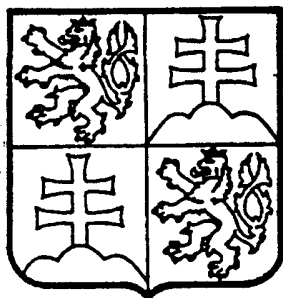


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA

(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 31.05.91

(40) 16.12.92

(21) 1648-91.G

(13) A3

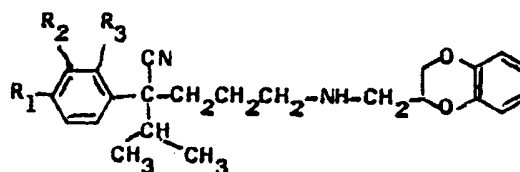
(51) C 07 C 211/08
A 61 K 31/13

(71) Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii, Praha, CS;

(72) Butora Gabriel ing., Praha, CS;
Helfert Ivan MUDr. CSc., Praha, CS;
Rajšner Miroslav ing. CSc., Praha, CS;
Trčka Václav doc. MUDr. DrSc., Praha, CS;

(54) N-Arylalkylderiváty
2-aminomethyl-1,4-benzodio xanu a způsob
jejich přípravy

(57) Nové N-arylalkylderiváty 2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu a jeho (+)- a (-)-enantiomerů obecného vzorce I, v němž $R_1 = R_2 = R_3 = H$ nebo $R_1 = R_2 = OCH_3$ a $R_3 = H$ nebo $R_1 = R_2 = H$ a $R_3 = CH_3$, a jejich adiční soli s farmaceuticky vhodnými anorganickými a organickými kyselinami vykazují při farmakologických testech výraznou hypotenzní aktivitu, která je zřejmě výsledkem jejich kalciumantagonistického a α_1 -adrenolytického působení, a výraznou antitrombotickou aktivitu. U pokusných zvířat snižují též otevírací tlak močového měchýře a snižují nitrooční tlak. Po převedení do vhodných lékových forem jsou použitelné pro léčení nebo prevenci kardiovaskulárních onemocnění a dalších chorob. Nové látky obecného vzorce I se vyrábějí N-alkylací 2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu a jeho (+)- a (-)-enantiomerů deriváty 2-fenyl-2-iso propyl-5-oxovaleronitrilu za podmínek reduktivní alkylace nebo deriváty 5-brom-2-fenyl-2-iso propylvaleronitrilu.



(1)

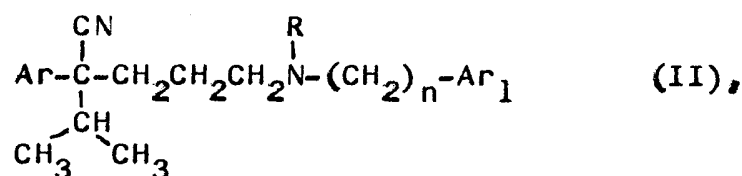
N-Arylalkyllderiváty 2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu a způsob jejich přípravy.

Oblast techniky

Vynález se týká N-arylalkyllderivátů 2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu a jeho enantiomerů, jejich adičních solí a způsobů jejich přípravy. Tyto látky vykazují kalciumantagonistickou, alfa₁-adrenolytickou a antitrombotickou aktivitu a mohou být použity pro léčení hypertenze a dalších kardiovaskulárních onemocnění.

Dosavadní stav techniky

Z odborné a patentové literatury je známo, že početná řada látek obecného vzorce II



v němž Ar značí fenyl nebo substituovaný fenyl, R značí H nebo methyl, $n = 2$ nebo 3 a Ar_1 značí substituovaný fenyl, vykazuje kalciumantagonistickou aktivitu. Z těchto látek se již dlouhou řadu let používá pro léčení ischemické choroby srdeční, některých srdečních arytmií a hypertenze látka vzorce II, v němž $\text{Ar} = 3,4$ -dimethoxyfenyl, $R = \text{methyl}$, $n = 2$ a $\text{Ar}_1 = 3,4$ -dimethoxyfenyl, známá v odborné literatuře pod generickým názvem verapamil. Ve stadiu klinického hodnocení je látka vzorce II, v němž $\text{Ar} = 2$ -methylfenyl, $R = \text{methyl}$, $n = 2$ a $\text{Ar}_1 = 3,4$ -dimethoxyfenyl, označovaná generickým názvem mepamil, která má ve srovnání s verapamilem výrazně nižší negativně inotropní účinek (Bláha L. a spol. Čs. autorské osvědčení 258534). Před několika lety bylo publikováno (Mitani K. a spol.: Chem. Pharm. Bull. 36, 367 (1988), Mitani a spol.: Chem. Pharm. Bull. 36, 373 (1988)), že látky obecného vzorce II, v němž Ar značí fenyl nebo fenyl substituovaný jednou, dvěma nebo třemi alkoxy skupinami, $R = \text{H}$ nebo methyl a Ar_1 značí substituovanou fenyl-oxyskupinu, vykazují kromě kalciumantagonistické aktivity též alfa-adrenolytickou aktivitu.

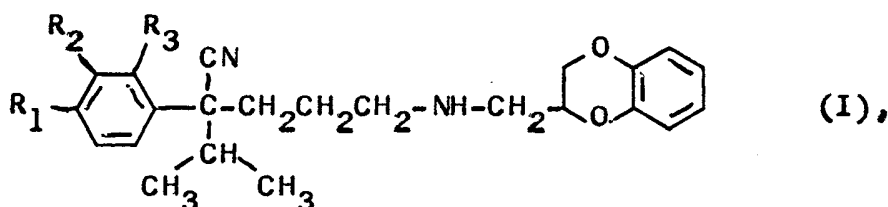
Dále je z odborné literatury známo, že některé deriváty 2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu, například prosympal, piperoxan

nebo dibozan kompetitivním způsobem blokuje alfa-adrenergní receptory, přičemž jejich S-enantiomery jsou účinnější než R-enantiomery (L.N. Nelson a J.E. Wennerstrom: J. Med. Chem. 20, 880 (1977)).

Podle našich znalostí nebyly zatím nalezeny deriváty 2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu, které by vykazovaly kromě alfa-adrenolytického též kalciumantagonistický účinek.

Podstata vynálezu

Bylo nalezeno, že nové N-arylalkylderiváty racemického 2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu a jeho (+)- a (-)-enantiomerů obecného vzorce I



v němž $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$ a $R_3 = \text{H}$ (hydrochlorid derivátu racemátu je v dalším textu označován šifrou VÚFB 17951, hydrochlorid derivátu (+)-enantiomeru šifrou VÚFB 18019 a hydrochlorid derivátu (-)-enantiomeru šifrou VÚFB 18020) nebo $R_1 = R_2 = \text{H}$ a $R_3 = \text{CH}_3$ (hydrochlorid derivátu racemátu je označován dále šifrou VÚFB 17959, hydrochlorid derivátu (+)-enantiomeru šifrou VÚFB 18007 a hydrochlorid derivátu (-)-enantiomeru šifrou VÚFB 18018) nebo $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$ (hydrochlorid derivátu racemátu je dále označován šifrou VÚFB 18087), a jejich adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami farmaceuticky nezávadnými vykazují při farmakologických testech výraznou hypotenzní aktivitu, která je zřejmě výsledkem jejich kalciumantagonistického a alfa₁-adrenolytického působení, a výraznou antitrombotickou aktivitu. Na pokusných zvířatech snižují též nitrooční tlak a otevírací tlak močového měchýře. Tyto výsledky jsou předpokladem pro úspěšnost jejich využití pro léčení hypertenze a dalších kardiovaskulárních onemocnění a případně pro léčení dysurie a glaukomu u lidí.

Pro klinické použití lze látky obecného vzorce I, respektive jejich adiční soli, obvyklými farmaceutickými postupy ^{převést} do vhodných lékových forem, například tobolek, tablet, dražé, injekcí, tablet s řízeným uvolňováním účinné látky a pod.

Biologickou aktivitu nových látek obecného vzorce I prokazují výsledky dosud provedených farmakologických testů.

1. Kalciumantagonistický účinek

Byl stanoven na izolované, spirálně rozstřižené krysí aortě umístěné v Krebs-Henseleitově živném médiu udržovaném na 37 °C a probublávaném směsí 95 % O₂ a 5 % CO₂. Kontrakce vyvolané K⁺ depolarizací byly snímány isometricky. Zkoušené látky byly přidávány v kumulativních dávkách a vasodilatační účinek se měřil jako uvolnění kontrakce aorty vyjádřená v procentech. Koncentrace zkoušených látek vyvolávající 50% snížení kontrakce aorty jsou uvedeny v následující tabulce.

Zkoušená látka	IC ₅₀ (M)
VÚFB 17951	1,8.10 ⁻⁵
VÚFB 17959	1,6.10 ⁻⁵
VÚFB 18007	1,5.10 ⁻⁵
VÚFB 18018	1,5.10 ⁻⁵
VÚFB 18019	1,6.10 ⁻⁵
VÚFB 18020	2,5.10 ⁻⁵
VÚFB 18087	8,5.10 ⁻⁶

2. alfa-Adrenolytický účinek

a) Byl stanoven na izolované, spirálně rozstřižené krysí aortě umístěné v Krebs-Henseleitově živném médiu udržovaném na 37 °C a probublávaném směsí 95 % O₂ a 5 % CO₂. Kontrakce vyvolané přidáním noradrenalinu byly snímány isometricky. Byla zvolena dávka noradrenalinu, která vyvolá maximální odpověď. Zkoušené látky byly přidávány v kumulativních dávkách a vasodilatační účinek se měřil jako uvolnění kontrakce aorty vyjádřená v procentech. V následující tabulce jsou uvedeny koncentrace zkoušených látek vyvolávající 50% uvolnění kontrakce.

Zkoušená látka	IC ₅₀ (M)
VÚFB 17951	6.10 ⁻⁶
VÚFB 17959	2,5.10 ⁻⁵
VÚFB 18087	7,6.10 ⁻⁶

b) V testu ovlivnění postdekapitačních křečí u krys byly hodnoceny látka VÚFB 17951 podaná v dávce 4,6 mg/kg i.v. a látka VÚFB 17959 v dávce 4,2 mg/kg i.v. Obě látky podané 30 minut před dekapitací vysoce signifikantně snižovaly počet postdekapitačních křečí.

3. Hypotenzní účinek

a) U králíků v celkové pentobarbitálové anestezii byl měřen krevní tlak invazivně v a. femoralis. V následujících tabulkách jsou uvedeny průměrné poklesy systolického (ST) a diastolického (DT) tlaku vyjádřené v procentech výchozích tlaků v postupných intervalech od nitrožilní a orální aplikace zkoušených látek.

Látka	i.v. dávka	tlak	minuty po aplikaci				
			1	5	30	60	180
VÚFB 17951	0,2 mg/kg	ST	-28	-24	-25	-18	-13
		DT	-36	-23	-24	-16	-17
	1 mg/kg	ST	-47	-39	-35	-35	-17
		DT	-56	-36	-30	-33	-24
VÚFB 17959	1 mg/kg	ST	-47	-23	-22	-14	- 8
		DT	-51	-22	-21	-25	-18
	5 mg/kg	ST	-60	-35	-26	-27	-25
		DT	-69	-39	-31	-29	-33
VÚFB 18087	4 mg/kg	ST	-45	-45	-30	-31	-28
		DT	-58	-43	-29	-29	-32
	0,4 mg/kg	ST	-10	-19	-17	-17	-14
		DT	-32	-16	-18	-16	-8

Látka	p.o. dávka	tlak	minuty po aplikaci				
			15	30	60	120	180
VÚFB 17951	5 mg/kg	ST	-6	-14	-17	-13	-15
		DT	-6	-12	-18	-18	-18
	10 mg/kg	ST	-5	-9	-12	-13	-12
		DT	-6	-11	-18	-20	-17
VÚFB 17959	10 mg/kg	ST	-2	-3	-4	-1	+3
		DT	-2	-0	-3	-8	-10
	50 mg/kg	ST	-9	-18	-26	-29	-31
		DT	-6	-12	-18	-18	-18

b) Na psech v celkové pentobarbitálové anestezii byl měřen krevní tlak invazivně v a. femoralis. V následujících tabulkách jsou uvedeny průměrné poklesy systolického (ST) a dia-

stolického tlaku (DT) vyjádřené v procentech výchozích tlaků v postupných časových intervalech od nitrožilní a orální aplikace zkoušených látek.

Látka	i.v. dávka	Tlak	1	5	30	60	180
minut po aplikaci							
VÚFB 17951	4,6 mg/kg	ST	-46	-48	-42	-40	-31
		DT	-53	-49	-47	-42	-34
	0,46 mg/kg	ST	-46	-47	-41	-41	-26
		DT	-52	-46	-40	-36	-28
VÚFB 17959	4,5 mg/kg	ST	-43	-43	-31	-23	-17
		DT	-63	-46	-29	-25	-14
	0,45 mg/kg	ST	-16	-23	-14	-13	-6
		DT	-52	-23	-16	-16	-2
VÚFB 18007	4,5 mg/kg	ST	-47	-33	-27	-22	-17
		DT	-66	-41	-25	-19	-12
VÚFB 18018	4,5 mg/kg	ST	-40	-42	-30	-22	-21
		DT	-54	-46	-29	-24	-22
VÚFB 18019	4,6 mg/kg	ST	-17	-32	-26	-16	-14
		DT	-54	-32	-8	-14	-8
VÚFB 18020	4,6 mg/kg	ST	-46	-58	-43	-35	-40
		DT	-63	-63	-45	-37	-34
VÚFB 18087	4 mg/kg	ST	-49	-32	-31	-27	-22
		DT	-62	-31	-31	-26	-26
	0,4 mg/kg	ST	-33	-29	-29	-19	-4
		DT	-37	-27	-27	-13	-13
Látka	p.o. dávka	tlak	15	30	60	120	300
minut po aplikaci							
VÚFB 17951	4,6 mg/kg	ST	-9	-11	-14	-19	-24
		DT	-9	-11	-13	-14	-19
VÚFB 17959	4,2 mg/kg	ST	-5	-16	-18	-20	-23
		DT	-5	-20	-20	-20	-21

c) Na bdělých opicích byl na paži měřen krevní tlak neinvazivně. V následujících tabulkách jsou uvedeny průměrné poklesy systolického (ST) a diastolického (DT) tlaku v postupných časových intervalech od nitrožilní a orální aplikace zkoušené látky vyjádřené v procentech výchozích tlaků.

Látka	p.o. dávka	Tlak	0,5	1	3	5-6	24
			hodin po aplikaci				
VÚFB 17951	10 mg/kg	ST	-26	-24	-21	-23	-9
		DT	-30	-27	-26	-29	-11
VÚFB 17959	10 mg/kg	ST	-20	-15	-17	-11	+1
		DT	-16	-15	-16	-10	+5

Látka	i.v. dávka	Tlak	1	5	30	60	180
			minut po aplikaci				
VÚFB 17951	1 mg/kg	ST	-50	-53	-39	-29	-19
		DT	-58	-60	-46	-30	-23
	0,25 mg/kg	ST	-37	-45	-28	-11	-8
		DT	-49	-50	-31	-17	-18
VÚFB 17959	1 mg/kg	ST	-28	-31	-31	-24	-8
		DT	-34	-38	-42	-27	-14
	0,25 mg/kg	ST	-1	-12	-22	-17	-5
		DT	-4	-16	-24	-20	-7

4. Antitrombotický účinek

Byl stanoven na modelu periferní venózní trombózy, který spočívá ve vytvoření trombu v uzavřeném úseku dolní duté žíly anestetizovaných krys po podání hypotonického roztoku NaCl. velikost trombu se hodnotí jeho vážením po vyjmutí cévy 10 minut po uzavření žilního úseku. Zkoušené látky se podávají před vyvoláním tvorby trombu. Při hodnocení výsledků se srovnávají hmotnosti trombů u kontrolních zvířat s hmotnostmi trombů u zvířat, jimž byla aplikována zkoušená látka.

Nejnižší zjištěné účinné dávky látky VÚFB 17951 jsou 0,5 mg/kg i.v. a 5 mg/kg p.o. a látky VÚFB 17959 0,25 mg/kg i.v. a 1 mg/kg p.o. Jako srovnávací standard byl použit v tom-

to testu cilostazol, u kterého byla nejnižší zjištěná účinná dávka 25 mg/kg p.o.

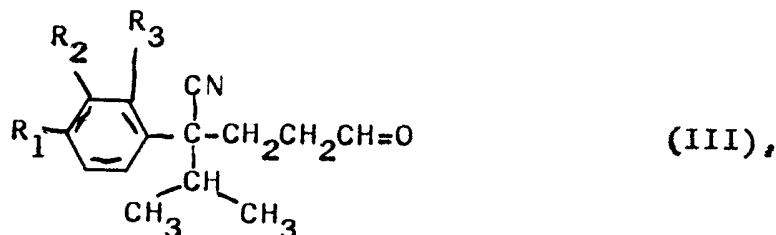
5. Vliv na otevírací tlak močového měchýře

Látky VÚFB 17951 a VÚFB 17959 v dávce 5 mg/kg i.v. i p.o. snižují otevírací tlak močového měchýře potkanů podobně jako prazosin nebo terazosin.

6. Vliv na nitrooční tlak

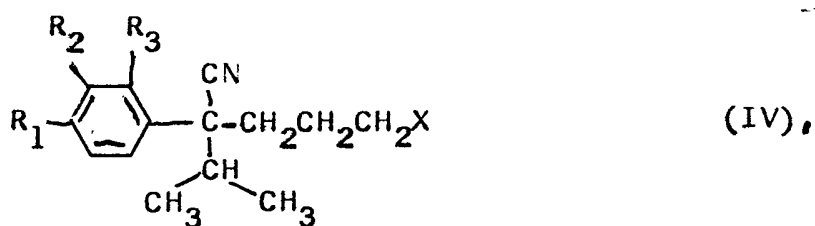
Látky VÚFB 17951 a VÚFB 17959 ve formě svého 0,5% roztoku vkápnutím do spojivkového vaku králíka snižují zřetelně nitrooční tlak.

Látky obecného vzorce I lze podle vynálezu připravit N-alkylací známého 2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu (J. Augstein a spol.: J. Med. Chem. 8, 446 (1965), NDR pat. 55964; Chem. Abstr. 68, 59588 (1968)) a jeho opticky aktivních enantiomerů (J.B. Stenlake se spol.: J. Pharm. Pharmacol. 20, 82 (1968)) působením známých aldehydů obecného vzorce III

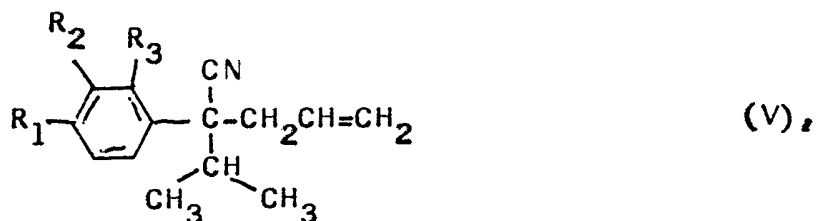


ve kterém R_1 , R_2 a R_3 značí totéž jako ve vzorci I (Ger. Offen. 2631222; Chem. Abstr. 88, 169796 (1978), L. Bláha a spol.: Čs. autorské osvědčení 258534 (1986), K. Mitani se spol.: Chem. Pharm. Bull. 36, 373 (1988)) za podmínek reduktivní alkylace. K redukci při reakci vznikající Schiffovy báze se použije buď natriumborhydrid v metnanolu nebo ethanolu nebo katalytická hydrogenace v nižším alifatickém alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku za použití oxidu platičitého nebo paladia na vhodném nosiči, napří klad aktivním uhlí, při teplotě 20 až 40 °C nebo kyselina mravenčí ve vhodném organickém rozpouštědle, například toluenu, obvykle při teplotě varu reakční směsi do skončení vývinu oxidu uhličitého. Produkt obecného vzorce I se z reakční směsi izoluje ve formě báze a převádí se neutralizací anorganickými nebo organickými kyselinami na adiční soli.

Dalším způsobem přípravy látek obecného vzorce I je N-alkylace 2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu a jeho enantiomerů halogenderiváty obecného vzorce IV

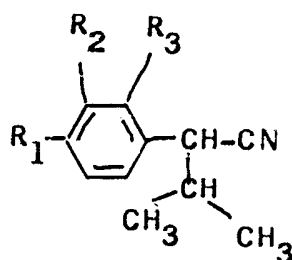


ve kterém R_1 , R_2 a R_3 mají stejný význam jako ve vzorci I a X značí Cl nebo Br, při čemž z hlediska vyšší reaktivity výhodnější bromderiváty lze připravit podle vynálezu radikálovou adicí bromovodíku na alfa-allyl-alfa-isopropylbenzylkyanid obecného vzorce V



ve kterém R_1 , R_2 a R_3 značí totéž jako ve vzorci I. Adice bromovodíku se provádí uváděním bromovodíku do roztoku allylderivátu obecného vzorce V v nepolárním rozpouštědle, například hexanu, cyklohexanu nebo toluenu, za přítomnosti katalytického množství generátoru radikálů, například dibenzoylperoxidu nebo azobisisobutyronitrilu, při teplotě 10 až 60 °C. Vlastní alkylace 2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu a jeho enantiomerů bromderivátem obecného vzorce IV se provádí zahříváním jejich roztoku v toluenu, ethanolu, acetonu, xylenu nebo dimethylformamidu při teplotě 80 až 140 °C po dobu 6 až 24 hodin za přítomnosti alkalických činidel schopných vázat při reakci vznikajících bromovodík, s výhodou alkalických uhličitů nebo hydrogenuhlíků. Bázický produkt obecného vzorce I se z ochlazené reakční směsi izoluje zředěním vodou a případným vytřepáním produktu do vhodného s vodou nemísitelného rozpouštědla, například toluenu, a oddestilováním rozpouštědla. Získaná surová báze obecného vzorce I se převede obvyklými postupy na adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Allylderiváty obecného vzorce V lze připravit podle vynálezu reakcí derivátů benzylkyanidu obecného vzorce VI



(VI),

ve kterém R_1 , R_2 a R_3 značí totéž jako ve vzorci I, s allylchloridem ve vodném roztoku hydroxidu sodného za přítomnosti kvarterní amoniové soli, například tetrabutylamoniumhydrogensulfátu při teplotě 20 až 60 °C.

Podrobnosti způsobu přípravy látek obecného vzorce I a meziproduktů jejich přípravy jsou uvedeny v následujících příkladech provedení vynálezu, které však rozsah vynálezu v žádném směru neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

alfa-Allyl-alfa-isopropyl-2-methylbenzylkyanid

K roztoku 362 g hydroxidu sodného v 362 ml demineralizované vody se přidá 216,6 g alfa-isopropyl-2-methylbenzylkyanidu a 6,4 g tetrabutylamoniumhydrogensulfátu, směs se vyhřeje na 40 °C a během asi 3 hodin se k ní za intenzivního míchání přikape 287 g allylchloridu. Během přikapávání a dalších dvou hodin se teplota reakční směsi udržuje na asi 40 °C. Směs se pak intenzivně míchá 3 hodiny při teplotě 60 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs naředí přidáním 550 ml vody a produkt se vytřepe do 450 ml toluenu. Oddělený toluenový roztok se promyje vodou do neutrální reakce a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Po oddestilování toluenu za sníženého tlaku se olejovitý odparek čistí frakcionovanou destilací. Získá se 249 g (93,4 %) produktu s t. varu 122 až 124 °C při 333 Pa.

Analogickým postupem se připraví:

alfa-allyl-alfa-isopropyl-3,4-dimethoxybenzylkyanid ve výtěžku 96,8 %, t. varu 120 až 122 °C při 7 Pa a

alfa-allyl-alfa-isopropylbenzylkyanid ve výtěžku 80,6 %, t. varu 115 až 117 °C při 330 Pa.

Příklad 2

5-Brom-2-isopropyl-2-(2-methylfenyl)valeronitril

Do roztoku 160 g alfa-allyl-alfa-isopropyl-2-methylbenzylkyanidu a 9 g bezvodého dibenzoylperoxidu v 750 ml bezvodého toluenu se za míchání uvádí bromovodík 1 hodinu takovou rychlostí, aby se stačil v reakční směsi rozpouštět. Teplota reakční směsi se případným vnějším chlazením udržuje na 25 až 30 °C. Reakční směs se nalije do 450 g míchané směsi vody a ledu. Toluenový roztok se oddělí a promyje důkladně vodným roztokem uhličitanu draselného a siřitanu sodného a nakonec vodou do neutrální reakce. Toluenový roztok obsahuje podle stanovení plynovou chromatografií 216,3 g (99 %) produktu a lze ho použít pro alkylační reakce bez dalšího čistění.

Příklad 3

5-Brom-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-isopropylvaleronitril

Do roztoku 50 g alfa-allyl-alfa-isopropyl-3,4-dimethoxybenzylkyanidu a 2,0 g azobisisobutyronitrilu ve 400 ml cyklohexanu (nebo n-hexanu) se za míchání uvádí bromovodík 70 minut, kdy podle plynově chromatografického stanovení reakční směs již prakticky neobsahuje výchozí allylderivát. Během uvádění bromovodíku se teplota směsi samovolně zvýší až na 40 °C. Reakční směs se neutralizuje rozmícháním s 200 ml 30% roztoku uhličitanu draselného. Oddělený cyklohexanový roztok se ještě důkladně protřepe s roztokem uhličitanu draselného a nakonec s vodou. Po vysušení bezvodým síranem sodným a oddestilování cyklohexanu za sníženého tlaku se získá 61,7 g (94 %) produktu, který lze bez dalšího čistění použít k alkylačním reakcím.

Analogickým postupem se připraví

5-brom-2-fenyl-2-isopropylvaleronitril adicí bromovodíku na alfa-allyl-alfa-isopropylbenzylkyanid ve výtěžku 90,2 % ve formě olejovitého odparku.

Příklad 4

5-(1,4-Benzodioxan-2-ylmethylamino)-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-isopropylvaleronitril

Postup A

K roztoku methylátu sodného, získaného rozpuštěním 1,21 g

sodíku v 50 ml methanolu se přidá 10,7 g hydrochloridu 2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu a po důkladném promíchání roztok 24 g 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-isopropyl-5-oxovaleronitrilu v 250 ml methanolu. Směs se zahřívá hodinu k varu a po ochlazení na 5 °C se k ní za míchání přidá 10 g natriumborhydridu. Směs se pak míchá při teplotě místnosti 2 hodiny a po stání v klidu asi 12 hodin se 30 minut zahřívá k varu. Methanol se oddestiluje za sníženého tlaku a odparek se rozmíchá se směsí 500 ml vody a 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Látky nebázické povahy se z roztoku odstraní vytřepáním do etheru. Alkalizací vodného roztoku hydroxidem sodným uvolněná báze produktu se vytřepe do chloroformu. Po vysušení bezvodým síranem sodným se chloroform oddestiluje za sníženého tlaku a získá se 21,0 g (93,53 %) báze produktu, která se obvyklým postupem převede na hydrochlorid s t. tání 158 až 165 °C (aceton - diisopropylether).

Postup B

Směs 19,8 g 5-brom-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-isopropylvaleronitrilu a 9,6 g 2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu v 20 ml toluenu a 6,2 g uhličitanu draselného s několika krystaly jodidu draselného ve 43 ml vody se za míchání zahřívá 24 hodin k varu. K ochlazené reakční směsi se přidá za míchání 150 ml vody a 150 ml etheru. Po oddělení vrstev se vodná vrstva vytřepe etherem. Spojené organické roztoky se promyjí vodou a po vysušení bezvodým síranem sodným se rozpouštědla oddestilují za sníženého tlaku. Získá se 24,5 g surové báze produktu ve formě světležlutého viskózního oleje, která se okyselením svého tetrahydrofuranového roztoku roztokem chlorovodíku v etheru a přidáním diisopropyletheru převede na hydrochlorid (11,2 g, 41,7 %), t. tání 153 až 160 °C. Jeho elementární analýza i ^1H NMR a IČ spektra jsou identické s látkou připravenou podle postupu A.

Analogicky se připraví:

5-/(+)-1,4-benzodioxan-2-ylmethylamino/-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-isopropylvaleronitril reduktivní alkylací (+)-2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-isopropyl-5-oxovaleronitrilem podle postupu A. Jeho hydrochlorid má t. tání 134 až 139 °C (aceton - ether), $[\alpha]_D^{21} = 43,5^\circ$ ($c=0,405$, MeOH),

5-/(-)-1,4-benzodioxan-2-ylmethylamino/-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-isopropylvaleronitril reduktivní alkylací (-)-2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu podle postupu A, t. tání jeho hydrochloridu je 129 až 138 °C (aceton - ether), $[\alpha]_D^{21} = -43,98^\circ$ (c = 0,405, methanol),

5-(1,4-benzodioxan-2-ylmethylamino)-2-isopropyl-2-(2-methylfenyl)valeronitril reduktivní alkylací 2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu 2-isopropyl-2-(2-methylfenyl)-5-oxovaleronitrilem podle postupu A ve výtěžku 59 %. T. tání hydrochloridu po krystalizaci ze směsi acetonu a etheru je 120 až 127 °C. Hydrochlorid po překrystalování ze směsi methanolu a diisopropyletheru tvoří solvát s jednou molekulou methanolu a má t. tání 69 až 78 °C. T. tání hydrogenmaleátu je 104 až 110 °C (isopropylakohol - ether). Podle postupu B byla tato látka připravena alkylací 2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu 5-brom-2-isopropyl-2-(2-methylfenyl)valeronitrilem ve výtěžku 41 %.

5-/(+)-1,4-Benzodioxan-2-ylmethylamino/-2-isopropyl-2-(2-methylfenyl)valeronitril byl připraven reduktivní alkylací (+)-2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu podle postupu A ve výtěžku 68 %. T. tání solvátu hydrochloridu s jednou molekulou methanolu je 62 až 69 °C (methanol - ether), $[\alpha]_D^{20} = 44,37^\circ$ (c = 0,746, methanol).

5-/(-)-1,4-Benzodioxan-2-ylmethylamino/-2-isopropyl-2-(2-methylfenyl)valeronitril byl připraven reduktivní alkylací (-)-2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu podle postupu A ve výtěžku 89 %. T. tání solvátu jeho hydrochloridu s jednou molekulou methanolu je 54 až 70 °C (methanol - ether), $[\alpha]_D^{21} = -45,47^\circ$ (c=0,746, methanol).

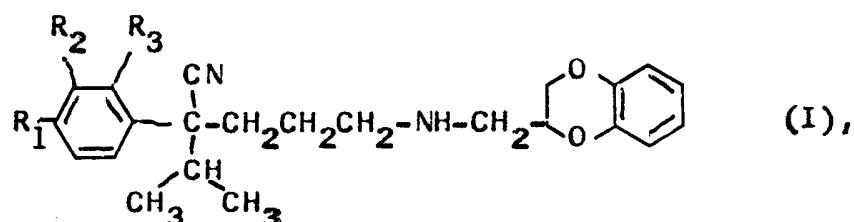
5-(1,4-Benzodioxan-2-ylmethylamino)-2-fenyl-2-isopropylvaleronitril reduktivní alkylací 2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu 2-fenyl-2-isopropyl-5-oxovaleronitrilem podle postupu A ve výtěžku 80 %. T. tání jeho hydrochloridu je 115 až 123 °C (aceton - ether).

Průmyslová využitelnost

N-Arylalkylderiváty 2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu a jeho enantiomerů obecného vzorce I a jejich adiční soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými a organickými kyselinami, vyrobené podle vynálezu, jsou použitelné pro výrobu farmaceutických přípravků pro léčení a prevenci kardiovaskulárních chorob a případně pro léčení dysurie a glaukomu.

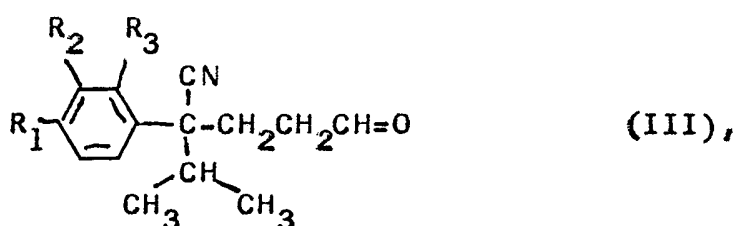
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Arylalkylderiváty 2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu a jeho (+)- a (-)-enantiomerů obecného vzorce I

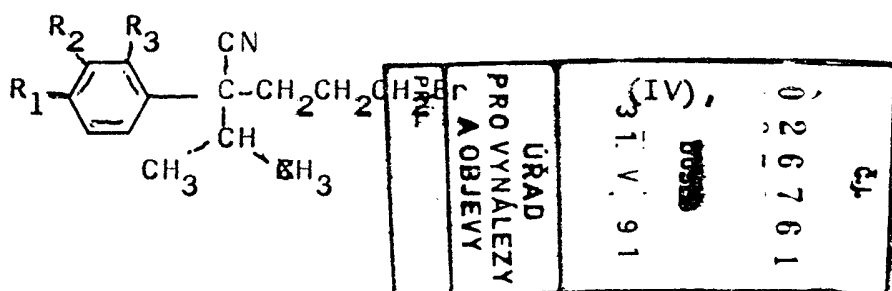


ve kterém $R_1 = R_2 = R_3 = H$ nebo $R_1 = R_2 = OCH_3$ a $R_3 = H$ nebo $R_1 = R_2 = H$ a $R_3 = CH_3$, a jejich adiční soli s farmaceuticky vhodnými anorganickými a organickými kyselinami.

2. Způsob přípravy arylalkylderivátů 2-aminomethyl-1,4-benzodioxanu a jeho (+)- a (-)-enantiomerů obecného vzorce I podle bodu 1 vyznačující se tím, že se 2-aminomethyl-1,4-benzodioxan a jeho (+)- a (-)-enantiomery N-alkylují buď aldehydem obecného vzorce III

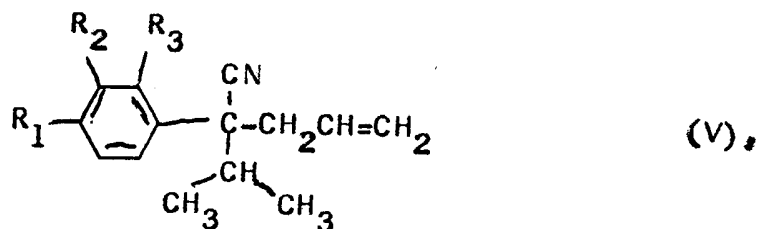


ve kterém R_1, R_2 a R_3 mají stejný význam jako ve vzorci I, za podmínek reduktivní alkylace, přičemž k redukci při reakci vznikající Schiffovy báze se použije buď natriumborhydrid v methanolu nebo ethanolu nebo katalytická hydrogenace v nižším alifatickém alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku za použití oxidu platičitého nebo paladia na vhodném nosiči, například aktivním uhlí, při teplotě 20 až 40 °C nebo kyselina mravenčí ve vhodném organickém rozpouštědle, například v toluenu, při teplotě varu reakční směsi do skončení vývinu oxidu uhličitého, nebo arylalkylbromidem obecného vzorce IV



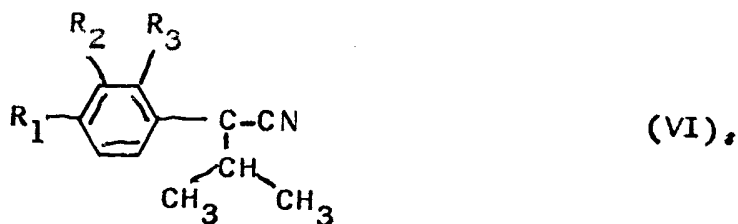
ve kterém R_1 , R_2 a R_3 značí totéž jako ve vzorci I, v nižším alifatickém alkoholu se 2 až 4 atomy uhlíku, acetonu, toluenu, xyleny nebo dimethylformamidu za přítomnosti alkalického činidla schopného vázat při alkylationi vznikající bromovodík, například alkalického uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu, při teplotě místnosti až teplotě varu reakční směsi po dobu 10 až 24 hodin, a izolovaná báze obecného vzorce I se převede neutralizací farmaceuticky vhodnou anorganickou nebo organickou kyselinou na adiční sůl.

3. Způsob přípravy arylalkylbromidů obecného vzorce IV podle bodu 2 vyznačující se tím, že se aduje bromovodík na allylderivát obecného vzorce V



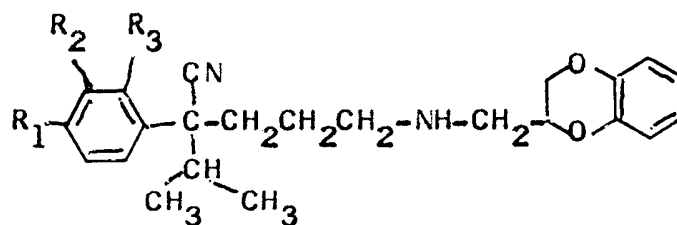
ve kterém R_1 , R_2 a R_3 značí totéž jako ve vzorci I, v nepolárním organickém rozpouštědle, například v hexanu, cyklohexanu nebo toluenu, za přítomnosti katalytického množství generátoru radikálů, například dibenzoylperoxidu nebo azobisisobutyronitrilu, při teplotě 10 až 60 °C.

4. Způsob přípravy allylderivátů obecného vzorce V podle bodu 3 vyznačující se tím, že se derivát benzykyanidu obecného vzorce VI



ve kterém R_1 , R_2 a R_3 značí totéž jako ve vzorci I, alkyluje allylchloridem ve vodném roztoku hydroxidu sodného za přítomnosti kvarterní amoniové soli, například tetrabutylamoniumhydrogensulfátu, při teplotě 20 až 60 °C.

Vzorec pro anotaci (I)



(I)

