



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

226022

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 15 02 80

(21) (PV 7703-80)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 16 02 79
(P 29 05 876.2) Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 24 06 83

(45) Vydáno 15 02 86

(51) Int. Cl.³

C 07 D 401/00//

A 61 K 31/40

A 61 K 31/415

A 61 K 31/445

A 61 K 31/395

(72) Autor vynálezu

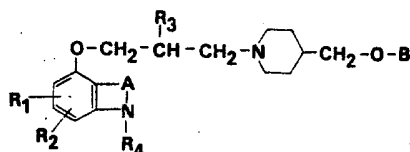
(73) Majitel patentu

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

Vynález se týká způsobu přípravy piperidinopropylových derivátů obecného vzorce I



(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, 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 $-O-R_5$, karboxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu X_2-Y_2 , ve které X_2 značí CH_2 -skupinu nebo skupinu $N-R_7$, přičemž R_7 značí vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a Y_2 znamená CH_2 -skupinu nebo skupinu $C=Z$, přičemž Z značí atomy kyslíku nebo síry, nebo A značí skupinu $-CR_8=CR_9-$, přičemž R_8 a R_9 představují dohromady $-CH=CH-CH=CH-$ můstek, s pravidlem, že Y_1 nebo Y_2 je spojen se zbytkem $N-R_4$ obecného vzorce I, a

B znamená heterocyklický zbytek se 3 až 12 atomy uhlíku a 1 až 3 heteroatomy vybranými ze skupiny dusíku nebo a/ kyslíku, nebo jestliže A představuje X_2-Y_2 nebo $-CR_8=CR_9-$, také

226022

fenylový zbytek, které jsou případně jednou nebo vícenásobně substituovány halogenem, hydroxy-, nebo alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, které případně nese hydroxy - nebo karboxamidsubstituenty, alkoxy- skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, amino-, karbox-amido-, alkylkarbonylamino-skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, acylovou skupinou se 2 až 7 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylemino - skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, a jejich farmakologicky nezávadných 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 kyseliny přímých nebo rozvětvených alifatických karboxylových kyselin se dvěma až sedmi 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. Výhodné 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 jód, obzvláště fluor, chlor a brom.

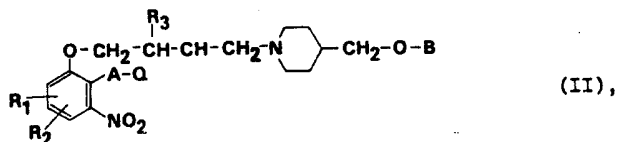
Pod heterocyklickým zbytkem substituentu B se rozumí monocykly, např. pyridylový nebo pyrimidylový zbytek, bicykly, např. benzimidazolinonylový, benzimidazolinyllový, benztriazolylový, indazolylový nebo benzodioxolonylový zbytek nebo tricykly, např. karbazolylový zbytek, s jedním, dvěma nebo třemi heteroatomy. Obzvláště výhodný je pyridylový, pyrimidylový, benzimidazolinonylový a benzodioxolonylový zbytek.

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

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

V DE-OS 2727630 jsou popsány a nárokovány sloučeniny podobné struktury a účinku. Změnou heterocyklických fenolových částí a zaváděním heterocyklů do postranního řetězce bylo docíleno překvapujícího zlepšení účinku.

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



kde R_1 , R_2 , R_3 , A a B mají výše uvedený význam a Q představuje odštěpitelnou skupinu, redukuje a cyklisuje, a potom se sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R_3 znamená hydroxyskupinu, reaktivním derivátem kyseliny případně acylují, zbytek R_6 nebo substituent ve zbytku B se případně přemění na jiný zbytek R_6 nebo jiný substituent ve zbytku B a získané sloučeniny obecného vzorce I se případně převedou na farmakologicky nezávadné soli.

Q ve sloučeninách obecného vzorce II, jsou všechny zbytky, které se mohou nukleofilně substituovat. Takovými zbytky jsou např. atomy halogenu, s výhodou brom nebo chlor, skupina esteru kyseliny sulfonové, aminoimidazolylová, nízká alkoxy- nebo také merkapto-skupina.

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

Redukce se s výhodou provádí katalyticky buzeným vodíkem.

Případně prováděné 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 jiný substituent 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 lithno-hliníťm, 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 alkylsulfonové.

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 ediční 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 solné, 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 za přídavku příslušných pomocných látek se suspendují nebo rozpustí ve vodě nebo oleji, jako 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,

kteřá obsahuje přísady obvyklé pro injekční roztoky jako stabilizační prostředek, prostředek usnadňující rozpouštění nebo pufr. Takovými přísadami je např. vinanový nebo citranový pufr, ethanol, komplexotvorná látka (jako ethylenbis(mintetraoctová kyselina a její netoxické soli), vysokomolekulární polymery (jako kapalný polyethylenoxid) k regulaci viskozity. Jako pevné nosiče přicházející např. v úlevu škroby, laktoza, mannit, methylcelulóza, talek, vysoce disperzní kyselina křemičitá, vysokomolekulární mastné kyseliny (jako kyselina stearová) želatina, agar-agar, fosforečnan vápenatý, stearen hořečnatý, živočišné a rostlinné tuky a pevné vysokomolekulární polymery (jako polyethylen glykoly). 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 léčením častých případech léčení a druhu žádaného účinku. Obvykle je denní dávka účinné sloučeniny v rozmezí 0,1 až 50 mg/kg tělesné hmotnosti. Normálně je účinné 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 předloženého vynálezu je kromě sloučenin uvedených v příkladech výhodná následující sloučenina: 4-[2-hydroxy-3-/4-fenoxymethylpiperidino/-propoxy]-6,7-cyklo-penteno-2-benzimidazolinom

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-fenoxymethyl-piperidino/-propoxy]-oxindol-acetát

Roztok 7,8 g ethylesteru kyseliny 2-[2-hydroxy-3-/4-fenoxymethyl-piperidino/-propoxy]-6-nitrofenyloctové kyseliny ve 100 ml ethanolu a 100 ml kyseliny octové se hydrogenuje při teplotě místnosti a 0,1 MPa tlaku vodíku za použití 10% paladia na uhlí. Po odsátí katalyzátoru se destiluje ve vakuu a zbytek se rozpustí ve vodě a filtruje. Přídavkem roztoku uhličitanu sodného se vyloučí báze a odseje se. Rozpuštěním báze v asi 150 ml octanu a 5 ml kyseliny octové za horka se získá po ochlazení a odsátí 2,1 g 4-[2-hydroxy-3-/4-fenoxymethyl-piperidino/-propoxy]-oxindol-acetátu (27 % teorie) o teplotě tání 125 až 130 °C.

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

Öznačení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpuštědlo)
a) 4-(2-hydroxy-3-[4-/2-methoxy-fenoxymethyl/-piperidino]-propoxy)-oxindol-acetát z ethylesteru	37	114 až 118 (octan)
2-(2-hydroxy-3-[4-/2-methoxy-fenoxymethyl/-piperidino]-propoxy)-6-nitro-fenyloctové kyseliny		

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
b) 4-(2-hydroxy-3-[4-/3-methyl-fenoxymethyl/-piperidino]-propoxy)-oxindol-acetát z ethylesteru 2-(2-hydroxy-3-[4-/3-methyl-fenoxymethyl/-piperidino]-propoxy)-6-nitro-fenylactové kyseliny	28	161 až 162 (octan)
c) 4-(2-hydroxy-3-[4-/4-hydroxy-fenoxymethyl/-piperidino]-propoxy)-oxindol z ethylesteru 2-(2-hydroxy-3-[4-/4-benzyloxy-fenoxymethyl/-piperidino]-propoxy)-6-nitro-fenylactové kyseliny	38	192 (ethanol)
d) 4-(2-hydroxy-3-[4-/2-chlor-fenoxymethyl/-piperidino]-propoxy)-oxindol z ethylesteru 2-(2-hydroxy-3-[4-/2-chlor-fenoxymethyl/-piperidino]-propoxy)-6-nitro-fenylactové kyseliny	33	164 až 165 (methanol)
e) 4-(2-hydroxy-3-[4-/3-hydroxymethyl-fenoxymethyl/-piperidino]-propoxy)-oxindol z ethylesteru 2-(2-hydroxy-3-[4-/3-hydroxymethyl-fenoxymethyl/-piperidino]-propoxy)-6-nitro-fenylactové kyseliny	27	152 až 154 (methanol)
f) 4-(2-hydroxy-3-[4-/2-methyl-6-pyridoxymethyl/-piperidino]-propoxy)-oxindol z ethylesteru 2-(2-hydroxy-3-[4-/2-methyl-6-pyridoxymethyl/-piperidino]-propoxy)-6-nitro-fenylactové kyseliny	17	165 až 167 (methanol)
g) 4-(2-hydroxy-3-[4-/4-aminokarbonylmethyl-fenoxymethyl/-piperidino]-propoxy)-oxindol-acetát z ethylesteru 2-(2-hydroxy-3-[4-aminokarbonylmethyl-fenoxymethyl/-piperidino]-propoxy)-6-nitro-fenylactové kyseliny	46	173 až 175 (methanol)

Ethylester 2-[2-hydroxy-3-/4-fenoxymethyl-piperidino/-propoxy]-6-nitro-fenyl-octové kyseliny potřebný jako výchozí látka k přípravě předchozí sloučeniny podle příkladu 1 se získá následujícím způsobem:

2-allyloxy-6-nitro-toluen

K 76,6 g 2-methyl-3-nitrofenolu se přidá ve 200 ml methanolu 84,6 ml allylbromidu a přikape se 375 ml 2 N roztoku methylátu sodného. Po 18hodinovém míchání při teplotě místnosti se destiluje a zbytek se rozpustí ve vodě a etheru. Po odpaření etherové fáze se získá 95,7 g 2-allyloxy-6-nitrotoluenu (99 % teorie).

Ethylester -2-allyloxy-6-nitro-fenylpyrohroznové kyseliny

0,625 molu terc. butylátu draselného, 542 ml diethylesteru kyseliny oxalové a 95,7 g 2-allyloxy-6-nitro-toluenu se nechá míchat 3 hodiny při 60 °C, přidá se 1 N kyseliny octové a extrahuje se etherem. Oxalový ester zbylý v etherovém zbytku se odstraní při zvýšené teplotě pomocí vodní vývěvy. Získá se 171 g ethylesteru 2-allyloxy-6-nitro-fenylpyrohroznové kyseliny.

2-allyloxy-6-nitro-fenyl-octové kyseliny

171 g ethylesteru 2-allyloxy-6-nitro-fenylpyrohroznové kyseliny se oxiduje v 100 ml 1 N louhu sodného 6% peroxidem vodíku a získaná kyselina se čistí rozpuštěním v hydrogenuhlíčitanu sodném, filtrací a vysrážením kyselinou chlorovodíkovou. Po sušení se získá 88,5 g 2-allyloxy-6-nitro-fenyl-octové kyseliny o teplotě tání 115 až 117 °C (74 % teorie, vztaheno na 2-allyloxy-6-nitro-toluen).

Ethylester 2-allyloxy-6-nitro-fenyl-octové kyseliny

23,7 g 2-allyloxy-6-nitro-fenyl-octové kyseliny se převede 17,4 ml ethanolu v toluenu a 1,9 g kyseliny p-toluensulfonové na žádaný ester. Po zpracování se získá 25,9 g ethylesteru 2-allyloxy-6-nitro-fenyl-octové kyseliny (97 % teorie).

Ethylester 2-/2,3-epoxy-propoxy/-6-nitro-fenyl-octové kyseliny

10,6 g ethylesteru 2-allyloxy-6-nitro-fenyl-octové kyseliny ve 250 ml chloroformu se zahřívá k varu s 14,6 g m-chlorperoxybenzoové kyseliny, až je reakce úplná. Po obvyklém zpracování se získá 11 g ethylesteru 2-/2,3-epoxy-propoxy/-6-nitro-fenyl-octové kyseliny (99 % teorie).

Ethylester 2-[2-hydroxy-3-/4-fenoxymethyl-piperidino/-propoxy]-6-nitro-fenyl-octové kyseliny

6,5 g ethylesteru 2-/2,3-epoxy-propoxy/-6-nitro-fenyl-octové kyseliny a 4,4 g 4-fenoxymethyl-piperidinu se míchá 18 hodin při teplotě místnosti v 0,5 ml n-butanolu, zahustí se ve vakuu a rozpustí se v eteru a 1 N kyseliny mléčné. Vodná fáze se zalkalizuje roztokem uhličitanu draselného a extrahuje se eterem. Po sušení a odpaření se získá 7,9 g 2-[2-hydroxy-3-/4-fenoxymethyl-piperidino/-propoxy]-6-nitro-fenyl-octové kyseliny jako nahnědlého oleje (72 % teorie).

Analogickým způsobem se získají výchozí látky pro sloučeniny příkladu 1a) až 1g):

Označení	Výtěžek	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
pro ethylester		
1a) 2-(2-hydroxy-3-[4-/2-methoxyfenoxy-methyl/-piperidino]-propoxy)-6-nitro-fenyl-octové kyseliny z ethylesteru	72	olej
2-/2,3-epoxy-propoxy/-6-nitrofenyl-octové kyseliny a 4-/2-methoxy-fenoxy-methyl/-piperidinu		
pro ethylester		
1b) 2-(2-hydroxy-3-[4-/3-methyl-fenoxy-methyl/-piperidino]-propoxy)-6-nitrofenyl-octové kyseliny z ethylesteru	79	olej
2-/2,3-epoxy-propoxy/-6-nitro-fenyl-octové kyseliny a 4-/3-methyl-fenoxy-methyl/-piperidinu		
pro ethylester		
1c) 2-(2-hydroxy-3-[4-benzyloxy-fenoxy-methyl/-piperidino]-propoxy)-6-nitro-fenyl-octové kyseliny z ethylesteru	87	olej
2-/2,3-epoxy-propoxy/-6-nitro-fenyl-octové kyseliny a 4-/4-benzyloxy-fenoxy-methyl/-piperidinu		
pro ethylester		
1d) 2-(2-hydroxy-3-[4-/2-chlor-fenoxy-methyl/-piperidino]-propoxy)-6-nitro-fenyl-octové kyseliny z ethylesteru	65	olej
2-/2,3-epoxy-propoxy/-6-nitro-fenyl-octové kyseliny a 4-/2-chlor-fenoxy-methyl/-piperidinu		
pro ethylester		
1e) 2-(2-hydroxy-3-[4-/3-hydroxymethyl-fenoxy-methyl/-piperidino]-propoxy)-6-nitro-fenyl-octové kyseliny z ethylesteru	80	olej
2-/2,3-epoxy-propoxy/-6-nitro-fenyl-octové kyseliny a 4-/3-hydroxymethyl-fenoxy-methyl/-piperidinu		

Označení	Výtěžek	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
pro ethylester		
1f) 2-(2-hydroxy-3-[4-/2-methyl-6-pyridoxymethyl/-piperidino]-propoxy)-6-nitro-fenyloctové kyseliny z ethylesteru	99	olej
2-/2,3-epoxy-propoxy/-6-nitro-fenyloctové kyseliny a 4-/2-methyl-6-pyridoxymethyl/-piperidinu		
pro ethylester		
1g) 2-(2-hydroxy-3-[4-/4-aminokarbonyl-methyl-fenoxymethyl/-piperidino]-propoxy)-6-nitro-fenyloctové kyselina z ethylesteru	95	olej
2-/2,3-epoxy-propoxy/-6-nitro-fenyloctové kyseliny a 4-/4-amino-karbonyl-methyl/-piperidinu		

P ř í k l a d 2

4-[2-pivaloyloxy-3-/4-fenoxymethyl-piperidino/-propoxy]-2-2-benzimidazol-non-hydrochlorid

5,00 g 4-[2-hydroxy-3-/4-fenoxymethyl-piperidino/-propoxy]-2-2-benzimidazolinu (příprava viz příklad 1) se přidá k 31,5 g rozpuštěné 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 2N kyselina solná.

Po zahustění 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 3

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

4,37 g 4-(2-hydroxy-3-[4-/2-pyridyloxymethyl/piperidino]propoxy)-7-methyl-benzimidazolu 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 přidavku 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 4

4-<2-hydroxy-3-[4-/4-acetamido-fenoxymethyl/-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 hydrogenuhlíčenem 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-acetamido-fenoxymethyl/-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-amido-fenoxymethyl/-piperidino]-propoxy>-1-formylindolin	10	127 až 128 (methanol)
z 4-<2-hydroxy-3-[4-amino-fenoxymethyl/-piperidino]-propoxy>-1-formylindolinu a chloridu kyseliny methansulfonové		

P ř í k l a d 5

4-<2-hydroxy-3-[4-/2-pyridyloxymethyl/piperidino]propoxy>-2-hydroxymethylindol-benzoát

K suspenzi 1 g hydrodu lithno-hlinitého 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 louhem 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 21

Byly připraveny tablety:

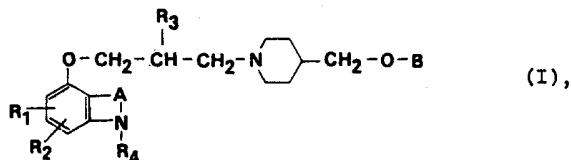
Každá tableta obsahuje 10 mg 4-[2-hydroxy-3-/4-fenoxymethyl-piperidino/-propoxy]-2-benzimidazolinonu. Tablety byly připraveny podle následujícího předpisu:

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

předchozí sloučenina se jemně rozmělní a smíchá s laktózou a škrobem. Směs se granuluje 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

R_5 je vodík nebo acylový zbytek se 2 až 7 atomy uhlíku,

R_4 znamená vodík nebo formylový zbytek,

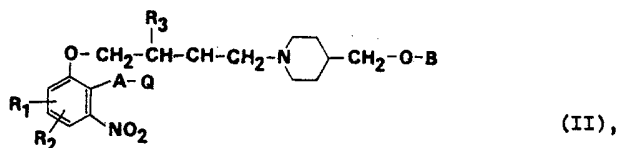
A znamená skupinu $X_1 = Y_1$, přičemž X_1 a Y_1 mohou být stejné nebo rozdílné a znamenají dusík nebo skupinu $-C=$



ve které R_6 značí vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je případně substituovaná skupinou $-O-R_5$, karboxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou s 0 až 6 atomy uhlíku,

skupinu $X_2 - Y_2$, ve které X_2 značí CH_2 -skupinu nebo skupinu $N-R_7$, přičemž R_7 značí vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a Y_2 znamená CH_2 -skupinu nebo skupinu $C=Z$, přičemž Z značí atom kyslíku nebo síry, nebo A značí skupinu $-CR_8 = CR_9$, přičemž R_8 a R_9 představují dohromady $-CH=CH-CH=CH-$ můstek,

s pravidlem, že Y_1 nebo Y_2 je spojen se zbytkem $N-R_4$ obecného vzorce I, a B znamená heterocyklický zbytek se 3 až 12 atomy uhlíku a 1 až 3 heteroatomy vybranými ze skupiny dusíku nebo s/ kyslíku nebo, jestliže A představuje skupinu X_2-Y_2 nebo $-CR_8=CR_9$, také fenylový zbytek, které jsou případně jednou nebo vícenásobně substituovány halogenem, hydroxy- nebo alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, která popřípadě 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 sloučenina obecného vzorce II



kde R_1 , R_2 , R_3 , A a B mají výše uvedený význam a Q představuje odštěpitelnou skupinu redukuje a cyklizuje, a potom se sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R_3 znamená hydroxyskupinu, případně acylují reaktivním derivátem kyseliny, zbytek R_6 nebo substituent ve zbytku B se případně přemění na jiný zbytek R_6 nebo jiný substituent ve zbytku B a získané sloučeniny obecného vzorce I se případně převedou na své farmakologicky nezávadné soli.