methyl-3-nitroepoxyfenol

10,7 g (0,07 mol) 2-methyl-3-nitrofenolu se rozpustí v 55 ml epichlorhydrinu, přikape se roztok 7,9 g methoxidu sodného (0,14 mol) v 75 ml ethanolu a reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Po odstranění nadbytečného epichlorhydrinu ve vakuu se zbytek vyjme etherem a provede se trojnásobná extrakce vodou. Po vysušení organické fáze síranem sodným a po zahuštění zbude 17 g oleje, který po rozetření s isopropanolem a ligroinem krystaluje. Po odfiltrování se získá 8,6 g 2-methyl-3-nitroepoxyfenolu o teplotě tání 46 až 48 °C (58 % teorie).

1-[2-hydroxy-3-(4-fenoxymethylpiperidino)-propoxy]-2-methyl-3-nitrobenzen

4,2 g (0,02 mol) shora získané sloučeniny se rozpustí ve 100 ml n-butanolu a přidá se 3,8 g (0,02 mol) 4-fenoxymethylpiperidinu. Po stání reakční směsi přes noc při teplotě místnosti se vzniklé krystaly odfiltrují, promyjí se malým množstvím ligroinu a získá se 6,9 g titulní sloučeniny o teplotě tání 103 až 104 °C (86 % teorie).

1-[2-hydroxy-3-(4-fenoxymethylpiperidino)-propoxy]-2-dimethylaminoethyl-3-nitrobenzen

3,0 g (0,0075 mol) shora uvedené sloučeniny se rozpustí ve 20 ml dimethylformamidu, přidá se 1,6 ml (0,011 mol) N,N-dimethylformamididimethylacetalu a směs se zahřívá 8 hodin za oddestilování vzniklého alkoholu k varu pod zpětným chladičem. Po odpaření ve vakuu zbude 4,0 g olejovitého zbytku, který se bez čištění používá pro další reakci.

4-[2-hydroxy-3-(4-fenoxymethylpiperidino)-propoxy]indol

4,0 g shora popsaného surového produktu se suspenduje ve 150 ml methanolu, k suspenzi se přidá 1,0 g 10% paládia na uhlí a směs se protřepává 2 hodiny s vodíkem. Po ukončení spotřeby vodíku se katalyzátor odfiltruje, zahustí se, rozpustí se v ethylacetátu a přidáním vypočteného množství benzoové kyseliny se získá benzoát.

Výtěžek:

1,5 g (39 % teorie) o teplotě tání 145 až 147 °C.

Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny:

4-/2-hydroxy-3-[4-(2-chlorfenoxymethyl)-piperidino]-propoxy/indolbenzoát,
t. t. 140 až 142 °C (z ethylacetátu),

4-/2-hydroxy-3-[4-(3-chlorfenoxymethyl)-piperidino]-propoxy/indolbenzoát,
t. t. 149 až 151 °C (z ethylacetátu),

4-/2-hydroxy-3-[4-(4-chlorfenoxymethyl)-piperidino]-propoxy/indolbenzoát,
t. t. 156 až 158 °C (z ethylacetátu),

4-/2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyfenoxymethyl)-piperidino]-propoxy/indolbenzoát,
t. t. 115 až 117 °C (z ethylacetátu),

4-/2-hydroxy-3-[4-(2-methylfenoxymethyl)-piperidino]-propoxy/indolbenzoát,
t. t. 128 až 129 °C (z ethylacetátu),

4-/2-hydroxy-3-[4-(3-methylfenoxymethyl)-piperidino]-propoxy/indolbenzoát,
t. t. 152 až 154 °C (z ethylacetátu),

4-/2-hydroxy-3-[4-(2-methylmerkaptofenoxymethyl)piperidino]propoxy/indol,
t. t. 108 až 110 °C (ethylacetát),

4-/2-hydroxy-3-[4-(2-benzoyloxyfenoxymethyl)piperidino]propoxy/indol, olej,

4-/2-hydroxy-3-[4-(4-benzoyloxyfenoxymethyl)piperidino]propoxy/indol,
t. t. 113 °C (z etheru),

4-/2-hydroxy-3-[4-(2,5-dimethylfenoxymethyl)piperidino]propoxy/indol,
t. t. 153 až 155 °C (z ethylacetátu),

5-[2-hydroxy-3-(4-fenoxymethylpiperidino)-propoxy]indol,
t. t. 121 až 123 °C (z ethanolu),

6-[2-hydroxy-3-(4-fenoxymethylpiperidino)-propoxy]indol,
t. t. 144 až 145 °C (z ethanolu),

4-[3-(4-fenoxymethylpiperidino)propoxy]indol,
t. t. 118 až 119 °C,

5-[3-(4-fenoxymethylpiperidino)propoxy]indol,
t. t. 107 až 108 °C (z ethylacetátu),

6-[3-(4-fenoxymethylpiperidino)propoxy]indol,
t. t. 123 až 124 °C (z isopropanolu),

4-[2-pivaloyloxy-3-(4-fenoxymethylpiperidino)propoxy]indol,
t. t. 103 až 105 °C,

4-/2-pivaloyloxy-3-[4-(2-methoxyfenoxymethyl)piperidino]propoxy/indol,
t. t. 107 °C (z etheru),

4-[2-benzoyloxy-3-(4-fenoxymethylpiperidino)propoxy]indol,
t. t. 108 až 100 °C (z etheru),

4-/2-hydroxy-3-[4-(2-hydroxyfenoxymethyl)-piperidino]propoxy/indol,
t. t. 119 až 121 °C,

4-/2-hydroxy-3-[4-(4-hydroxyfenoxymethyl)-piperidino]propoxy/indol,
t. t. 167 °C (z isopropanolu),

4-/2-hydroxy-3-[4-(2-karboxyfenoxymethyl)-piperidino]propoxy/indol,

4-[2-hydroxy-3-(4-fenoxymethylpiperidino)-propoxy]-6-methoxykarbonylindol,
t. t. 139 až 140 °C (z ethylacetátu),

4-[2-hydroxy-3-(4-fenoxymethylpiperidino)-propoxy]-6-methylindol,
t. t. 122 až 123 °C (z ethylacetátu),

2-ethoxykarbonyl-4-[2-hydroxy-3-(4-fenoxymethylpiperidino)propoxy]-6-methylindolbenzoát,
t. t. 189 °C (z isopropanolu),

4-/2-hydroxy-3-[4-(4-fluorfenoxymethyl)-piperidino]propoxy/-6-methylindol,
t. t. 137 až 139 °C (z ethylacetátu),

4-/2-hydroxy-3-[4-(3-methylfenoxymethyl)-piperidino]-propoxy/-6-methylindolbenzoát,
t. t. 138 až 140 °C (z ethylacetátu),

4-[2-hydroxy-3-(4-fenoxymethylpiperidino)-propoxy]-6-hydroxymethylindolbenzoát,
t. t. 153 až 155 °C (z ethylacetátu),

4-[2-hydroxy-3-(4-fenoxymethylpiperidino)-propoxy]-6-hydroxymethyl-5-methylindol,

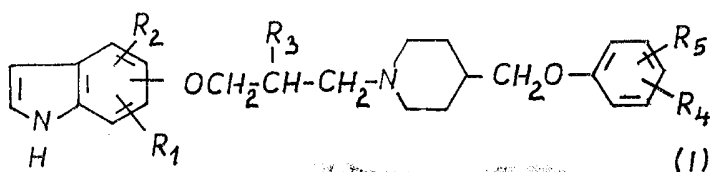
4-[2-hydroxy-3-(4-fenoxymethylpiperidino)-propyl]-5,6-dimethylindol a

4-[2-pivaloyloxy-3-(4-fenoxymethylpiperidino)propoxy]-6-methylindol,
t. t. 81 °C (ze směsi ligroinu a etheru) a

4-[2-pivaloyloxy-3-(4-fenoxymethylpiperidino)propoxy]-6-pivaloyloxymethylindol,
t. t. 76 až 78 °C (ze směsi heptanu a etheru).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových derivátů 3-(4-fenoxymethylpiperidino)propanolu obecného vzorce I



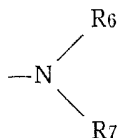
v němž

R₁ a R₂ jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyalkylovou skupinu s až 6 atomy uhlíku nebo skupinu

—CO—Z,

příčemž

Z znamená hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce



kde

R₆ a R₇ mohou být stejné nebo rozdílné a znamenají vodík, alkylovou skupinu s 1 až

6 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

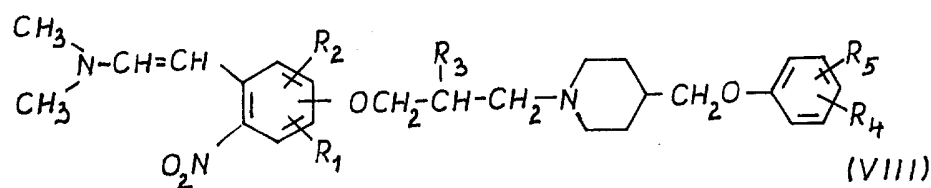
R₃ znamená vodík nebo skupinu —O—R₈,

příčemž

R₈ znamená vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo benzoylovou či naftoylovou skupinu, která je popřípadě substituována halogenem, alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku v alkoxykupině, hydroxyskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nitrilovou skupinou, nitroskupinou nebo trifluormethylovou skupinou,

R₄ a R₅ mohou být stejné nebo vzájemně rozdílné a znamenají vodík, halogen, hydroxylovou skupinu, benzyloxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkoxykupině,

jakož i jejich farmakologicky použitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce VIII



v němž

R₁ až R₅ mají shora uvedený význam,

redukuje a cyklizuje, načež se v případě, že R₃ znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou benzoylovou nebo naftoylovou skupinu, hydroxylová skupina, která je popřípadě přítomna ve významu symbolu R₃, esterifikuje nebo v případě, že R₃ znamená vodík, pak se esterová skupina, která je popřípadě ve významu R₃, hydrolyzuje, nebo v případě, že

jedna nebo několik skupin R₁ a R₂ představují hydroxymethylovou skupinu, připraví se taková skupina z hydroxymethylové, acyloxymethylové nebo alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 2 atomy uhlíku v alkoxylové části redukcí nebo z alkanoyloxymethylové skupiny s až 6 atomy uhlíku hydrolýzou nebo se methylová skupina získá redukcí z alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 2 atomy uhlíku v alkoxylové části, a získané sloučeniny se popřípadě převedou na své farmakologicky použitelné soli.