



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

226405

(11) (32)

(22) Přihlášeno 14 01 80

(21) (PV 289-80)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 15 01 79
(P 29 01 336.3)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 29 07 83

(45) Vydáno 15 05 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 495/12
C 07 D 401/12
A 61 K 31/33

(72)
Autor vynálezu

FRIEBE WALTER-GUNAR dr., DARMSTADT, WINTER WERNER dr.,
HEPPENHEIM, THIEL MAX dr., MANNHEIM, ROESCH ANDRONIKI dr.,
MANNHEIM, WILHELMS OTTO-HENNING dr.,
WEINHEIMRITTENWEIER (NSR)

(73)
Majitel patentu

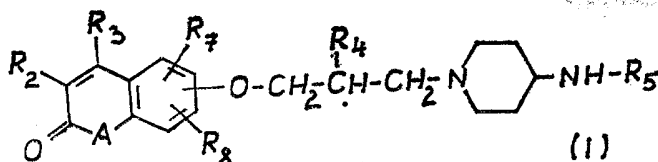
BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, MANNHEIM (NSR)

(54) Způsob přípravy piperidinopropoxychinolinů a -kumarinů

1

2

Vynález se týká způsobu přípravy piperidinopropoxychinolinů a -kumarinů obecného vzorce I



kde

A znamená atom kyslíku nebo skupinu N-R₁, přičemž R₁ je vodík nebo alkylový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku,

R₂ a R₃, které jsou stejné nebo rozdílné, znamenají vodík nebo alkylový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku,

R₄ znamená vodík nebo hydroxylovou skupinu,

R₅ znamená vodík nebo alkanoylovou skupinu až se 7 atomy uhlíku, cykloalkylkarbo-nylovou skupinu se 4 až 7 atomy uhlíku, fenylacetylovou, benzensulfonylovou, thio-fen-2-karbonylovou, furan-2-karbonyl-2-oxo-benzthiazol-3-ylovou skupinu, cinnamoylo-vou skupinu, která je popřípadě na fenylo-vém kruhu substituovaná až 2 methoxysku-pinami, nebo benzoylovou skupinu, která je

popřípadě jednou nebo dvojnásobně substi-tuovaná hydroxylovou skupinou, fluorem, chlorem, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, nitro-nebo amino- skupinou,

R₇ znamená vodík, alkylový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkanoylový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku,

R₈ znamená vodík, alkylový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyzbytek s 1 až 6 ato-my uhlíku nebo hydroxylovou skupinu, a jejich farmakologicky snášitelných solí.

Dále se vynález týká způsobu přípravy farmaceutických přípravků s obsahem slou-čenin obecného vzorce I, přičemž se slouče-niny podle vynálezu případně použijí ve for-mě solí netoxických anorganických nebo organických kyselin.

Alkylové skupiny substituentů R₁, R₂, R₃,

R₇ a R₈ mohou být přímé nebo rozvětvené a obsahovat 1 až 6, s výhodou 1 až 4 atomy uhlíku.

Alkoxyskupina substituentu R₃ může obsahovat 1 až 6, s výhodou 1 až 4 atomy uhlíku. Alkanoylová skupina substituentu R₇ obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, s výhodou značná acetylovou skupinu.

Acylové skupiny substituentu R₅ mohou znamenat alkanoylové skupiny, až se 7 atomy uhlíku, např. acetylovou skupinu, které mohou být případně jednou nebo vícenásobně substituovány halogenem, arylem, např. fenylem, nebo také hetarylem, např. benzthiazolovými deriváty, nízké alkenoylové skupiny, které jsou substituovány arylem nesoucím případně jeden nebo více substituentů, např. případně substituovanou cinnamoylovou skupinu, nebo karbocyklické a heterocyklické aroylové skupiny, které mohou být případně substituovány halogenem, hydroxylem, nízkým alkylem, nízkou alkoxyskupinou, nízkým alkoxykarbonylem, nízkou acyloxyskupinou, karboxylem, nitro-, aminoskupinou, nitrilem, trifluormethylem, karbamoylem nebo benzylem. Nízké alkylové zbytky v uvedených skupinách obsahují 1 až 6, s výhodou 1 až 4 atomy uhlíku.

Heterocyklické aroylové skupiny mohou obsahovat 1 nebo více heteroatomů. Výhodný je např. furankarbonylový, thiofenkarbonylový a pyridinkarbonylový zbytek. Karbocyklické aroylové skupiny představují např. benzoylové zbytky.

Dále může R₅ představovat zbytek kyseliny cykloalkylbarboxylové, přičemž pod cykloalkylem se rozumí s výhodou cyklopropylový, cyklobutylový, cyklopentylový, cyklohexylový a cykloheptylový zbytek.

Dále se rozumí pod acylovými skupinami také zbytky kyseliny sulfonových kyselin, jako např. benzensulfonové a methansulfonové kyseliny.

Jako atomy halogenu přichází v úvahu fluor, chlor a brom.

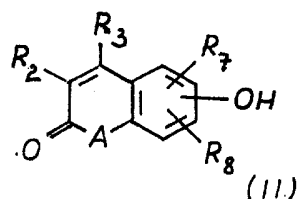
Kromě sloučenin uvedených v příkladech jsou předmětem vynálezu obzvláště všechny látky, které mají všechny možné kombinace substituentů uvedených v příkladech.

V DE-OS 1 932 384 a DE-OS 2 123 924 jsou popsány piperaziny, které jsou spojeny přes oxypropylovou skupinu s 2-oxo-1,2-dihydrochinolinovým nebo -kumarinovým zbytkem, přičemž chinoliny mají výrazný účinek rozšiřující koronární cévy. Nyní bylo zjištěno, že chinoliny a kumariny, které jsou spojeny přes oxyalkylovou skupinu s piperidinovým kruhem, projevují výrazný antialergický účinek, jak může být dokázáno ve farmakologické zkoušce pasivní kutánní anafylaxe in vivo u krysu. Bylo zjištěno, že se musí použít u obchodního produktu diethylkarbamazinu (1-diethylkarbamazoyl-4-methyl-piperazinu) cca 40× více látky než u sloučeniny 7-[3-(4-benzamidopiridino)propoxy]-3,4-dimethylkumarinu, aby se dosáhlo srovnatelné inhibice pasivní kutánní anafylaxe

tidoní reakce. Kromě toho projevují silný antihistaminový účinek. Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I se mohou proto obzvláště výhodně použít při léčení alergických onemocnění, např. alergického astmatu, senné rýmy a kopřivky.

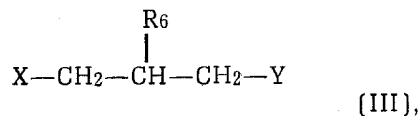
Nové sloučeniny obecného vzorce I se mohou různým způsobem dále zpracovat na látky, které mají rovněž farmakologickou účinnost, obzvláště antialergickou nebo antihypertenzní účinnost. Představují také proto cenné meziprodukty pro přípravu farmakologicky účinných látek.

Způsob podle vynálezu k přípravě sloučenin vzorce I se vyznačuje tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



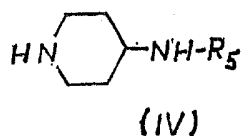
kde

A, R₂, R₃, R₇ a R₈ mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III



kde

X a Y znamenají reaktivní zbytky a R₆ vodík, hydroxylovou skupinu nebo také dohromady s Y atom kyslíku, a sloučeninou obecného vzorce IV



kde

R₅ má výše uvedený význam, potom se případně přemění skupina R₅ na jinou skupinu R₅, pro případ, že R₁ znamená vodík, se případně dodatečně N-alkyluje a získaný reakční produkt se případně převede na farmakologicky snášenlivou sůl.

Například se může sloučenina obecného vzorce I s určitým substituentem R₅ přeměnit zmýdelněním a následující acylací sloučeninou R₅-Z, přičemž Z znamená reaktivní zbytek a R₅ další, v definici zahrnutou skupinu, na sloučeninu obecného vzorce I s jiným substituentem R₅. Dále se může zná-

mým způsobem převést sloučenina obecného vzorce I, ve kterém obsahuje substituent R_5 nitroskupinu, redukcí na sloučeninu obecného vzorce I s aminoskupinou v substituentu R_5 .

Jako reaktivní zbytky X a Y sloučenin obecného vzorce III přicházejí v úvahu všechny obvyklé skupiny, které se mohou nukleofilně vytěsnit. Ozvláště vhodný je chlor a brom a mesyloxy- a tosyloxyskupina.

Jako reaktivní zbytky Z mohou přicházet v úvahu všechny zbytky, které se používají v chemii peptidů k aktivaci karboxylových kyselin, např. atomy halogenů, azidoskupina, alkyloxy-, aryloxy- a acyloxyskupina.

Způsob podle vynálezu se s výhodou provádí tak, že se nejprve kondenzuje sloučenina obecného vzorce III se sloučeninou obecného vzorce II a získaný reakční produkt se izoluje. Tento meziprodukt se potom nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV. První reakce se s výhodou provádí v alkalickém prostředí ve vhodném rozpouštědle, jako např. v nízkém alkoholu, např. ethanolu nebo isopropanolu, za přítomnosti alkoholátu sodného, avšak také tetrahydrofuranu, methoxyethanolu, ethoxyethanolu, dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu, přičemž jako zásada se může také použít hydroxid nebo hydrid alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin.

Reakce dříve uvedeného meziproduktu se sloučeninou obecného vzorce IV se může provádět ve výše uvedených rozpouštědlech, jako zásady se mohou také použít terciární aminy jako triethylamin, Huenigova báze, silně zásaditý iontoměnič nebo přebytek sloučeniny obecného vzorce IV.

Další varianta spočívá v tom, že se nejprve nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III se sloučeninou obecného vzorce IV; potom se uvede do reakce získaná reakční směs se sloučeninou obecného vzorce II na žádný konečný produkt obecného vzorce I. Výchozí reakce se provádí v dříve uvedených rozpouštědlech, s výhodou za přidavku terciárního aminu, jako např. triethylaminu, Huenigovy báze nebo silného zásaditého iontoměniče, také však např. za přítomnosti terc.butoxidu draselného v dimethylsulfoxidu.

Dodatečná přeměna skupiny R_5 v obecném vzorci I na jinou skupinu R_5 se provádí např. jako výměna acylového zbytku R_5 za jiný zbytek R_5 . Nejprve se sloučeniny vzorce I zmýdelní v kyselém nebo alkalickém prostředí a získané meziprodukty se s výhodou acylují za přítomnosti činidla vázajícího kyselinu podle známých způsobů.

Výše uvedené meziprodukty vzorce I, ve kterých R_5 znamená vodík, se však mohou také připravit tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III a 4-oximinopiperidinem a získaný kondenzační produkt se potom redukuje nebo hydrogenuje.

Dále se může přeměnit ve sloučeninách

vzorce I, ve kterých obsahuje acylový zbytek R_5 nitroskupinu, nitroskupina známými způsoby na aminoskupinu, např. katalytickou hydrogenací.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II, III a IV jsou látky známé z literatury nebo se mohou připravit analogicky podle způsobů známých z literatury.

Farmakologicky snášlivé soli se získají obvyklým způsobem, např. neutralizací sloučenin obecného vzorce I netoxickými nebo organickými kyselinami, jako např. kyselinou solnou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou octovou, kyselinou mléčnou, kyselinou citrónovou, kyselinou jablečnou, kyselinou salicylovou, kyselinou malonovou, kyselinou maleinovou nebo kyselinou jantarovou.

Pro přípravu léčiv se smíchají sloučeniny obecného vzorce I známým způsobem se vhodnými farmaceutickými nosiči, aromatickými, chuťovými látkami a barvivy a vytvarují se např. jako tablety nebo dražé nebo se suspendují nebo rozpustí za přidavku příslušných pomocných látek ve vodě nebo oleji, jako např. olivovém oleji.

Látky obecného vzorce I se mohou aplikovat orálně a parenterálně v kapalně nebo pevné formě. Jako injekční prostředí se s výhodou použije voda, která obsahuje stabilizační prostředky, látky usnadňující rozpouštění a/nebo pufrů obvyklé v injekčních roztocích. Takovou přísadu je např. vinný nebo boritanový pufr, ethanol, dimethylsulfoxid, komplexotvorná látka (jako ethylendiamintetraoctová kyselina), vysokomolekulární polymery (jako kapalný polyethylenoxid) k regulaci viskozity nebo polyethylenové deriváty sorbitanhydridů.

Pevné nosiče jsou např. škrob, laktóza, mannit, methylcelulóza, talek, vysokodisperzní kyselina křemičitá, všemolekulární polymery (jako polyethylenglykol).

Přípravky vhodné pro orální aplikaci mohou obsahovat případně chuťové látky a sladidlo. Pro vnější použití se mohou použít látky podle vynálezu vzorce I také ve formě zásepů a mastí, smíchají se např. s práškovitými, fyziologicky snášlivými ředidly nebo obvyklými masťovými základy.

Podávaná dávka závisí na věku, zdraví a hmotnosti příjemce, závažnosti onemocnění, druhu současně případně prováděných dalších léčení, počtu léčení a druhu žádaného účinku. Obvykle se pohybuje denní dávka účinné sloučeniny v rozmezí 0,1 až 50 mg/kg tělesné hmotnosti. K dosažení žádaných výsledků jsou normálně účinné dávky 0,5 až 40, s výhodou 1,0 až 20 mg/kg/den v jednom nebo více podáních.

Kromě látek uvedených v následujících příkladech jsou v rámci předloženého vynálezu výhodné následující sloučeniny:

6-[3-[4-benzamidopiperidino]propoxy]-

-1-n-butyl-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin

6-[3-(4-benzamidopiperidino)propoxy]-4-methyl-1-(2-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydrochinolin

Příklad 1

7-[3-(4-Benzamidopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarin

Směs 9,34 g (0,03 molu) 7-(3-brompropoxy)-3,4-dimethylkumarinu a 4-(4-fluorbenzamido)piperidinu

Příklad 2

Analogickým způsobem, jak popsáno v příkladu 1, se získá:

Označení	Výtěžek %	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
a) 3,4-dimethyl-7-[3-[4-(4-fluorbenzamido)piperidino]propoxy]kumarin z 7-(3-brompropoxy)-3,4-dimethylkumarinu a 4-(4-fluorbenzamido)piperidinu	59	hydrochlorid 268 až 270 (isopropanol)
b) 3,4-dimethyl-7-[3-[4-(4-methoxybenzamido)piperidino]propoxy]kumarin z 7-(3-brompropoxy)-3,4-dimethylkumarinu a 4-(4-methoxybenzamido)piperidinu	43	hydrochlorid 266 až 268 (isopropanol)
c) 3,4-dimethyl-7-[3-[4-(4-methylbenzamido)piperidino]propoxy]kumarin z 7-(3-brompropoxy)-3,4-dimethylkumarinu a 4-(4-methylbenzamido)piperidinu	38	hydrochlorid 272 až 274 (isopropanol)
d) 7-[3-[4-(4-terc.butylbenzamido)piperidino]propoxy]-3,4-dimethylkumarin z 7-(3-brompropoxy)-3,4-dimethylkumarinu a 4-(4-terc.butylbenzamido)piperidinu	61	hydrochlorid 295 až 296 (isopropanol)
e) 7-[3-(4-acetamidopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarin z 7-(3-brompropoxy)-3,4-dimethylkumarinu a 4-acetamidopiperidinu	28	hydrochlorid 172 až 174 (isopropanol)
f) 3,4-dimethyl-7-[3-(4-fenylacetamidopiperidino)propoxy]kumarin z 7-(3-brompropoxy)-3,4-dimethylkumarinu a 4-fenylacetamidopiperidinu	49	139 až 140 (octan)

xy)-3,4-dimethylkumarinu, 6,13 g (0,03 molu) 4-benzamidopiperidinu, 12,43 g (0,09 molu) triethylaminu a 100 ml tetrahydrofuranu se zahřívá 6 hodin pod zpětným chladičem, zahustí se ve vakuu, zbytek se rozpustí ve vodě, extrahuje se methylenchloridem a extrakt se zahustí. Po překrystalování z methanolu se získá 6,5 g 7-[3-(4-benzamidopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarinu (50% teorie), teplota tání 201 až 203 °C.

Označení		Výtěžek %	Teplota tání °C [rozpouštědlo]
g)	3,4-dimethyl-7-[3-[4-(2-methylpropionamido)piperidino]propoxy]kumarin Z 7-(3-brompropoxy)-3,4-dimethylkumarinu a 4-(2-methylpropionamido)piperidinu	91	176 až 178 (isopropanol)
h)	7-[3-(4-cyklohexankarbonamidopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarin Z 7-(3-brompropoxy)-3,4-dimethylkumarinu a 4-cyklohexankarbonamidopiperidinu	36	174 až 177 (isopropanol)

Příklad 3

7-[3-(4-Benzamidopiperidino)propoxy]kumarin

K roztoku 0,58 g (0,025 molu) sodíku ve 100 ml isopropanolu se přidá 4,65 g (0,025 molu) 7-hydroxykumarinu, zahřívá se 10 minut pod zpětným chladičem, ochladí se a přidá se 7,25 gramu (0,025 molu) 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridu ve 25 ml isopropanolu. Po 6hodinovém zahřívání pod zpětným chladičem se zahustí

ve vakuu, zbytek se rozpustí v methylenchloridu, promyje se 2N hydroxidem sodným a potom vodou, zahustí se a překrystaluje se z ethanolu.

Získá se 8,9 g 7-[3-(4-benzamidopiperidino)propoxy]kumarinu (88 % teorie), teplota tání 157 až 158 °C.

Příklad 4

Analogickým způsobem, jak popsáno v příkladu 3, se získá:

Označení		Výtěžek %	Teplota tání °C [rozpouštědlo]
a)	6-[3-(4-benzamidopiperidino)propoxy]-4-methylkumarin Z 6-hydroxy-4-methylkumarinu a 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridu	66	184 až 186 (methanol)
b)	7-[3-(4-benzamidopiperidino)propoxy]-4-methylkumarin Z 7-hydroxy-4-methylkumarinu a 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridu	48	164 až 166 (isopropanol)

Příklad 5

1-(4-Benzamidopiperidino)-3-(3,4-dimethylkumarin-7-yloxy)-2-propanol

Směs 8,1 g (0,033 molu) 3,4-dimethyl-7-(2,3-epoxypropoxy)kumarinu, 6,73 g (0,033 molu) 4-benzamidopiperidinu a 75 ml ethanolu se zahřívá 6 hodin pod zpětným chladičem, zahustí se, odparek se odpustí v octanu, promyje se vodou, zahustí se a překrystaluje se z octanu. Získá se 2,8 g 1-(4-benzamidopiperidino)-3-(3,4-dimethylkumarin-7-yloxy)-2-propanolu (26 % teorie), teplota tání 178 až 180 °C.

Příklad 6

7-[3-[4-(4-Chlorbenzamido)piperidino]propoxy]-3,4-dimethylkumarin

Ke směsi 6,6 g (0,02 molu) 7-[3-(4-aminopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarinu, 100 ml 2N hydroxidu sodného a 75 ml tetrahydrofuranu se přikape roztok 3,85 g (0,022 molu) 4-chlorbenzoylchloridu ve 25 mililitrech tetrahydrofuranu, míchá se 5 hodin při teplotě místnosti, filtruje se a sraženina se překrystaluje z ethanolu.

Získá se 5,5 g 7-[3-[4-(4-chlorbenzamido)piperidino]propoxy]-3,4-dimethylkumarinu (59 % teorie), teplota tání 212 až 214 °C.

7-[3-(4-Aminopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarin použitý jako výchozí látka se může získat následujícím způsobem:

Reakcí 7-(3-brompropoxy)-3,4-dimethylkumarinu a 4-oximinopiperidinhydrochloridu v dioxanovém roztoku za přítomnosti Huenigovi báze se získá 3,4-dimethyl-7-[3-(4-oximinopiperidino)propoxy]kumarin, teplota tání 198 až 200 °C, katalytickou hydrogenací za použití Raneyova niklu v amoniakovém roztoku methanolu vznikne 7-[3-

-(4-aminopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarin o teplotě tání 92 až 94 °C.

Stejná sloučenina se například získá reakcí 7-[3-(4-benzamidopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarinu s alkoholickým roztokem hydroxidu draselného.

Kromě toho se může sloučenina získat reakcí 4-aminopiperidinu s 7-(3-brompropoxy)-3,4-dimethylkumarinem pod zpětným chladičem v ethanolu za přítomnosti triethylaminu.

Příklad 7

Analogickým způsobem, jak popsáno v příkladu 6, se získá:

Označení	Výtěžek %	Teplota tání °C (rozpuštědlo)
a) 3,4-dimethyl-7-[3-[4-(2-hydroxybenzamido)piperidino]propoxy]kumarin z 7-[3-(4-aminopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarinu a chloridu kyseliny salicylové	67	192 až 194 (octan)
b) 3,4-dimethyl-7-[3-[4-(thiofen-2-karbonamido)piperidino]propoxy]kumarin z 7-[3-(4-aminopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarinu a chloridu kyseliny thiofen-2-karboxylové	31	197 až 200 (isopropanol)
c) 7-[3-(4-benzensulfonamidopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarin z 7-[3-(4-aminopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarinu a chloridu kyseliny benzensulfonové	29	136 až 138 (isopropanol)
d) 7-[3-[4-(3,4-dimethoxycinnamoylamido)piperidino]propoxy]-3,4-dimethylkumarin z 7-[3-(4-aminopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarinu a chloridu kyseliny 3,4-dimethoxyskořicové	37	195 až 196 (isopropanol)
e) 7-[3-(4-cyklopropankarbonylamidopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarin z 7-[3-(4-aminopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarinu a chloridu kyseliny cyklopropankarboxylové	33	190 až 191 (octan)

Označení		Výtěžek %	Teplota tání °C
f)	3,4-dimethyl-7-[3-[4-(furan-2-karbonamido)piperidino]propoxy]kumarin z 7-[3-(4-aminopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarinu a chloridu kyseliny furan-2-karboxylové	40	182 až 183 (methanol)
g)	3,4-dimethyl-7-[3-[4-(4-nitrobenzamido)piperidino]propoxy]kumarin z 7-[3-(4-aminopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarinu a 4-nitrobenzoylchloridu	62	210 až 212 (methylenchlorid)
h)	7-[3-[4-(5-chlor-2-methoxybenzamido)piperidino]propoxy]-3,4-dimethylkumarin z 7-[3-(4-aminopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarinu a 5-chlor-2-methoxybenzylchloridu	69	151 až 152 (isopropanol)
i)	7-[3-[4-(2,3-dihydro-2-oxobenzthiazol-3-ylacetamido)piperidino]propoxy]-3,4-dimethylkumarin z 7-[3-(4-aminopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarinu a 2,3-dihydro-2-oxobenzthiazol-3-ylacetylchloridu	58	221 až 222 (methanol)
j)	7-[3-[4-(5-chlor-2,3-dihydro-2-oxobenzthiazol-3-ylacetamido)piperidino]propoxy]-3,4-dimethylkumarin z 7-[3-(4-aminopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarinu a 5-chlor-2,3-dihydro-2-oxobenzthiazol-3-ylacetylchloridu	51	238 až 240 (methanol)

Příklad 8

6-[3-(4-Benzamidopiperidino)propoxy]-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin

4,9 g (0,03 molu) 6-hydroxy-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolinu se rozpustí v 60 mililitrech vody a 30 ml 1N hydroxidu sodného. Potom se roztok intenzívně zahustí, zbytek se rozpustí v 75 ml dimethylformamidu a přidá se 9,8 g (0,035 molu) 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridu. Po 4hodinovém míchání při 100 °C se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v methylenchloridu, suší se a zahustí.

Po překrystalování z ethanolu se získá

6,8 g 6-[3-(4-benzamidopiperidino)propoxy]-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolinu (54 procentní teorie), teplota tání 243 až 245 °C.

Příklad 9

7-[3-(4-Benzamidopiperidino)propoxy]-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin

Analogickým způsobem jak popsáno v příkladu 8 se získá reakcí 7-hydroxy-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolinu s 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridem v methoxyethanolu žádaná sloučenina o teplotě tání 275 až 276 °C ve výtěžku 46% teorie.

Příklad 10

6-[3-(4-Benzamidopiperidino)propoxy]-1,4-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin

K roztoku 3,55 g (0,02 molu) 1,4-dimethyl-6-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrochinolinu, 7,0 g (0,025 molu) 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridu a 3,0 g (0,02 molu) jodidu sodného v 10 ml vody a 50 ml methanolu se přikape pod zpětným chladičem roztok 0,8 g hydroxidu sodného v 10 ml vody, vaří se 3 hodiny, zahustí se, zbytek se rozpustí v methylenchloridu, promyje se zředěným hydroxidem sodným, zahustí se a překrystaluje se z isopropanolu.

Získá se 4,0 g žádané sloučeniny (47% teorie) o teplotě tání 188 až 190 °C.

Příklad 11

7-[3-(4-Benzamidopiperidino)propoxy]-1,4-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin

Analogickým způsobem jak popsáno v příkladu 10 se získá reakcí 1,4-dimethyl-7-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrochinolinu s 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridem v methoxyethanolu žádaná sloučenina o teplotě tání 193 až 195 °C ve výtěžku 67% teorie.

a) 7-[3-(4-Benzamidopiperidino)propoxy]-1-ethyl-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin

Podle příkladu 11 se získá reakcí 1-ethyl-7-hydroxy-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolinu s 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridem žádaná sloučenina o teplotě tání 164 až 165 °C (ze směsi dichlormethan/ether) ve výtěžku 59% teorie.

Příklad 14

Analogickým způsobem, jak popsáno v příkladu 13, se získá:

Označení		Výtěžek %	Teplota tání °C (rozpuštědlo)
a)	7-[3-[4-(4-fluorbenzamido)piperidino]propoxy]-3-n-butyl-4-methylkumarin z 7-hydroxy-3-n-butyl-4-methylkumarinu a 3-[4-(4-fluorbenzamido)piperidino]propylchloridu	53	185 až 186 (Ethanol)
b)	7-[3-(4-benzamidopiperidino)propoxy]-4-methyl-8-n-propylkumarin z 7-hydroxy-4-methyl-8-n-propylkumarinu a 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridu	49	177 až 178 (Ethanol)

Příklad 12

7-[3-[4-(4-Aminobezamido)piperidino]propoxy]-3,4-dimethylkumarin

Roztok 4,2 g (0,009 molu) 3,4-dimethyl-7-[3-[4-(4-nitrobenzamido)piperidino]propoxy]kumarinu ve 100 ml methanolu a 100 mililitrech tetrahydrofuranu se hydrogenuje při teplotě místnosti a tlaku vodíku 0,1 MPa za použití 1 ml Raneyova niklu. Filtruje se, promyje se methylenchloridem a methanolem, filtrát se zahustí a zbytek se překrystaluje z methanolu. Získá se 2,8 g žádané sloučeniny (71% teorie), teplota tání 242 až 245 °C.

Příklad 13

7-[3-(4-Benzamidopiperidino)propoxy]-3-n-butyl-4-methylkumarinu

4,65 g (0,02 molu) 7-hydroxy-3-n-butyl-4-methylkumarinu se spojí v 50 ml dimethylformamidu s 6,18 g (0,022 molu) 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridu a 5,53 gramu uhličitanu draselného (0,04 molu). Po 4 h míchání při 100 °C se vyloučí po ochlazení žádaná sloučenina jako sraženina, která se může překrystalovat z ethanolu.

Získá se 5,4 g (58,6% teorie) žádané sloučeniny o teplotě tání 170 až 171 °C.

Ze zahuštěného filtrátu se získají sloupcovou chromatografií (silikagel/methylenchlorid-methanol = 9:1) další 2 g čisté sloučeniny.

Označení		Výtěžek %	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
c)	7-[3-[4-(4-fluorbenzamido)piperidino]propoxy]-4-methyl-8-n-propylkumarin Z 7-hydroxy-4-methyl-8-n-propylkumarinu a 3-[4-(4-fluorbenzamido)piperidino]propylchloridu	68	176 až 177 (Ethanol)
d)	7-[3-(4-benzamidopiperidino)propoxy]-3,4-dimethyl-8-n-propylkumarin Z 7-hydroxy-3,4-dimethyl-8-n-propylkumarinu a 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridu	54	190 až 191 (Ethanol)
e)	7-[3-[4-(4-fluorbenzamido)piperidino]propoxy]-3,4-dimethyl-8-n-propylkumarin Z 7-hydroxy-3,4-dimethyl-8-n-propylkumarinu a 3-[4-(4-fluorbenzamido)piperidino]propylchloridu	51	206 až 207 (Ethanol)
f)	7-[3-(4-benzamidopiperidino)propoxy]-3-n-butyl-4-methyl-8-n-propylkumarin Z 7-hydroxy-3-n-butyl-4-methyl-8-n-propylkumarinu a 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridu	62	117 až 118 sloupec CH ₂ Cl ₂ /Methanol
g)	7-[3-[4-(4-fluorbenzamido)piperidino]propoxy]-3-n-butyl-4-methyl-8-n-propylkumarin Z 7-hydroxy-3-n-butyl-4-methyl-8-n-propylkumarinu a 3-[4-(4-fluorbenzamido)piperidino]propylchloridu	>50	169 až 170 (Ethanol)
h)	7-[3-(4-benzamidopiperidino)propoxy]-4,8-dimethylkumarin Z 7-hydroxy-4,8-dimethylkumarinu a 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridu	63	183 až 184 (Ethanol)
i)	7-[3-(4-benzamidopiperidino)propoxy]-3,4,8-trimethylkumarin Z 7-hydroxy-3,4,8-trimethylkumarinu a 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridu	68	206
j)	7-[3-(4-benzamidopiperidino)propoxy]-4-methyl-8-acetylkumarin Z 7-hydroxy-4-methyl-8-acetylkumarinu a 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridu	74	208 až 209 (Ethanol)

17		18	
Označení		Výtěžek %	Teplota tání °C (rozpuštědlo)
k)	7-[3-(4-benzamidopiperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-8-acetylkumarin Z 7-hydroxy-3,4-dimethyl-8-acetylkumarinu a 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridu	67	207 až 208 (Ethanol)
l)	7-[3-(4-benzamidopiperidino)-propoxy]-4-methyl-5-hydroxykumarin Z 5,7-dihydroxy-4-methylkumarinu a 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridu	58	amorfní
m)	7-[3-(4-benzamidopiperidino)-propoxy]-4-methyl-5-methoxykumarin a) z předchozí sloučeniny 14 l) methylací nebo b) Z 5-methoxy-7-hydroxy-4-methylkumarinu a 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridu	55	amorfní
n)	7-[3-(4-(4-fluorbenzamido)piperidino)propoxy]-4-methyl-5-hydroxykumarin Z 4-methyl-5,7-dihydroxykumarinu a 3-[4-(4-fluorbenzamido)piperidino]propylchloridu		
o)	7-[3-(4-benzamidopiperidino)-propoxy]-4,5-dimethylkumarin Z 4,5-dimethyl-7-hydroxykumarinu a 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridu	88	175 až 176
p)	7-[3-(4-benzamidopiperidino)-propoxy]-3,4,5-trimethylkumarin Z 3,4,5-trimethyl-7-hydroxykumarinu a 3-(4-benzamidopiperidino)propylchloridu	61	193 až 194 CH ₂ Cl ₂ /ether

Příklad 15

Byly připraveny tablety obsahující 10 mg 7-[3-(4-benzamidopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarinu. Tablety byly připraveny podle následujícího předpisu:

7-[3-(4-benzamidopiperidino)propoxy]-3,4-dimethylkumarin	10 g
Laktóza	80 g
Škrob	29 g
Stearan hořečnatý	1 g

Účinná sloučenina se jemně rozmělní a

přidá se laktóza a škrob. Směs se granulace obvyklým způsobem. Ke granulátu se přidá stearan hořečnatý a směs se vylisuje na 1000 tablet, o hmotnosti 0,12 g.

Zkouška účinnosti

Lepší účinnost nových sloučenin je ukázána srovnáním inhibice pasivní kutánní anafylaktické reakce u krys vyvolané injekcí séra obsahujícího reaktivní protilátky na vaječný albumin. Jako srovnávací látka byl použit diethylkarbamazin, tj. 1-diethylbar-

bamoyl-4-methylpiperazin. Zkouška byla prováděna následujícím způsobem:

Sérum obsahující reaktivní protilátku na vaječný albumin bylo připraveno podáním intramuskulární injekce 0,1 ml roztoku antigenu (10 mg/ml) ve fyziologickém roztoku společně s 0,5 ml vakcíny Bordetella pertussis (Behring; 2×10^{10} organismů/ml) krysám. Za 9 až 14 dní byla krysám odebrána krev z abdominální aorty; sérum bylo shromážděno a skladováno při -20°C , do použití. Titr séra, tj. nejvyšší zředění vyvolávající pasivní kožní anafylaxi (PKA) u krys s 48 hodinovou latentní periodou, byl v rozmezí 1:8 a 1:32. Pro použití v těchto pokusech bylo sérum zředěno 1:24. Reaktivní povaha protilátky byla demontována její schopností vyvolat pasivní kožní anafylaxi s latentní periodou ve více než 7 dnech a také odstraněním její PKA účinnosti zahříváním při 56°C po dobu 1 hodiny.

Zvířata byla znecitlivěna 2,2-dichlor-1,1-difluorethylmethyletherem (prodáván pod obchodní značkou penthran) a byla zcitlivěna injekcí 0,1 ml protiséra do oholených abdominálních slabin. Po 48 hodinách byla zvířatům podána pro reaktivní pasivní kožní anafylaxi intravenózní injekce 1 ml fyziologického roztoku obsahujícího 0,5 hmot.

procent vaječného albuminu a 0,25 hmot. % Evansony modři.

Po usmrcení a vykrvácení zvířat byla stanovena velikost (v mm^2) a intenzita, libovolným záznamem, výsledné modré skvrny. Produkt těchto dvou parametrů byl použit ke stanovení stupně reakce a stupeň reakce s neúčinným materiálem sloužil jako standard, vůči kterému se měřila procenta inhibice anafylaktické reakce.

Na hladinu dávky a pro kontrolu bylo použito 6 zvířat.

Zkoušený materiál byl podáván p. o. 40 minut před antigenem. Pro srovnávací účely byl také zkoušen diethylkarbamoyl-4-methylpiperazin (prodáván pod obchodní značkou diethylkarbamazin). Množství zkoušené látky bylo měněno, aby se získala indikovaná dávka účinné látky. Získané výsledky jsou následující:

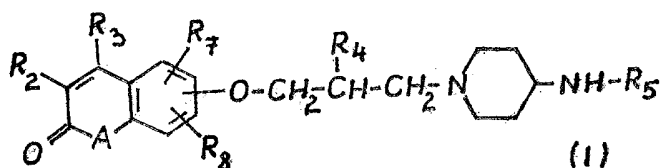
Souhlasná PKA reakce u krys vyvolaná reaktivními protilátkami.

{Ovalbumin /2× kryst./ a Bord. pertussis /2× 10^{10} /; aplikace sloučenin: p. o. 40 min před ovalbuminem, 6 krys/dávka a 6 kontrol}.

Sloučeniny	Dávka (mg/kg)	% inhibice PKA
Diethylkarbamazin	100,0	47
příklad 1	3,0	50
příklad 2a	3,0	59
příklad 2b	3,0	36
příklad 2d	3,0	52
příklad 4a	3,0	61
příklad 6	3,0	30
příklad 7b	3,0	23
příklad 8	3,0	34
příklad 10	3,0	54

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy piperidinopropoxychinolinů a -kumarinů obecného vzorce I



kde

A znamená atom kyslíku nebo skupinu N-R₁, přičemž R₁ je vodík nebo alkylový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku,

R₂ a R₃, které jsou stejné nebo rozdílné, znamenají vodík nebo alkylový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku,

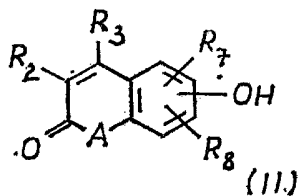
R₄ znamená vodík nebo hydroxylovou skupinu,

R₅ znamená vodík nebo alkanoylovou skupinu až se 7 atomy uhlíku, cykloalkylkarbo-

nylovou skupinu se 4 až 7 atomy uhlíku, fenylacetylovou, benzensulfonylovou, thiofen-2-barbonylovou, furan-2-karbonyl-2-oxo-benzthiazol-3-ylovou skupinu, cinnamoylovou skupinu, která je popřípadě na fenylovém kruhu substituovaná až 2 methoxyskupinami, nebo benzoylovou skupinu, která je popřípadě jednou nebo dvojnásobně substituovaná hydroxylovou skupinou, fluorem, chlorem, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, nitro- nebo aminoskupinou,

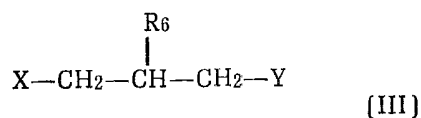
R₇ znamená vodík, alkylový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkanoylový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku,

R₈ znamená vodík, alkylový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyzbytek s 1 až 6 atomy uhlíku nebo hydroxylovou skupinu, a jejich farmakologicky snášenlivých solí, vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



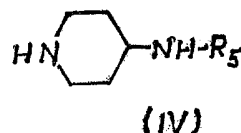
kde

A, R₂, R₃, R₇ a R₈ mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III



kde znamenají

X a Y reaktivní zbytky a R₆ vodík, hydroxylovou skupinu nebo také dohromady s Y atom kyslíku, a sloučeninou obecného vzorce IV



kde

R₅ má výše uvedený význam, potom se případně přemění skupina R₅ na jinou skupinu R₅, pro případ, že R₁ znamená vodík, se případně dodatečně N-alkyluje a získaný reakční produkt se případně převede na farmakologicky snášenlivou sůl.