



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

220320
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 235/26
C 07 D 233/36

(22) Přihlášeno 04 03 77
(21) (PV 5352-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 03 76
(P 26 09 645.7)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 27 08 82

(45) Vydáno 15 11 85

[72]

Autor vynálezu

MENTRUP ANTON dr., MAINZ-KASTEL, SCHROMM KURT dr.,
RENTH ERNST-OTTO dr., REICHL RICHARD dr., INGELHEIM,
TRAUNECKER WERNER dr., MÜNSTER-SARMSHEIM,
HOEFKE WOLFGANG dr., BUDENHEIM (NSR)

[73]

Majitel patentu

C. H. BOEHRINGER SOHN, INGELHEIM (NSR)

(54) Způsob výroby nových N-(fenylhydroxyalkyl)aminoalkylheterocyklů

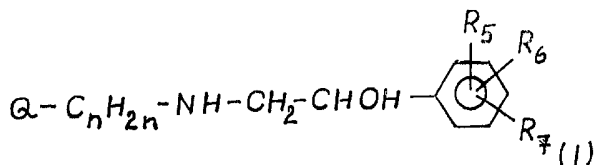
1

Způsob výroby nových N-(fenylhydroxyalkyl)aminoalkylheterocyklů obecného vzorce I, uvedeného v definici předmětu vynálezu, redukcí odpovídající ketonické sloučeniny obecného vzorce III, uvedeného v definici předmětu vynálezu, na odpovídající hydroxysloučeninu vzorce I.

Nové sloučeniny podle vynálezu jsou například cennými léčivy. Výhodné je jejich použití jako antihypertonik, broncholytik, činidel napomáhajících průtoku krve cévami a činidel s účinkem antidepresivním.

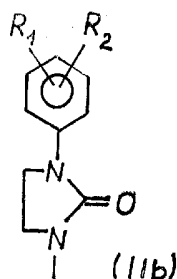
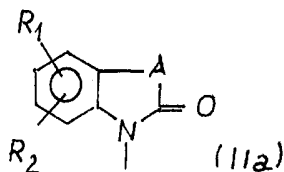
2

Vynález se týká způsobu výroby nových N-(fenylhydroxyalkyl)aminoalkylheterocyklů obecného vzorce I



ve kterém

Q představuje zbytek obecného vzorce IIa nebo IIb



kde

R₁ znamená atom vodíku, methoxyskupinu nebo aminoskupinu,

R₂ představuje atom vodíku nebo methoxyskupinu a

A znamená skupinu

=NH, =NCH₃, -OCH₂-,

jejíž atom kyslíku je navázán na benzenový kruh, -O- nebo -CH₂-CH₂-,

n je celé číslo o hodnotě 2 až 6,

R₅ představuje atom vodíku, skupinu R₈O-, R₉NH-, R₉NCH₃-, hydroxymethylovou skupinu, kyanoskupinu, skupinu -CONH₂, -CONHCH₃ nebo atom halogenu a

R₆ znamená atom vodíku nebo skupinu R₈O-, nebo

R₅ a R₆ společně tvoří seskupení

-CH=CH-CH=CH-,

-O-CH₂-O-,

-OCH₂-CO-NH-,

-CH₂-CH₂-CO-NH-

nebo

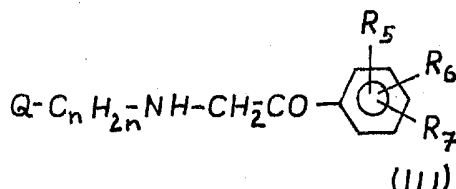
-O-CO-NH-,

R₇ představuje atom vodíku, methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo atom chloru, přičemž v případě, že R₇ představuje atom chloru, neznámá R₅ skupinu R₉NH- nebo R₉NCH₃-,

R₈ znamená atom vodíku, acetylovou skupinu nebo benzylovou skupinu a

R₉ představuje atom vodíku, formylovou, acetylovou, methylsulfonylovou, karbamoylovou nebo dimethylsulfamoylovou skupinu, a jejich solí.

Způsob podle vynálezu se provádí tak, že se keton obecného vzorce III



ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, redukuje na odpovídající alkohol.

Redukce se účelně provádí působením komplexního hydridu, zejména natriumborohydridu, nebo katalytickou hydrogenací za použití obvyklých hydrogenačních katalyzátorů, například platiny, paládía nebo niklu.

Výchozí látky pro práci způsobem podle vynálezu je možno připravit známým způsobem.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu jsou cennými léčivy a meziprodukty. Výhodný je zejména cévy rozšiřující účinek těchto sloučenin, který umožňuje jejich použití jako antihypertonik, broncholytik a činidel napomáhajících průtoku krve cévami, a dále účinek na centrální nervový systém, zejména účinek antidepresivní.

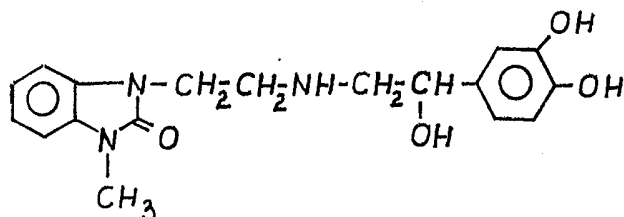
Sloučeniny s tímto typem účinnosti jsou již popsány, a to například v belgickém patentu č. 611 502 (Orciprenalin) nebo v americkém patentu č. 3 056 836 (Isoxsuprin). Známé sloučeniny však nemají zcela uspokojivý vztah mezi jednotlivými účinky, jež vykazují. Zčásti je jejich účinnost v porovnání s nežádoucími vedlejšími účinky příliš nízká, zčásti pak neodpovídá doba nebo výše jejich účinku terapeutickým potřebám.

Sloučeniny vyrobené podle vynálezu se vyznačují dlouhým trváním účinku, dobrou selektivitou, pokud jde o broncholýzu v porovnání s nežádoucími účinky na srdce, a výhodnějším spektrem účinku.

K terapeutické aplikaci se účinné látky podle vynálezu zpracovávají na vhodné léčkové formy, například na tablety, dražé, kapsle, injekční roztoky, čípky a inhalační preparáty.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

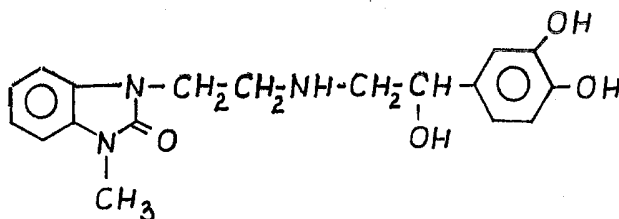
Příklad 1



42,5 g 3,4-dibenzoyloxyfenyl- ω -bromaceto-fenonu a 29 g N-methyl-N'-(2-benzylamino)-ethyl-2-benzimidazolinonu se spolu s 25 g uhličitanu sodného 2 hodiny vaří pod zpětným chladičem v 600 ml acetonitrilu. Po odfiltrování anorganických podílů se rozpouštědlo oddestiluje na rotační odparce ve vakuu vodní vývěvy, zbytek se vyjme 900 ml methanolu a po přidání 30 ml 12% etherického chlorovodíku a 15 ml 1% roztoku chloridu paládnatého v přítomnosti 2 g aktivního uhlí se hydrogenuje při teplotě 60 °C za přetlaku 0,5 MPa až do spotřebování 3 molekvivalentů vodíku. Po oddělení katalyzátoru se methanol asi z poloviny oddestiluje a ke zbytku se přidá 500 ml acetonitrilu. Vykřystaluje 32 g 1-(3,4-dihydroxyfenyl)-1-oxo-2-[(3-methyl)-2-benzimidazolinonyl]ethylaminoethanhydrochloridu, který po překrystalování z vody taje při 250 °C; 8 g tohoto aminoketonu se ve 400 ml methanolu v přítomnosti 1 g kysličníku platinitého hydrogenuje za normálních podmínek až do spotřebování 1 molekvivalentu vodíku. Z reakční směsi se pak ve výtěžku 88 % izoluje shora uvedená sloučenina ve formě hydrochloridu o teplotě tání 185 °C.

lyzátoru se methanol asi z poloviny oddestiluje a ke zbytku se přidá 500 ml acetonitrilu. Vykřystaluje 32 g 1-(3,4-dihydroxyfenyl)-1-oxo-2-[(3-methyl)-2-benzimidazolinonyl]ethylaminoethanhydrochloridu, který po překrystalování z vody taje při 250 °C; 8 g tohoto aminoketonu se ve 400 ml methanolu v přítomnosti 1 g kysličníku platinitého hydrogenuje za normálních podmínek až do spotřebování 1 molekvivalentu vodíku. Z reakční směsi se pak ve výtěžku 88 % izoluje shora uvedená sloučenina ve formě hydrochloridu o teplotě tání 185 °C.

Příklad 2



K 9,45 g 1-(3,4-dihydroxyfenyl)-1-oxo-2-[(3-methyl)-2-benzimidazolinonyl]ethylaminoethanhydrochloridu (viz příklad 1) ve 150 ml vody se za uvádění dusíku přidá nejprve 150 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného a pak při teplotě 20 °C během cca 10 minut po částech 1,9 g natriumborohydridu. Výsledný roztok se nechá určitou dobu stát při teplotě místnosti a pak se zahřeje cca na 50 °C. Po ochlazení se k roztoku přidává ky-

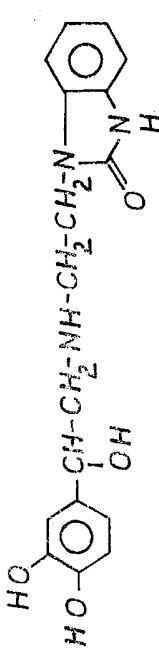
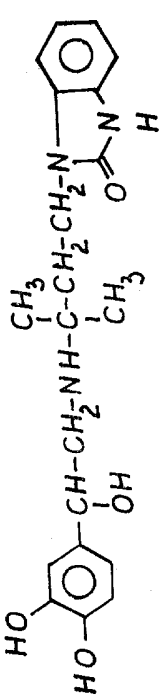
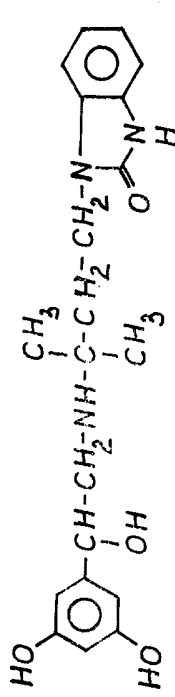
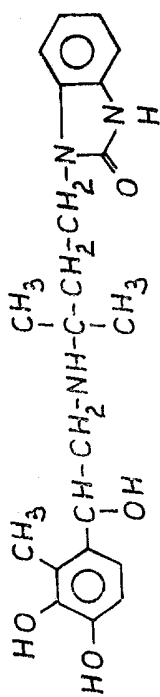
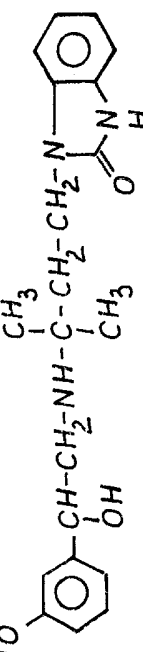
selina chlorovodíková až k dosažení pH 4 a výsledný roztok se odpaří ve vakuu vodní vývěvy. Titulní produkt se izoluje ve výtěžku 91 % jako hydrochlorid o teplotě tání 185 °C.

Analogickým způsobem jako v příkladech 1 a 2 se připraví rovněž sloučeniny shrnuté dále do tabulky I, kde výtěžky jsou udávány v % teorie:

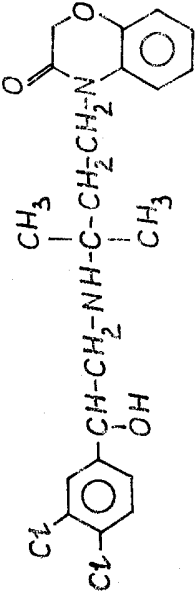
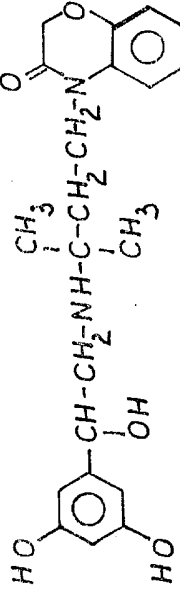
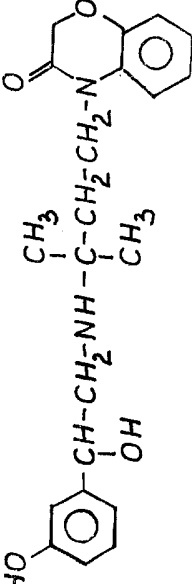
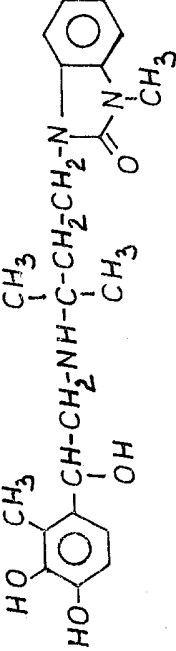
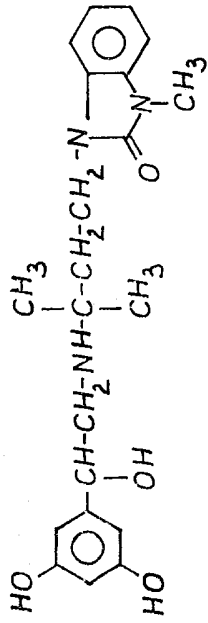
TABULKA I

sloučení- na č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze (°C)	sůl	teplota tání soli (°C)
1		89		p-aminobenzoát	161
2		92		maleát	134
3		92		maleát	209
4		93		sukcinát	168
5		90		maleát	168

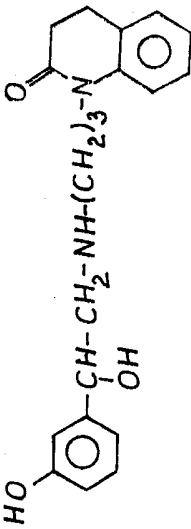
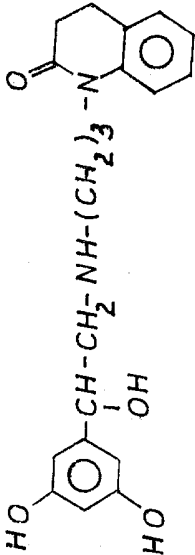
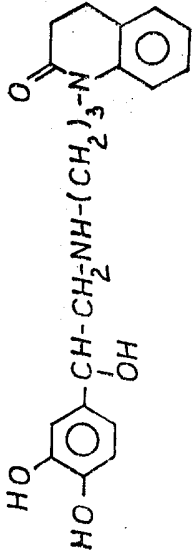
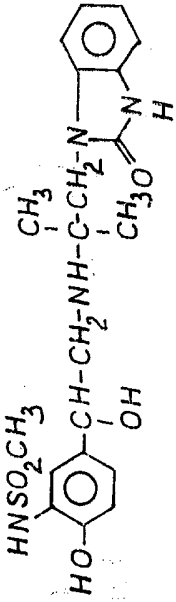
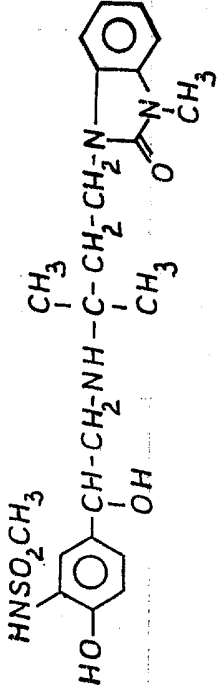
sloučení- na č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze (°C)	sůl	teplota tání soli (°C)
6		96		maleát	210
7		93		hydrochlorid	239
8		94		p-aminobenzoát	159
9		88		hydrochlorid	170
10		89		sukcinát	204

sloučení- na č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze [°C]	sůl	teplota tání soli [°C]
11		78		cyklamát	176
12		93	170	methansulfonát	185
13		90		maleát	138
14		94		maleát . H2O	180
15		85		maleát	157
16		92		maleát	180

sloučení- na č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze [°C]	sůl	teplota tání solí [°C]
17		90		hydrochlorid . 2H ₂ O	275
18		89		hydrochlorid	265
19		93		hydrochlorid	177
20		89		sukcinát	215
21		92		sukcinát . H ₂ O	128

sloučení- na č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze (°C)	sůl	teplota tání soli (°C)
22		94		p-aminobenzoát	166
23		91		sukcinát	169—171
24		90		p-aminobenzoát	193
25		84		sukcinát	176
26		90	212	p-aminobenzoát	234

sloučení- n a č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze (°C)	sůl	teplota tání solí (°C)
27		92	148	p-aminobenzoát	191
28		90		hydrochlorid	190
29		89		sukcinát	189
30		90		formlát . 1/2 CH3CN	159
31		93	95	hydrochlorid	185

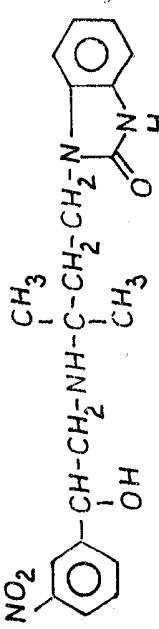
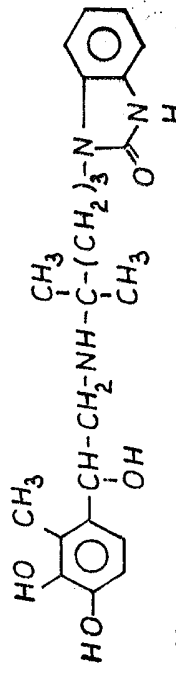
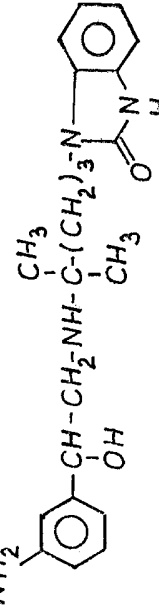
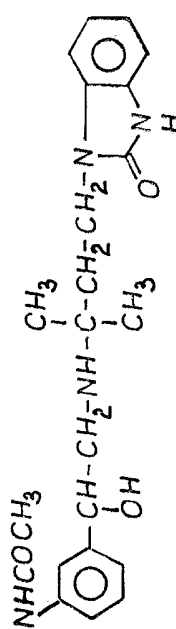
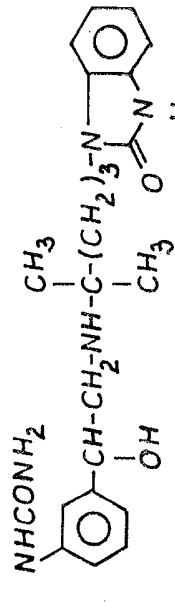
sloučení- na č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze (°C)	sůl	teplota tání soli (°C)
32		94		hydrochlorid	198
33		93		p-aminobenzoát	199
34		90		hydrochlorid	175
35		91	206	hydrochlorid	169
36		94	200	hydrochlorid	201

sloučení- na č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze (°C)	sůl	teplota tání soli (°C)
37		85	198	hydrochlorid	157
38		92		sukcinát	198
39		89		kyselý maleát	202
40		97		kyselý maleát	180
41		92		kyselý maleát	168

sloučení- na č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze (°C)	sůl	teplota tání solí (°C)
42		89		hydrochlorid	230
43		94		hydrochlorid	252
44		90		sukcinát	173
45		91	198	hydrochlorid	235
46		84		sukcinát	212

sloučení- na č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze (°C)	sůl	teplota tání solí (°C)
47		89		sukcinát	218
48		94	180	hydrochlorid	190
49		88		formiát	214
50		92	190	hydrochlorid	225
51		87		hydrochlorid	170

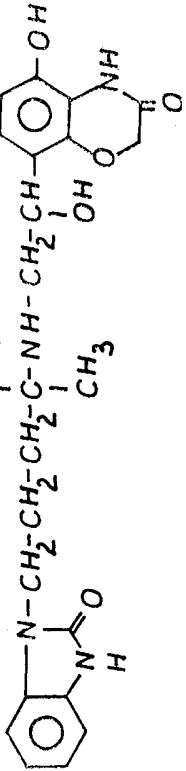
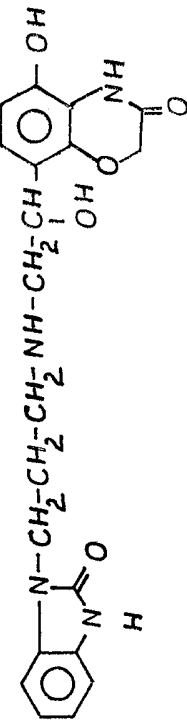
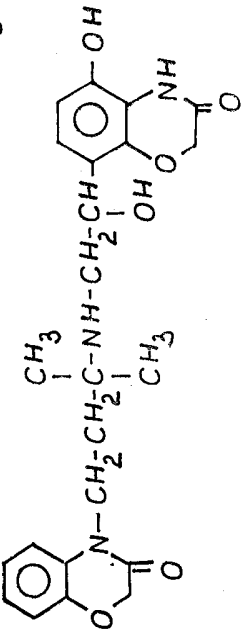
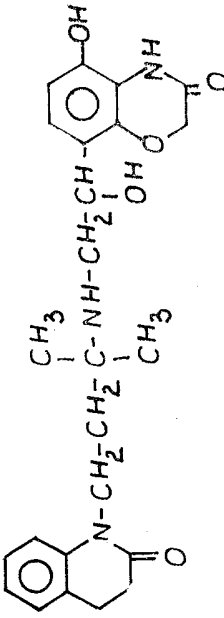
sloučení- na č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze (°C)	sůl	teplota tání soli (°C)
52		90	193	hydrochlorid	196
53		96		maleát	210
54		96		hydrochlorid	239
55		93		p-aminobenzoát	152,5
56		90		p-aminobenzoát	159

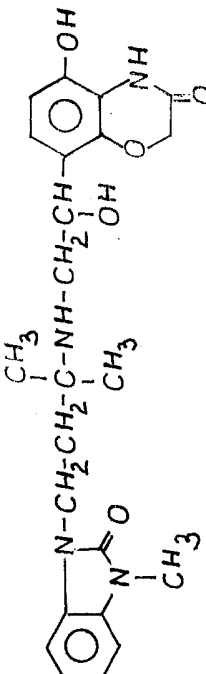
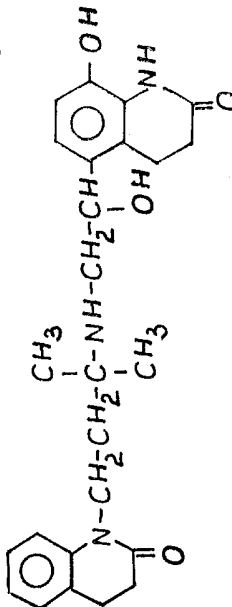
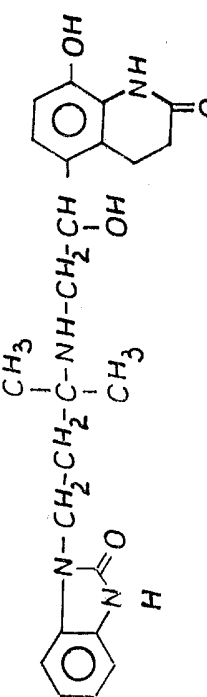
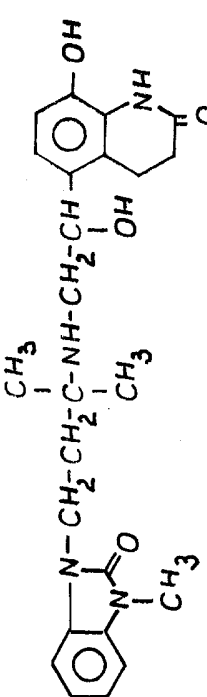
sloučení- na č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze (°C)	sůl	teplota tání solí (°C)
57		67	163	hydrochlorid	148
58		81		p-aminobenzoát	190
59		79		hydrochlorid	262
60		84		maleát	202
61		88		maleát	202

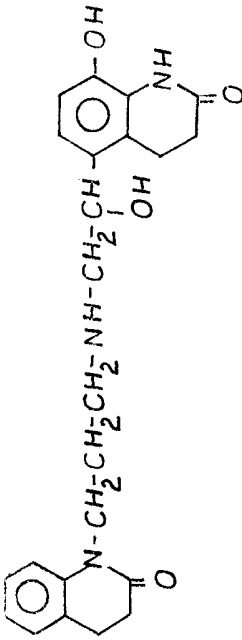
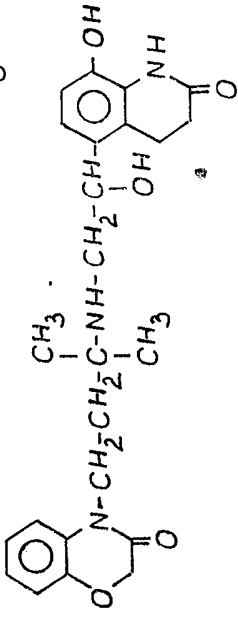
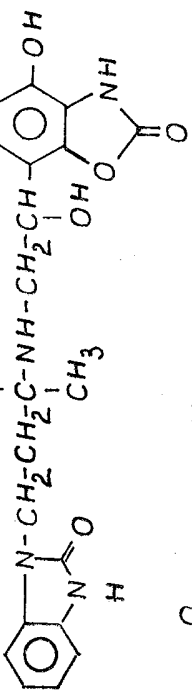
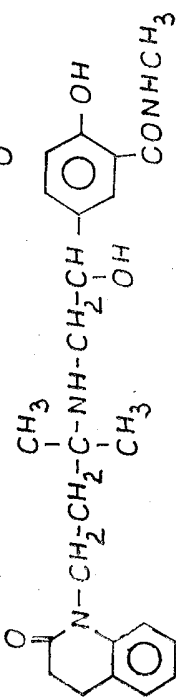
sloučení- na č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze (°C)	sůl	teplota tání soli (°C)
62		85	180	sukcinát	203
63		88		p-aminobenzoát	196
64		90	180	hydrochlorid	193
65		72		hydrochlorid	212
66		69		hydrochlorid	182

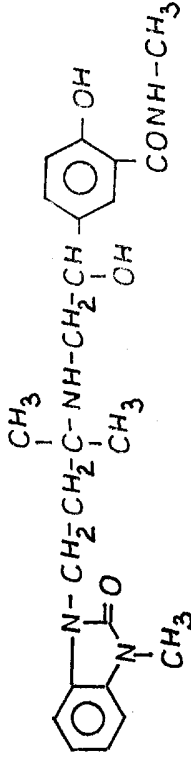
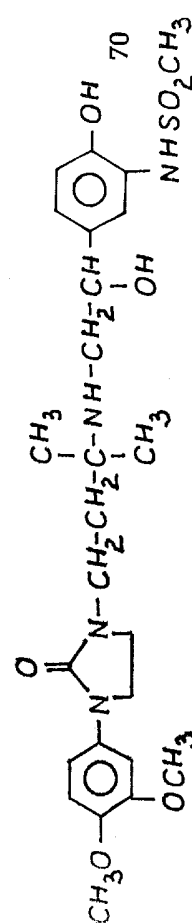
sloučení- na č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze [°C]	sůl	teplota tání soli [°C]
67		76		hydrochlorid	221
68		82	113	hydrochlorid . H2O	80—82
69		79		formiát	138
70		72		methansulfonát . H2O	120
71		76		hydrochlorid	252

sloučení- na č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze (°C)	sůl	teplota tání soli (°C)
72		81		sulfát	192
73		72		hydrochlorid	209
74				hydrochlorid . H2O	173—176
75		83		hydrochlorid	amorfní
76		78	156	hydrochlorid	188
77		86		maleát	176

sloučení- na č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze (°C)	sůl	teplota tání soli (°C)
78		62		hydrochlorid	>230 (rozklad)
79		57		methansulfonát	>230 (rozklad)
80		67		hydrochlorid	>220 (rozklad)
81		58		sulfát	>240 (rozklad)

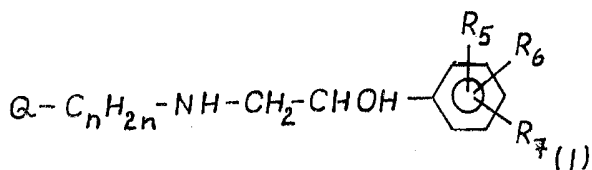
sloučení- na č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze (°C)	sůl	teplota tání soli (°C)
82		71		hydrochlorid	>230 (rozklad)
83		52		hydrochlorid	>230 (rozklad)
84		67		hydrochlorid	>220 (rozklad)
85		82		methansulfonát	>240 (rozklad)

sloučení- na č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze (°C)	sůl	teplota tání solí (°C)
86		54		hydrochlorid	>230 (rozklad)
87		61		hydrochlorid	>240 (rozklad)
88		69		hydrochlorid	>220 (rozklad)
89		85		hydrochlorid	215 (rozklad)

sloučení- na č.	vzorec	výtěžek	teplota tání báze (°C)	sůl	teplota tání solí (°C)
90		67	157		
91		70		hydrochlorid	181

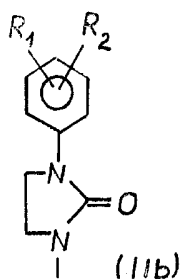
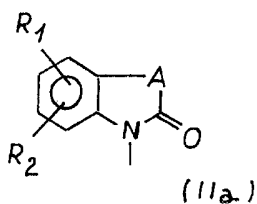
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových N-(fenyhydroxyalkyl)aminoalkylheterocyklů obecného vzorce I



ve kterém

Q představuje zbytek obecného vzorce IIa nebo IIb



kde

R₁ znamená atom vodíku, methoxyskupinu nebo aminoskupinu,

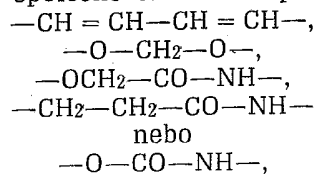
R₂ představuje atom vodíku nebo methoxyskupinu a

A znamená skupinu
=NH, =NCH₃, —OCH₂—,
jejíž atom kyslíku je navázán na benzenový kruh, —O— nebo —CH₂—CH₂—,

n je celé číslo o hodnotě 2 až 6,

R₅ představuje atom vodíku, skupinu R₈O—, R₉NH—, R₉NCH₃—, hydroxymethylovou skupinu, kyanoskupinu, skupinu —CONH₂, —CONHCH₃ nebo atom halogenu a R₆ znamená atom vodíku nebo skupinu R₈O—, nebo

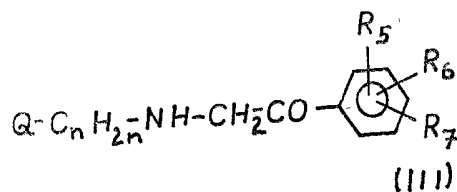
R₅ a R₆ společně tvoří seskupení



R₇ představuje atom vodíku, methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo atom chloru, přičemž v případě, že R₇ představuje atom chloru, neznámá R₅ skupinu R₉NH— nebo R₉NCH₃—,

R₈ znamená atom vodíku, acetylovou skupinu nebo benzylovou skupinu a

R₉ představuje atom vodíku, formylovou, acetylovou, methylsulfonylovou, karbamoylovou nebo dimethylsulfonylovou skupinu, a jejich soli, vyznačující se tím, že se keton obecného vzorce III



ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, redukuje působením komplexního hydridu, jako natriumborohydridu, nebo pomocí katalytické hydrogenace za použití hydrogenáčnických katalyzátorů, zejména platiny, paládía nebo niklu, na odpovídající alkohol.