



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

226021

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 401/00
//A 61 K 31/40
A 31 K 31/415
A 61 K 31/395

(22) Přihlášeno 15 02 80
(21) (PV 7704-80)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 16 02 79
(P 2905876.2) Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 24 06 83
(45) Vydáno 15 02 86

(72) Autor vynálezu

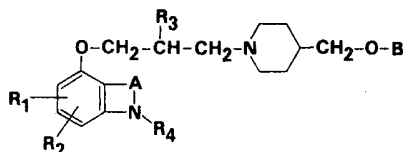
(73) Majitel patentu

FRIEBE WALTER-GUNAR dr., DARMSTADT, MICHEL HELMUT, MANNHEIM,
ROSS CARL HEINZ dr., VIERNHEIM, WIEDEMANN FRITZ dr.,
WEINHEIM-LÜTZELSACHSEN, SPONER GISEBERT dr., HEMSACH,
WOLFGANG SCHAUMANN prof. dr., HEIDELBERG (NSR)
BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, MANNHEIM (NSR)

(54) Způsob přípravy piperidinopropylových derivátů

1

Vynález se týká způsobu přípravy piperidinopropylových derivátů obecného vzorce I



kde

R_1 a R_2 které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo společně alkylenový zbytek s 2 až 4 atomy uhlíku,
 R_3 značí vodík nebo skupinu $-O-R_5$, přičemž R_5 je vodík nebo acylový zbytek se 2 až 7 atomy uhlíku,
 R_4 znamená vodík nebo formylový zbytek,
A znamená skupinu $X_1 = Y_1$, přičemž X_1 a Y_1 mohou být stejné nebo rozdílné a znamenají dusík nebo skupinu $-C=$,
 R_6

ve které R_6 značí vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je případně substituovaná skupinou $-OR_5$, kde R_5 má dříve uvedený význam, karboxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a
B znamená heterocyklický zbytek se 3 až 12 atomy uhlíku s 1 až 3 heteroatomy dusíku, které jsou případně jednou nebo vícenásobně substituovány halogenem, hydroxy- nebo alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, která případně nese hydroxy- nebo karboxemido-substituenty, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, amino-, karboxemido-, alkylkarbonyl-amino-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alky-

lovém zbytku, acylovou skupinou se 2 až 7 atomy uhlíku nebo alkylsulfonyleamino-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, a jejich farmakologicky nezávedných solí.

Protože mají sloučeniny vzorce I v případě, když R_3 není vodík, asymetrický atom uhlíku, mohou se vyskytovat v opticky aktivní formě nebo jako racemická směs. Předmětem vynálezu jsou jak racemické formy, tak také optické isomery.

Acylovými skupinami, které jsou případně znázorněny substituentem R_5 , mohou být zbytky kyselin přímých nebo rozvětvených alifatických karboxylových kyselin se dvěma až šesti atomy uhlíku nebo aromatických karboxylových kyselin případně substituovaných atomy halogenu, alkylovými nebo alkoxy skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku. Výhodný je acetylový, pivaloylový a benzoylový zbytek.

Alkylové nebo alkoxy skupiny, které se vyskytují v definici substituentů R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 a B, mohou být přímé nebo rozvětvené a obsahují 1 až 6, s výhodou 1 až 4 atomy uhlíku. Výhodná je methylová, propylová a terc. butylová skupina nebo methoxy-, ethoxy-, propoxy-, a n-butoxy skupina.

Alkylenový zbytek případně tvořený substituenty R_1 a R_2 může obsahovat 2 až 4 atomy uhlíku.

V rámci vynálezu se rozumí jako halogen fluor, chlor, brom a jod, obzvláště fluor, chlor a brom.

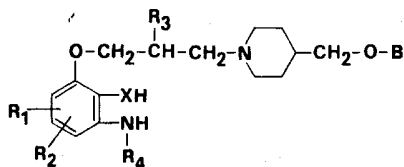
Pod heterocyklickým zbytkem substituentu B se rozumí monocyklické zbytky, např. pyridylový nebo pyrimidylový zbytek, bicyklické zbytky např. benzimidazolinonylový, benzimidazolinyllový, benztriazolylový, indazolylový nebo benzodioxolanylový zbytek nebo tri-cykly, např. karbezolylový zbytek, s jedním, dvěma nebo třemi heteroatomy. Obzvláště výhodný je pyridylový, pyrimidylový, benzimidazolinyllový a benzodioxolanylový zbytek.

Heterocyklickým zbytkem, který tvoří benzenový kruh se skupinou A, je hlavně benzimidazolinon-/2/-, benzimidazolinthion-/2/-, oxindol-, indazol-, karbezol-, benztriazol-, benzimidazol-, indolinový a indolový zbytek.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmakologicky nezávedné soli brzdí adrenergické β -receptory a současně snižují ve velké míře krevní tlak. Jsou proto vhodné k léčení nebo profylaxi srdečních onemocnění a onemocnění krevního oběhu.

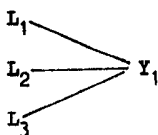
V DE-OS 27 37 630 jsou popsány a nárokovány sloučeniny podobné struktury a účinku. Změnou heterocyklických fenolových částí a zavedením heterocyklů do postranního řetězce bylo docíleno překvapujícího zlepšení účinku.

Příprava nových sloučenin obecného vzorce I se vyznačují tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



(II),

kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a B mají výše uvedený význam a X značí HX_1 , kde X_1 má výše uvedený význam se sloučeninou obecného vzorce III



(III),

kde Y_1 má výše uvedený význam, L_1 znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo reaktivní zbytek jako je chlor nebo alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, L_2 znamená atom vodíku nebo reaktivní zbytek jako je chlor nebo alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku a L_3 znamená atom vodíku nebo dohromady s L_2 atom kyslíku, a vzniklý produkt se cyklizuje a potom se sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R_3 znamená hydroxykupinu, případně acylují reakcí s reaktivním derivátem kyseliny, zbytek R_6 nebo substituent ve zbytku E se případně přemění na jiný substituent a získané sloučeniny obecného vzorce I se případně převedou na farmakologicky nezávadné soli.

Způsob podle vynálezu se výhodně provádí v inertním, rozpouštědle např. vodě, ethanolu, dioxanu nebo dimethylformamidu, případně za přítomnosti činidla vázajícího kyselinu. Reakce se může také uskutečnit po smíchání reakčních složek bez rozpouštědla. Reakce se provádí stáním při teplotě místnosti nebo zahříváním, případně pod inertním plynem.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou známy nebo se mohou připravit podle zde uvedených způsobů.

Jako sloučeniny obecného vzorce III přicházejí v úvahu např. karboxylové kyseliny, jako kyselina mravenčí nebo octová, estery kyseliny karboxylové, halogenidy kyseliny karboxylové. Mohou se také připravit in situ z jiných sloučenin, například anorganického dusitanu ve vodném roztoku minerální kyseliny nebo nízkého alkylesteru kyseliny dusité v organickém rozpouštědle v reakční směsi.

Případně provádění dodatečné acylace sloučenin obecného vzorce I, ve kterém znamená R_3 hydroxylovou skupinu, se může provádět obvyklým způsobem reakcí s reaktivním derivátem kyseliny, např. halogenidem kyseliny, azidem kyseliny nebo anhydridem kyseliny, případně za přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, např. pyridinu, v rozpouštědle, např. acetonu, benzenu, dimethylformamidu nebo také v přebytku kyseliny.

Jako dodatečná přeměna substituentu R_6 na jiné substituenty R_6 přichází např. v úvahu redukce alkoxykarbonylové skupiny na hydroxymethylový zbytek. Tato redukce se může provádět známými způsoby. S výhodou se redukuje ester kyseliny karboxylové komplexními hydridy kovů, např. hydridem lithnohlinitým, v neutrálním organickém rozpouštědle, např. tetrahydrofuranu.

Jako dodatečná přeměna substituentu ve zbytku se může např. uvést převedení aminoskupiny na alkylkarbonylamido nebo alkylsulfonylamido skupinu. Tyto reakce se provádějí rovněž podle známých způsobů obvyklými acylačními činidly, jako např. anhydridy kyseliny karboxylové, chloridy kyseliny karboxylové nebo chloridy kyseliny alkylsulfonylové.

Sloučeniny podle vynálezu vzorce I se mohou získat ve formě racemické směsi. Dělení racemátu na opticky aktivní formy se provádí známými způsoby přes diastereomerní soli aktivních kyselin jako např. kyseliny vinné, jablečné nebo kafrsulfonové.

Nové sloučeniny obecného vzorce I se získají za reakčních podmínek popsaných způsoby převážně jako adiční soli s kyselinou např. jako hydrochloridy, a mohou se převést známými způsoby bez dalšího na volné báze.

K převedení sloučenin obecného vzorce I na farmakologicky nezávadné soli se nechají reagovat tyto sloučeniny, s výhodou v organickém rozpouštědle, s ekvivalentním množstvím

anorganické nebo organické kyseliny, např. kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, fosforečné, sírové, octové, citronové, maleinové.

Pro přípravu léčiv se smíchají látky vzorce I známým způsobem s vhodným farmaceutickým nosičem, aromatickými chuťovými látkami a barvivy a vytvarují se např. jako tablety nebo dražé nebo se za přídavku příslušných pomocných látek suspendují nebo rozpustí ve vodě nebo oleji, např. olivovém oleji.

Nové látky podle vynálezu vzorce I a jejich soli se mohou aplikovat v kapalně nebo pevně formě enterálně nebo parenterálně. Jako injekční prostředí se s výhodou použije voda, která obsahuje přísady obvyklé pro injekční roztoky, jako stabilizační prostředek, prostředek usnadňující rozpouštění nebo pufr. Takovými přísadami je např. vlnanový nebo citronový pufr, ethenol, komplexotvorná látka (jako ethylendiamintetraoctová kyselina a její netoxické soli), vysokomolekulární polymery (jako kapalný polyethylenoxid) k regulaci viskozity.

Jako pevné nosiče přicházejí např. v úvahu škroby, laktóza, mannit, methylcelulóza, talek, vysoce disperzní kyselina křemičitá, vysokomolekulární mastné kyseliny (jako kyselina stearová), želatina, agar-agar, fosforečnan vápenatý, stearan hořečnatý, živočišné a rostlinné tuky a pevné vysokomolekulární polymery (jako polyethylenglykoly). Přípravky vhodné pro orální aplikaci mohou případně obsahovat chuťové látky a sladidla.

Podávaná dávka závisí na stáří, zdraví a hmotnosti příjemce, závažnosti onemocnění, druhu současně případně prováděných dalších léčení, četných případných léčení a druhu žádaného účinku. Obvykle je denní dávka účinné sloučeniny v rozmezí 0,1 až 50 mg/kg tělesné hmotnosti. Normálně je účinná 0,5 až 40 a s výhodou 1,0 až 20 mg/kg/den v jedné nebo více dávkách za den, aby se dosáhlo žádaných výsledků.

Ve smyslu vynálezu je kromě sloučenin uvedených v příkladech výhodná následující sloučenina: 4-(2-hydroxy-3-[4-(2-benzimidazolinonyl)oxymethyl]-piperidino)propoxy-6,7-cyklopenteno-2-benzimidazolinon.

Vynález bude blíže objasněn v následujících příkladech. Ukazují některé z četných možných variant přípravy, které se mohou použít k syntéze sloučenin podle vynálezu, aniž by omezovaly rozsah vynálezu.

P ř í k l a d 1

4-(2-hydroxy-3-[4-(2-benzimidazolinonyl)oxymethyl]-piperidino)propoxy-6-methylbenzotriazol-hydrochlorid.

7,7 g 2,3-diamino-1-(2-hydroxy-3-[4-(2-benzimidazolinonyl)oxymethyl]-piperidino)propoxy-5-methylbenzotrihydrochloridu se rozpustí ve 45 ml vody a 17 ml ledové kyseliny octové. K roztoku ochlazenému na 0°C se přidá 1,0 g dusitanu sodného v 1,6 ml a míchá se 1 hodinu při teplotě místnosti. Pevná sraženina se izoluje a překrystaluje se ze směsi ethanol/octan. Získá se 3,4 g (50 % teorie) žádané sloučeniny o teplotě tání 227 až 230 °C.

Diaminosloučenina použitá jako výchozí látka se získá následujícím způsobem: 6,72 g 2-/2,3-epoxy-propoxy-4-methyl-6-nitrosnilinu a 7,10 g 4-/2-benzimidazolinonyl/oxymethyl-piperidinu se vaří 8 hodin pod zpětným chladičem v 200 ml ethanolu. Roztok se přidá k 0,3 g kysličníku platiditého ve 100 ml ethanolu a hydrogenuje se při teplotě místnosti a normálním tlaku. Filtruje se, okyslí se eterickým roztokem kyseliny solné a odseje se 7,7 g 2,3-diamino-1-(2-hydroxy-3-[4-(2-benzimidazolinonyl)oxymethyl]-piperidino)propoxy-5-methyl-benzen-trihydrochloridu.

P ř í k l a d 2

4-(2-hydroxy-3-[4-/2-pyridyloxymethyl/piperidino]propoxy)-7-methyl-benzimidazol-hydrochlorid

18,0 g 2,3-diamino-1-(2-hydroxy-3-[4-/2-pyridyloxymethyl/piperidino]propoxy)-4-methylbenzen-trihydrochloridu se vaří 2 hodiny pod zpětným chladičem v 60 ml kyseliny mravenčí. Kyselina mravenčí se úplně oddestiluje, vaří se 2 hodiny v 60 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové, zjasní se aktivním uhlím a zahustí se do sucha. Zbytek krystaluje ze 160 ml ethanolu a 40 ml ethanolu. Získá se 8,5 g (54 % teorie) žádané sloučeniny o teplotě tání 188 až 190 °C.

P ř í k l a d 3

4-(2-hydroxy-3-[4-/2-pyridyloxymethyl/piperidino]propoxy)-2-methylbenzimidazol-hydrochlorid

V 50 ml ledové kyseliny octové se vaří 3 hodiny 9,6 g 2,3-diamino-1-(2-hydroxy-3-[4-/2-pyridyloxymethyl/piperidino]propoxy)benzen-trihydrochloridu. Po zahuštění do sucha se zmydňuje částečně vznikající 2-0-acetylsloučenina v 50 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové 2 hodiny pod zpětným chladičem. Po vyjasnění aktivním uhlím se zahustí a krystaluje ze směsi ethanol/octan. Izoluje se 2,3 g (27 % teorie) žádané sloučeniny o teplotě tání 166 až 169 °C.

P ř í k l a d 4

4-[2-pivaloyloxy-3-/4-fenoxymethylpiperidino/propoxy]-2-benzimidazolion-hydrochlorid

5,00 g 4-[2-hydroxy-3-/4-fenoxymethylpiperidino/-propoxy]-2-benzimidazolinu (příprava viz příklad 1) se přidá k 31,5 g roztavené kyseliny pivalové a přidá se 6,28 g anhydridu kyseliny pivalové. Míchá se 5 dní při teplotě místnosti, nalije se do 100 ml ledové vody, neutralizuje se zředěným amoniakem (1:10), extrahuje se dichlormethanem, suší se síranem sodným a zahustí se. Zbytek se promyje etherem, rozpustí se v alkoholu a přidá se 2 N kyselina chlorovodíková.

Po zahuštění se překrystaluje z 20 ml ethanolu. Získá se 3,65 g (56 % teorie) žádané sloučeniny o teplotě tání 168 až 170 °C.

P ř í k l a d 5

4-(2-benzoyloxy-3-[4-/2-pyridyloxymethyl/piperidino]propoxy)-7-methylbenzimidazol-hydrochlorid

4,37 g 4-(2-hydroxy-3-[4-/2-pyridyloxymethyl/piperidino]propoxy)-7-methylbenzimidazol/příprava podle příkladu 2), 19,5 g kyseliny benzoové a 2,12 g anhydridu kyseliny benzoové se zahřívá 2 hodiny pod zpětným chladičem ve 100 ml benzenu a 25 ml dimethylformamidu. Po odstranění rozpouštědla se zbytek rozpustí ve 100 ml vody, zalkalizuje se koncentrovaným amoniakem a extrahuje se chloroformem. Chloroformová fáze se promyje vodou, suší se síranem sodným a zahustí se. Rozpustí se v ethanolu a přidá se eterický roztok kyseliny chlorovodíkové. Po přidávku isopropanolu a etheru krystaluje 2,1 g (41 % teorie) žádané sloučeniny o teplotě tání 178 až 181 °C.

P ř í k l a d 6

4-(2-hydroxy-3-[4-/4-acetamidofenoxymethyl/piperidino]-propoxy)-1-formylindolin

3,3 g 4-(2-hydroxy-3-[4-/4-amino-fenoxymethyl/-piperidino]propoxy)-1-formylindolinu se míchá 10 hodin při teplotě místnosti se směsí 25 ml anhydridu kyseliny octové a 25 ml pyridinu, zahustí se ve vakuu a rozpustí se ve vodě a dichlormethanu. Po neutralizaci hydrogenuhlíčitánem sodným se organická fáze oddestiluje a zbytek se převede v methanolu roztokem methylátu sodného na žádanou sloučeninu. Vytřepáním do dichlormethanu a vody a odpařením organické fáze se získá 1,0 g (27 % teorie) 4-(2-hydroxy-3-[4-/4-acetamidofenoxymethyl/-piperidino]propoxy)-1-formylindolinu o teplotě tání 177 až 179 °C.

Analogickým způsobem se získá:

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
a) 4-(2-hydroxy-3-[4-/4-methansulfonyl- amidofenoxymethyl/- piperidino]propoxy)- 1-formylindolin	10	127 až 128 (methanol)
z 4-(2-hydroxy-3-[4- aminofenoxymethyl/- piperidino]propoxy)- 1-formylindolinu a chloridu kyseliny me- thansulfonové		

P ř í k l a d 7

4-(2-hydroxy-3-[4-/2-pyridyloxymethyl/piperidino]propoxy)-2-hydroxymethylindol-benzoát

K suspenzi 1 g hydridu lithnohlinitého ve 125 ml absolutního tetrahydrofuranu se přikape roztok 4,6 g 4-(2-hydroxy-3-[4-/2-pyridyloxymethyl/piperidino]propoxy)-2-ethoxykarbonylindolu ve 125 ml absolutního tetrahydrofuranu, míchá se 30 minut, za chlazení se rozloží roztokem chloridu sodného a 10 N hydroxidem sodným, filtruje se, promyje se tetrahydrofuranem a zahustí se. Přídavkem ekvivalentního množství kyseliny benzoové se získá z isopropanolu 4,0 g (74 % teorie) žádané sloučeniny o teplotě tání 76 až 78 °C.

P ř í k l a d 8

Byly připraveny tablety:

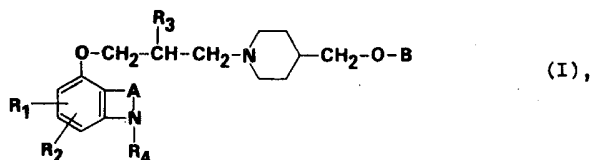
Každá tableta obsahuje 10 mg 4-[2-hydroxy-3-/4-fenoxymethylpiperidino/propoxy]-2-benzimidazolinonu. Tablety byly připraveny podle následujícího předpisu:

4-[2-hydroxy-3-/4-fenoxy-methylpiperidino/-propoxy]- 2-benzimidazolinon	10 g
laktóza	80 g
škrob	29 g
stearan hořečnatý	1 g

Shora uvedená sloučenina se jemně rozmělní a smíchá s laktózou a škrobem. Směs se granulace obvyklým způsobem. Ke granulátu se přidá stearan hořečnatý a směs se lisuje na 1 000 tablet o hmotnosti 0,12 g.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy piperidinopropylových derivátů obecného vzorce I



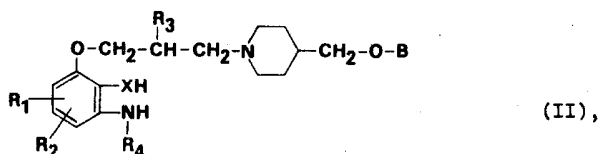
kde

- R_1 a R_2 které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo společně alkylenový zbytek s 2 až 4 atomy uhlíku,
 R_3 značí vodík nebo skupinu $-O-R_5$, přičemž je vodík nebo acylový zbytek s 2 až 7 atomy uhlíku,
 R_4 znamená vodík nebo formylový zbytek,
 A znamená skupinu $X_1 = Y_1$, přičemž X_1 a Y_1 mohou být stejné nebo rozdílné a znamenají dusík nebo skupinu $-C=$

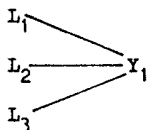


ve které R_6 značí vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je případně substituovaná skupinou $-O-R_5$, kde R_5 má shora uvedený význam, karboxylovou nebo alkoxykarboxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, a

- B znamená heterocyklický zbytek se 3 až 12 atomy uhlíku a 1 až 3 heteroatomy tvořenými atomy dusíku, které jsou případně jednou nebo vícenásobně substituovány halogenem, hydroxy, nebo alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, která případně nese hydroxy nebo karboxamidosubstituenty, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, amino-, karboxamido-, alkylkarbonylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, acylovou skupinou se 2 až 7 atomy uhlíku, nebo alkylsulfonylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, a jejich farmakologicky nezávadných solí, vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , a B mají výše uvedený význam a X značí HX_1 , kde X_1 má výše uvedený význam se sloučeninou obecného vzorce III



(III),

kde Y_1 má výše uvedený význam, L_1 znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo reaktivní zbytek jako je chlor nebo alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, L_2 znamená atom vodíku, nebo reaktivní zbytek jako je chlor nebo alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a L_3 znamená atom vodíku nebo dohromady s L_2 atom kyslíku, a vzniklý produkt se cyklizuje a potom se slou-

činy obecného vzorce I, ve kterých R_3 znamená hydroxyskupinu, případně acylují reakcí s reaktivním derivátem kyseliny, zbytek R_6 nebo substituent ve zbytku B se případně přemění na jiný substituent a získané sloučeniny obecného vzorce I se případně převedou na farmakologicky nezávadné soli.