



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (II) UTLEGNINGSSKRIFT № 147877

(51) Int. Cl.³ C 07 D 267/10

(21) Patentsøknad nr. 794316

(22) Inngitt 28.12.79

(24) Løpedag 28.12.79

(41) Alment tilgjengelig fra 15.07.80

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 21.03.83

(30) Prioritet begjært 13.01.79, Forbundsrepublikken Tyskland, nr.
P 29 01 180

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 1,4-oksazepin-derivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver BASF AKTIENGESELLSCHAFT,
Carl-Bosch-Strasse 38,
D-6700 Ludwigshafen/Rhein,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Oppfinner HANS JOERG TREIBER, Bruehl,
DIETER-LENKE, Ludwigshafen,
WOLFGANG WORSTMANN, Gruenstadt,
Forbundsrepublikken Tyskland.

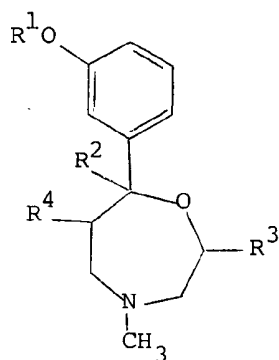
(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen

Det er kjent at bestemte nitrogenholdige 7- og 8-leddete heterocykliske forbindelser har smertestillende virkning. Fra gruppen azepiner er således meptazinol (3-(3-etyl-heksahydro-1-metyl-1H-azepin-3-yl)-fenol, DE-OS 19 41 534) kjent, og fra gruppen benzoksazociner er nefopam (5-metyl-1-fenyl-3,4,5,6-tetrahydro-1H-benz[f]-2,5-oksazocin, DE-PS 16 20 198) kjent som smertestillende midler.

Det er nu funnet frem til nye oksazepinderivater som har en sterkere smertestillende virkning.

Denne oppfinnelse angår fremstilling av heksahydro-1,4-oksazepiner med den generelle formel I



I

hvor

R^1 betyr et hydrogenatom eller en alkyl- eller acylgruppe med hver 1 til 4 karbonatomer,

R^2 betyr en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, og

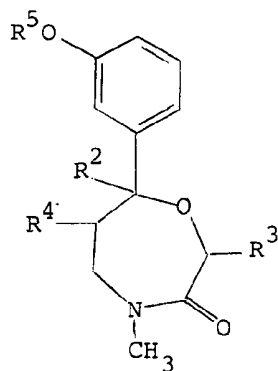
R^3 og R^4 , som er like eller forskjellige, betyr hydrogenatomer eller metylgrupper,

og salter derav med fysiologisk forlikelige syrer.

I henhold til oppfinnelsen fremstilles heksahydro-1,4-oksazepinene med den generelle formel I ved at en forbindelse med den generelle formel II

147877

2



II

hvor R^5 betyr en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, og R^2 , R^3 og R^4 har de ovenfor angitte betydninger, reduseres, med sterke reduksjonsmidler ved forhøyet temperatur, og derefter utskiftes eventuelt alkylgruppen R^5 med et hydrogenatom, og eventuelt isoleres den dannede hydroksygruppe, og de således erholdte forbindelser overføres eventuelt til sine salter med fysiologisk forlikelige syrer.

Heksahydro-1,4-oksazepinene med den generelle formel I kan på vanlig måte innarbeides i legemidler.

Forbindelsene med formel I inneholder 1 til 3 asymmetriske karbonatomer, slik at forbindelsene kan fremstilles i form av racemater eller stereoisomerer. Stereoisomerene kan fremstilles i ren tilstand både ved asymmetrisk syntese og ved separering av racematene.

For reduksjon av forbindelsene med formel II må man anvende sterke reduksjonsmidler så som diboran eller fortrinnsvis litiumaluminiumhydrid, idet særlig tetrahydrofuran, dioksan eller eter er egnet som oppløsningsmiddel. Reduksjonen foretas ved forhøyet temperatur, fortrinnsvis ved oppløsningsmidlets koketemperatur.

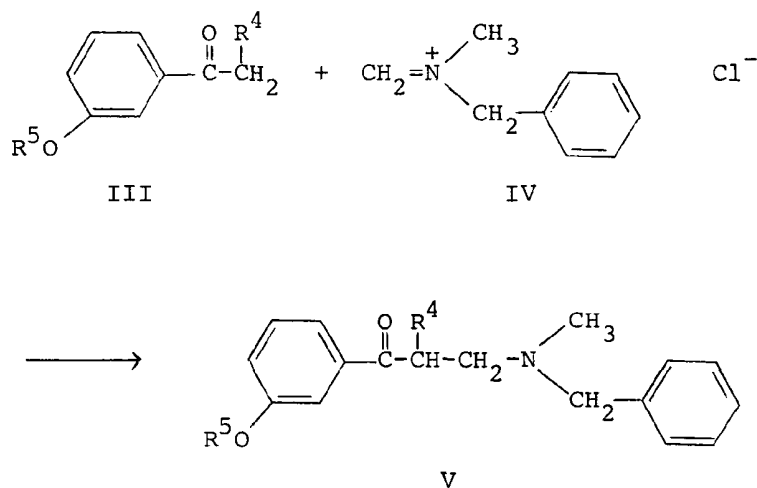
Utsiftningen av en alkoksygruppe på fenylingen med en hydroksygruppe kan f.eks. foretas med basiske, eterspaltende forbindelser så som natriummetylmerkaptid i et dipolart, aprotisk oppløsningsmiddel så som heksametylfosforsyretriamid, dimetylsulfoksyd eller dimetylformamid ved 50 til 200°C, fortrinnsvis ved 100 til 150°C.

For acylering av de frie hydroksygrupper kan praktisk talt alle kjente fremgangsmåter anvendes. Den enkleste fremgangsmåte er omsetning med syreanhydridene eller -halogenidene ved for-

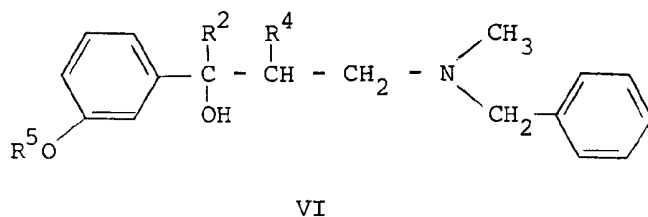
høyet temperatur.

Utgangsstoffene med den generelle formel II som anvendes for fremstilling av de nye forbindelser, er tidligere ikke beskrevet. De kan fremstilles som følger:

Ved omsetning av ketonene med formel III med N-benzyl-N-metyl-metylenimoniumklorid IV får man såkalte Mannich-forbindelser V (se Angew. Chem. 88, 261 (1976)):



Forbindelsene V reagerer med alkylgrignard-forbindelser til forbindelsene VI (se J. Amer. Chem. Soc. 71, 2050 (1948))

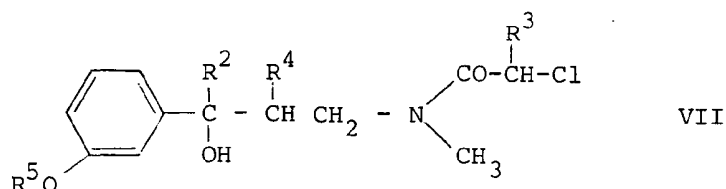


fra hvilke benzylresten fjernes ved hydrogenering.

Fra de debenzylerte forbindelser får man ved omsetning med kloracetylklorid eller α -klorpropionylklorid i nærvær av fortynnet natronlut eller trietylamin, forbindelsene

147877

4



fra hvilke forbindelsene med formel II kan fremstilles ved oppvarmning med en base så som kalium-tert-butanolat i dimetylsulfoksyd (se DE-OS 19 44 468).

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen utmerker seg ved en utpreget smertestillende virkning. De egner seg således til behandling av smertetilstander av forskjellige årsaker.

Som modell for undersøkelse av den smertestillende virkning tjente den såkalte brennstråleprøve ifølge d'Amour og Smith (J. Pharmacol. 72, 74-79, 1941). Ved dette forsøk administreres prøveforbindelsene (vandige oppløsninger; injeksjonsvolum 10 ml/kg) til grupper på 10 hunnmus (stamme: NMRI) med en vekt på 19 til 23 g, intraperitonealt eller oralt.

Smertereaksjonene utløses ved termisk irritasjon (fokusert varmebestråling av halen med en halogenlampe i maksimum 30 sekunder) før og 30 minutter etter administrering av prøveforbindelsen. Tiden til halen trekkes reflektorisk vekk fra bestrålingssonen, betegnes som reaksjonstiden. Den er hos 670 ubehandlede dyr $6,5 \pm 0,29$ sek. Forbindelser med smertestillende virkning forlenger reaksjonstiden avhengig av dosen. Mellom logaritmene for dosene (mg/kg) og den relative forlengelse av reaksjonstiden (Δ %) består en lineær avhengighet, og på grunnlag av denne kan man ved hjelp av regresjonsanalyse beregne ED 100% som den dose som fordobler reaksjonstiden. Ved en bestrålingsvarighet på maksimum 30 sekunder er den størst mulige forlengelse av reaksjonstiden ca. 360%.

Den smertestillende virkning av forbindelsene med formel I ved brennstråleprøven er særlig markert ved den klinisk betydelige orale administrering (tabell 1). Virkningen overgår her virkningen av nefopam med 2 til 28 ganger. Kvotienten av den aktive dose (ED 100%) ved intraperitoneal og oral administrering (0,41 til 0,83), som tjener som et mål for den enterale virkning, er meget høy. Den viser at de oralt

aktive doser av de nye forbindelser bare er litt høyere enn de intraperitonealt aktive. Den enterale virkning er 2,4 til 4,9 ganger høyere enn for nefopam.

Ved brennstråleprøven kan man med ugiftige doser av nefopam uavhengig av administreringsformen, bare få en delvis smertestillende virkning (192% forlengelse av reaksjonstiden ved i.p.-administrering, 93% ved oral administrering). Ved høyere dosering virker nefopam giftig (høy dødelighet). Med forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan derimot reaksjonstiden forlenges til vesentlig høyere maksimalverdier (med 276 til 435% ved i.p. administrering resp. med 223 til 419% ved oral administrering) uten at giftvirkninger opptrer.

Tabell 1: Smertestillende virkning. Brennstråle-prøve. Mus

Forbindelse ifølge eks. nr.	Administrering i.p.			Administrering per os				Q ³⁾	
	ED 100 % ¹⁾	Relativ virkning	Maksimal ²⁾ virkning	ED 100 %	Relativ virkning	Maksimal virkning			
			mg/kg			%	mg/kg		%
2	12,7	0,64	46,4	332	22,4	2,07	100	333	0,57
1	1,71	4,73	10,0	276	2,07	22,42	10,0	387	0,83
6	6,83	1,18	46,4	326	8,71	5,33	46,4	419	0,78
7	0,675	11,97	4,64	382	1,66	27,95	4,64	300	0,41
3	6,58	1,23	21,5	351	15,3	3,03	46,4	223	0,43
4	4,43	1,82	21,5	319	6,27	7,40	100	397	0,71
5	5,66	1,43	46,4	435	7,01	6,62	21,5	318	0,81
9 (+)	2,08	3,89	10,0	339	2,76	16,81	10,0	310	0,75
nefopam	8,08	≅1,00	21,5 ⁴⁾	192	ca.46,4	≅1,00	46,4 ⁵⁾	93	0,17

1) Dose (mg/kg) som forlenger reaksjonstiden med 100%

2) Størst mulig forlengelse av reaksjonstiden ved en doseavstand på $\sqrt[3]{10}$

3) Q = enteral aktivitet = ED 100% i.p./ED 100% per os

4) Ved 46,4 mg/kg giftig (6 av 10 dyr døde)

5) Ved 100 mg/kg giftig (6 av 10 dyr døde)

De nye forbindelser kan administreres på vanlig måte oralt eller parenteralt (subkutan, intravenøst, intramuskulært, intraperitonealt).

Doseringen er avhengig av alderen, tilstanden og vekten hos pasienten og av administreringsformen. Normalt utgjør den daglige dose av aktivt stoff mellom ca. 0,01 og 1,0 mg/kg pr. pasient både ved intravenøs, subkutan eller intramuskulær, og også ved oral anvendelse. Administreringen av denne dose skjer 1 til 3 ganger daglig. I alvorlige tilfeller kan administrering også skje oftere.

De nye forbindelser kan anvendes i de vanlig anvendte galeniske administreringsformer i fast eller flytende form, f.eks. som tabletter, kapsler, pulvere, granulater, dragéer, oppløsninger eller stikkpiller. Disse fremstilles på vanlig måte. De aktive stoffer kan blandes med de vanlig anvendte galeniske hjelpemidler så som tablettbindemidler, fyllstoffer, konserveringsmidler, tablettsprenghjelpemidler, viskositetsregulerende midler, myknere, fuktemidler, dispergeringsmidler, emulgatorer, oppløsningsmidler, retarderingsmidler og/eller antioksydasjonsmidler (se L.G. Goodman, A. Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics).

De nye forbindelser kan også administreres i form av sine salter med fysiologisk forlikelige syrer. Slike syrer er f.eks. saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, vinsyre, sitronsyre, fumarsyre, eddiksyre, maursyre, ravsyre, maleinsyre, melkesyre og amidosulfonsyre.

Fremstilling av utgangsstoffene:

a) β -(N-benzyl-N-metyl)-amino-3-metoksypropiofenon-hydroklorid

60 g 3-metoksyacetofenon (0,4 mol) oppvarmes sammen med 70 g N-benzyl-N-metyl-metylenimoniumklorid (0,4 mol) (fremstilt fra bis-(benzylmetylamino)metan og acetylklorid) i 500 ml tørr acetonitril under omrøring i 60 minutter til 75°C og 15 minutter til 80°C. Man avkjøler, setter oppløsningen til 2 liter eter, avsuger og får 88 g (69% av det teoretiske) produkt med smeltepunkt 134-138°C, som omkrystalliseres fra isopropanol eller kan anvendes i rå tilstand for den påfølgende omsetning. Sm.p. fra isopropanol 140-142°C.

147877

8

Likeledes fremstilles:

β -(N-benzyl-N-metyl)-amino- α -metyl-3-metoksypropiofenon-hydroklorid fra 3-metoksypropiofenon.

Sm.p. 125°C.

b) 1-(N-benzyl-N-metyl)amino-3-hydroksy-3-(3-metoksyfenyl)-pentan

I en Grignardoppløsning som man har tilberedt av 218 g (2,0 mol) etylbromid, 48 g (2,0 mol) magnesium og 1,5 liter tørr eter, innfører man under omrøring og isbadavkjøling 170 g (0,53 mol) β -(N-benzyl-N-metyl)-amino-3-metoksypropiofenon-hydroklorid (fremstilt ifølge a)), oppvarmer i 2-3 timer til kokning under tilbakeløpskjøling, lar blandingen omrøres videre ved romtemperatur natten over og spalter produktet med ammoniumkloridoppløsning. Eterfasen fraskilles, tørres med natriumsulfat, eteren avdestilleres, og residuet fraksjoneres i vakuum. Utbytte 134 g (81% av det teoretiske).

Kp_{0,01 mbar} 180-190°C.

Likeledes fremstilles:

1-(N-benzyl-N-metyl)-amino-3-hydroksy-3-(3-metoksyfenyl)butan,

k.p._{0,01 mbar} 175-180°C,

1-(N-benzyl-N-metyl)-amino-3-hydroksy-3-(3-metoksyfenyl)heksan,

k.p._{0,01 mbar} 185-195°C,

1-(N-benzyl-N-metyl)-amino-2-metyl-3-hydroksy-3-(3-metoksyfenyl)-pentan, k.p._{0,01 mbar} 180-185°C.

c) 1-metyl-amino-3-hydroksy-3-(3-metoksyfenyl)-pentan

78,6 g (0,25 mol) 1-(N-benzyl-N-metyl)-amino-3-hydroksy-3-(3-metoksyfenyl)-pentan (fremstilt ifølge b)) oppløses i 400 ml metanol og hydrogeneres med 8 g 10%ig palladiumkullkatalysator ved normaltrykk og romtemperatur. Etter avsluttet hydrogenopptagelse avsuger man katalysatoren, inndamper oppløsningen og får produktet som en krystalliserende olje. Utbytte: 53 g (94% av det teoretiske).

Sm.p. 52-54°C fra heksan.

Likeledes fremstilles:

1-metyl-amino-3-hydroksy-3-(3-metoksyfenyl)-butan
(viderebearbeides rå),

1-metyl-amino-3-hydroksy-3-(3-metoksyfenyl)-heksan
Sm.p. 70-72°C fra heksan,

1-metylamino-2-metyl-3-hydroksy-3-(3-metoksyfenyl)-pentan
(viderebearbeides rå).

d) 1-(N-kloracetyl)-metylamino-3-hydroksy-3-(3-metoksyfenyl)-pentan

Til en oppløsning av 35 g (0,16 mol) 1-(metylamino-3-hydroksy-3-(3-metoksyfenyl)-pentan (fremstilt ifølge c)) i 250 ml eter setter man 100 ml 2N natronlut og tilsetter derefter dråpevis i løpet av 30 minutter under omrøring 18 g (0,16 mol) kloracetylklorid. Man oppvarmer derefter i 90 minutter, fra-skiller eterskiktet, tørrer med natriumsulfat og avdestillerer oppløsningsmidlet. Residuet viderebearbeides i rå tilstand.

Likeledes fremstilles:

1-(N-kloracetyl)-metylamino-3-hydroksy-3-(3-metoksyfenyl)-butan,

1-(N-kloracetyl)-metylamino-3-hydroksy-3-(3-metoksyfenyl)-heksan,

1-(N-kloracetyl)-metylamino-2-metyl-3-hydroksy-3-(3-metoksyfenyl)-pentan.

Under anvendelse av α -klorpropionylklorid får man

1-(N- α -klorpropionyl)-metylamino-3-hydroksy-3-(3-metoksyfenyl)-pentan.

e) 7-etyl-7-(3-metoksyfenyl)-4-metyl-heksahydro-1,4-oksazepin-3-on

41,4 g (0,14 mol) 1-(N-kloracetyl)-metylamino-3-hydroksy-3-(3-metoksyfenyl)-pentan, fremstilt ifølge d), oppløses i 200 ml dimetylsulfoksyd og tilsettes porsjonsvis under omrøring og lett avkjøling ved 20°C 33,6 g kalium-tert-butanolat. Man oppvarmer derefter i 30-120 minutter til 50°C og omrører blandingen videre ved romtemperatur natten over. For opparbeidelse avdestilleres enten oppløsningsmidlet ved lavest mulig temperatur i vakuum, eller reaksjonsblandingen fortynnes med 1,5 liter vann og ekstraheres med 3 x 250 ml metylenklorid. Ved tørring over natriumsulfat fjernes oppløsningsmidlet, og man får råproduktet som viderebearbeides direkte.

Likeledes fremstilles:

4,7-dimetyl-7-(3-metoksyfenyl)-heksahydro-1,4-oksazepin-3-on;
blir krystallinsk, sm.p. 88-94°C,

147877

10

7-(3-metoksyfenyl)-4-metyl-7-propyl-heksahydro-1,4-oksazepin-3-on,

4,6-dimetyl-7-etyl-7-(3-metoksyfenyl)-heksahydro-1,4-oksazepin-3-on,

2,4-dimetyl-7-etyl-7-(3-metoksyfenyl)-heksahydro-1,4-oksazepin-3-on.

Fremstilling av sluttproduktene

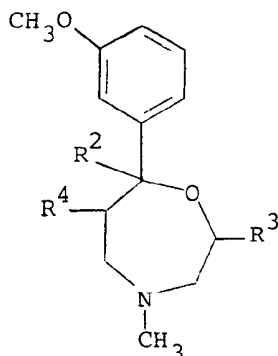
Eksempel 1

7-etyl-7-(3-metoksyfenyl)-4-metyl-heksahydro-1,4-oksazepin

36 g (0,14 mol) rått 7-etyl-7-(3-metoksyfenyl)-4-metyl-heksahydro-1,4-oksazepin-3-on (kfr. e)) oppløses i 100 ml absolutt tetrahydrofuran og settes dråpevis til en suspensjon av 15 g litiumaluminiumhydrid i 500 ml absolutt tetrahydrofuran. Man oppvarmer derefter i 6 timer til koketemperatur, avkjøler og spalter på vanlig måte med vann, og efter avsugning av den uorganiske rest, tørring og avdestillering av oppløsningsmidlet, får man råbasen som overføres til sitt hydroklorid med isopropanolisk saltsyre.

Utbytte av hydroklorid 15 g (38% av det teoretiske), sm.p. 181-183°C.

Likeledes fremstilles de forbindelser som er angitt i den nedenstående tabell:



Eksempel nr.	R ²	R ³	R ⁴	Hydroklorid Sm.p. °C	Utbytte %
2	CH ₃	H	H	207-208	32
3	C ₃ H ₇	H	H	199-201	33
4	C ₂ H ₅	CH ₃	H	185-187	28
5	C ₂ H ₅	H	CH ₃	202-203	47

Eksempel 6

4,7-dimetyl-7-(3-hydroksyfenyl)-heksahydro-1,4-oksazepin

Fra 2,3 g (0,1 mol) natrium, 100 ml absolutt etanol og 6,2 g (0,1 mol) etylmerkaptan fremstiller man en etanolisk oppløsning av natriummetylmerkaptid, avdestillerer alkoholen i vakuum, tilsetter 50 ml tørr dimetylformamid og 5,1 g (0,02 mol) 4,7-dimetyl-7-(3-metoksyfenyl)-heksahydro-1,4-oksazepin (base) (erholdt ifølge eksempel 1) og oppvarmer i 3 timer til 140°C. Derefter fortynner man med 500 ml vann, nøytraliserer med eddiksyre og ekstraherer oppløsningen flere ganger med metylenklorid. Efter fjernelse av oppløsningsmidlet opptar man produktet i 100 ml eter og utfeller produktet som hydroklorid ved innføring av hydrogenkloridgass. Produktet omkrystalliseres fra etanol.

Utbytte: 2,7 g (53% av det teoretiske).

Sm.p. 248°C.

Likeledes fremstilles:

Eksempel 7

7-etyl-7-(3-hydroksyfenyl)-4-metyl-heksahydro-1,4-oksazepin,
sm.p. 204-206°C.

Eksempel 8

7-(3-acetoksyfenyl)-7-etyl-4-metyl-heksahydro-1,4-oksazepin

2,7 g (0,01 mol) av 7-etyl-7-(3-hydroksyfenyl)-4-metyl-heksahydro-1,4-oksazepin-hydroklorid fremstilt ifølge eksempel 2, oppvarmes med 25 ml eddiksyreanhydrid i 3 timer til kokning. Man avdestillerer derefter overskudd av eddiksyreanhydrid i vakuum og omkrystalliserer residuet fra isopropanol-eter.

147877

12

Utbytte 2,4 g av hydrokloridet (75% av det teoretiske).
Sm.p. 210°C.

Eksempel 9

(+)- resp. (-)-7-etyl-7-(3-metoksyfenyl)-4-metyl-heksahydro-
1,4-oksazepin (racematspaltning)

Fra en oppløsning av 12 g (0,05 mol) racemisk 7-etyl-7-(3-metoksyfenyl)-4-metyl-heksahydro-1,4-oksazepin (se eksempel 1) og 17 g (0,05 mol) L(-)-O,O-dibenzoyl-vinsyremonohydrat i 50 ml isopropanol og 10 ml diisopropyleter utkrystalliserer man etter en tid saltet av den høyredreie base. Etter 3 til 4 gangers omkrystallisering fra den 5-dobbelte mengde isopropanol får man 6 g (ca. 40% av det teoretiske) produkt med konstant dreiningsevne.

Spesifikk dreiningsevne: $[\alpha]_{589}^{20} = -45^{\circ}$.
(c = 10 ml/ml i etanol).

Fra saltet får man på kjent måte basen som overføres til sitt hydroklorid.

Hvis man for racematspaltningen anvender D-(+)-O,O-di-benzoylvinsyre får man analogt dibenzoyltartratet av den venstredreie base.

Spesifikke dreiningsevner:

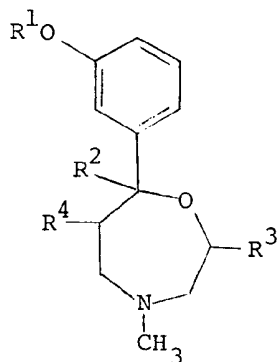
Baser: $[\alpha]_{589}^{20} = \pm 35^{\circ}$ (c = 28 mg/ml etanol)

Hydro-
klorider $[\alpha]_{589}^{20} = \pm 44^{\circ}$ (c = 10 mg/ml etanol).

Sm.p.: 202-203°C.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive heksahydro-1,4-oksazepiner med den generelle formel I



I

hvor

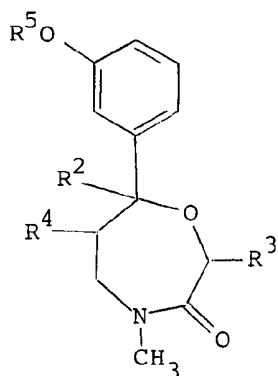
R^1 betyr et hydrogenatom eller en alkyl- eller acylgruppe med hver 1 til 4 karbonatomer,

R^2 betyr en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, og

R^3 og R^4 , som er like eller forskjellige, betyr hydrogenatomer eller metylgrupper,

og salter derav med fysiologisk forlikelige syrer,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n f o r b i n d e l s e m e d d e n g e n e r e l l e f o r m e l I I



II

hvor

R^5 betyr en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, og

R^2 , R^3 og R^4 har de ovenfor angitte betydninger, reduseres

147877

14

med sterke reduksjonsmidler ved forhøyet temperatur,
og derefter utskiftes eventuelt alkylgruppen R^5 med et
hydrogenatom, og eventuelt acyleres den dannede hydroksy-
gruppe, og de således erholdte forbindelser overføres eventuelt
til sine salter med fysiologisk forlikelige syrer.