NORGE
(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 158016

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 233/22

(21) Patentsøknad nr. 824148
(22) Inngivelsesdag 09.12.82
(24) Løpedag 09.12.82
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 13.06.83
(44) Utlegningsdag 21.03.88

(71)(73) Søker/Patenthaver A. NATTERMANN & CIE. G.M.B.H.,
Nattermannallee 1,
D-5000 Köln 30,
BRD.

(72) Oppfinner JÜRGEN BIEDERMANN,
Pulheim-Stommeln,
GERRIT PROP, Pulheim,
ILLE-STEPHANIE DOPPELFELD,
Bergheim-Glessen,
BRD.

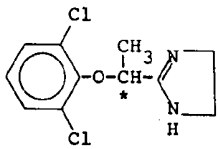
(74) Fullmektig Siv.ing. Jan E. Helgerud,
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 10.12.81, DE, nr. P 31 49 009.

(54) Oppfinnelsens benevnelse FREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV (-)-2-[1-(2,6-DIKLOR-FENOKSY)-ETYL]-1,3-DIAZACYKLOPENT-2-EN.

(57) Sammendrag

(-)-2-[1-(2,6-diklorfenoksy)-etyl]-1,3-diazacyklopent-2-en med formelen



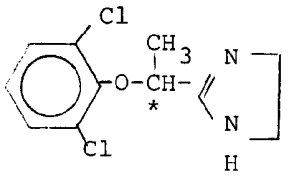
I

* = asymmetrisentrum

og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter. Forbindelsenes fremstilling beskrives. Forbindelsene angis å kunne anvendes ved behandling av kretsløpsykdommer, spesielt for regulering av høyt blodtrykk.

(56) Anførte publikasjoner BRD (DE) off.skrift nr. 1695555,
USA (US) patent nr. 3966757.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av (-)-2-[1-(2,6-diklorfenoksy)-etyl]-1,3-diazacyklopent-2-en med formel I



I

* = assymetrisentrum

og denne fremgangsmåte karakteriseres ved at en (-)-2-hydroksypropionsyre C_{1-4}alkylester omsettes med et overskudd av tionylklorid i nærvær av katalytiske mengder dimetylformamid, den resulterende (+)-2-klor-propionsyre-C_{1-4}-alkylester omsettes med minst ekvimolare mengder 2,6-diklorfenol i et organisk oppløsningsmiddel i nærvær av en base ved en temperatur innen området 60 - 150, den resulterende (-)-2-(2,6-diklorfenoksy)propionsyre-C_{1-4}-alkylester på kjent måte omsettes med et stort overskudd av etylendiamin ved romtemperatur, (-)-2-(2,6-diklorfenoksy)-propionsyre N-(2-aminoetyl)-amid på kjent måte dehydratiseres med et titantetraklorid/-tetrahydrofurankompleks i et inert oppløsningsmiddel i nærvær av 4-dimetylamino pyridin ved en temperatur innen området 0-30°C.

Fremstillingsmåter for racematet (±)-2-[1-(2,6-diklorfenoksy)-etyl]-1,3-diazacyklopent-2-en, hvilket er kjent som antihypertonikum, finnes i DE-OS 16.95.555 og DE-OS 19.35.479 samt i DE-PS 17.95.843.

Selv om det var kjent at 2-[1-(2,6-diklorfenoksy)-etyl]-1,3-diazacyklopent-2-en på grunn av det asymmetrisk substituerte karbonatom kan foreligge i to optisk aktive enantiomere former, er en separering henholdsvis fremstilling av optisk

aktive venstre- henholdsvis høyredreiende enantiomerer ennå ikke gjennomført.

Separering av den venstredreiende enantiomer for oppklaring av sammenhengen mellom optisk aktivitet og biologisk virksomhet er lykkes ved hjelp av den venstredreiende dibenzoylvinsyre.

De farmakologiske undersøkelser ga meget overraskende at kun den venstredreiende enantiomer viste en sterkt utpreget og langvarig blodtrykksenkende virkning mens den høyredreiende enantiomer i denne modell praktisk talt ikke viste noen virkning.

Også i tilknyttede sammenligninger av den farmakologiske virksomhet for den venstredreiende enantiomer med racematet viste det seg at den halve mengde av den venstredreiende enantiomer var nok til å oppnå en blodtrykkssenkning av bestemt virkningsdybde og virkningsvarighet.

Syntesen av den optisk aktive forbindelse karakteriseres ved at man går ut fra optisk aktive utgangsstoffer. Således blir f. eks. en (-)-2-hydroksypropionsyre-C_{1-4}-alkylester omsatt med overskytende tionylklorid i nærvær av katalytiske mengder av dimetylformamid under konfigurasjonsomdreining til (+)-2-klorpropionsyre-C_{1-4}-alkylester. Den derpå følgende foretring med 2,6-diklorfenol skjedde under fornyet konfigurasjonsomdreining i egnede organiske oppløsningsmidler, f. eks. acetonitril, butanon, dimetylformamid i nærvær av hjelpebaser slik som f. eks. natriumhydrid, alkalimetylat, alkalietylat eller 1,4-diazabicyklo-(2,2,2)-oktan i temperaturområdet fra 60 til 150°C og fortrinnsvis ved 80°C til C_{1-4}-alkylesteren av (-)-2-(2,6-diklorfenoksy)-propionsyre, som ved siden av sine funksjonelle syrederivater anvendes som utgangsstoff for syntese av 1,3-diazacyklopenten-derivater. Derved kan omsetningen gjennomføres med etylendiamin selv eller med et reaktivt N-derivat av etylendiamin eller med ammoniakk

henholdsvis med ammoniakkavgivende midler og med forbindelser som kan overføres til etylendiamin ved behandling med ammoniakk.

Som funksjonelle syrederivater kan anvendes C_{1-4}-alkylestere, syrehalogenider, amider, tiamider, amidiner, imidsyreestere eller nitrilet av 2-(2,6-diklorfenoksy)-propionsyre.

I foreliggende tilfelle omsettes (-)-2-(2,6-diklorfenoksy)-propionsyreetylestere med stort overskudd av 1,2-diaminetan ved romtemperatur til (-)-2-(2,6-diklorfenoksy)-propionsyre-N-(2-aminoetyl)-amid som igjen dehydratiseres og cykliseres med et titantetraklorid/tetrahydrofurankompleks i kloroform i nærvær av 4-dimetylaminopyridin ved 0 - 30°C til (-)-2-[1-(2,6-diklorfenoksy)-etyl]-1,3-diazacyklopent-2-en.

Den etterfølgende overføring av den venstredreiende base til et fysiologisk akseptabelt syreaddisjonssalt skjer med en egnet anorganisk eller organisk syre i en lavere alkohol. Således oppnår man fra (-)-basen f. eks. med propanol-2/hydrogenklorid forbindelsen (-)-2-[1-(2,6-diklorfenoksy)-etyl]-1,3-diazacyklopenten-2-hydroklorid.

Fra den frie base av forbindelsen kan man fremstille farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter ved behandling med egnede syrer i henhold til vanlige metoder. For en slik omdanning kommer i betraktning uorganiske syrer som bromhydrogensyre, svovelsyre eller fosforsyre, eller organiske syrer som f. eks. eddiksyre, glykolsyre, ravsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, benzosyre eller kanelsyre.

Forbindelsen og dennes farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter oppviser verdifulle farmakologiske egenskaper og spesielt en sterk blodtrykkssenkende virkning med lang virkningsvarighet og få bivirkninger. Reduksjonen av den perifere motstand er ønskelig for avlastning av hjertet ved

høyt blodtrykk og dette gjør forbindelsen meget egnet for behandling av kretsløpsforstyrrelser.

Fremstillingen av forbindelsene skal beskrives nærmere under henvisning til de ledsagende eksempler. De angitte smeltepunkter er målt med et Büchi 510-smeltepunktbestemmelsesapparat og er angitt i °C og ikke korrigert.

Eksempel 1

Syntese av (-)-2-[1-(2,6-diklorfenoksy)-etyl]-1,3-diazacyklopenten-(2)-hydroklorid

(+)-2-klorpropionsyreetylester

250 g (tilsvarende 2,119 mol) (-)-2-hydroksypropionsyreetylester $[\alpha]_D^{20}$ = 11,0°C (ufortynnet) kloreres med 264,0 g (tilsvarende 2,218 mol) tionylklorid i nærvær av 1,5 ml dimetylformamid ved koking. Man oppnår 93,0 g (+)-2-klorpropionsyreetylester $C_5H_9ClO_2$ [136,6], Kp: 143°C
$[\alpha]_D^{20}$ = +19,8°-c (ufortynnet).

(-)-2-(2,6-diklorfenoksy)-propionsyreetylester

65,5 g (tilsvarende 0,402 mol) 2,6-diklorfenol oppvarmes i 300 ml butanon med 38,8 g (tilsvarende 0,542 mol) kaliummetylat og 76,0 g (tilsvarende 0,556 mol) (+)-2-klorpropionsyreetylester i 48 timer under omrøring og tilbakeløp. Etter opparbeiding oppnår man 62,0 g (-)-2-(2,6-diklorfenoksy)-propionsyreetylester $C_{11}H_{12}Cl_2O_3$ [263,1], $Kp_{0,3}$: 115 - 117°C
$[\alpha]_D^{20}$ = 37,1°C (ufortynnet).

(-)-2-(2,6-diklorfenoksy)-propionsyre-N-(2-aminioetyl)-amid

46,0 g (tilsvarende 0,1748 mol) (-)-2-(2,6-diklorfenoksy)-propionsyreetylester omrøres med 212,0 g (tilsvarende 3,527 mol) 1,2-diaminoetan i 6 timer ved romtemperatur og ga etter opparbeiding 38,0 g (-)-2-(2,6-diklorfenoksy)-propionsyre-N-(2-aminoetyl)-amid, $C_{11}H_{14}Cl_2N_2O_2$ [277,2] som høyviskøs olje

N-(2-aminoetyl)-amid, $C_{11}H_{14}Cl_2N_2O_2$ [277,2] som høyviskøs olje
$[\alpha]_D^{20}$ = -5,8° (c = 1/etanol).

(-)-2-[1-(2,6-diklorfenoksy)-etyl]-1,3-diazacyklopenten-(2)

58,6 g (tilsvarende 0,3089 mol) titantetraklorid oppløses ved 0°C i en blanding av 700 ml absolutt kloroform og 25 ml tetrahydrofuran og det tilsettes 35,0 g (tilsvarende 0,1263 mol) (-)-2-(2,6-diklorfenoksy)-propionsyre-N-(2-aminoetyl)-amid. Deretter lar man meget langsomt og ved 0°C under omrøring en oppløsning av 74,0 g (tilsvarende 0,6056 mol) 4-dimetylaminopyridin dryppe til og det hele omrøres videre etter ferdig tilsetning ytterligere 36 timer ved romtemperatur. Etter opparbeiding og søylekromatografiske rensing (kiselgeltørrsøyle, elueringsmiddel: kloroform/tetrahydrofuran 3:1) oppnår man 21,0 g (-)-2-[1-(2,6-diklorfenoksy)-etyl]-1,3-diazacyklopenten-(2) $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O$ [259,1], Fp. 126 - 127°C $[\alpha]_D^{20}$ = 80,2° (c = 1/etanol).

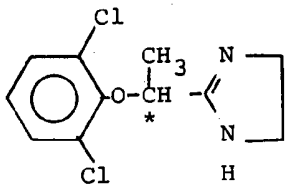
(-)-2-[1-(2,6-diklorfenoksy)etyl]-1,3-diazacyklopenten-2-hydroklorid

10,0 g (-)-2-[1-(2,6-diklorfenoksy)-etyl]-1,3-diazacyklopenten-(2) oppløses i 40 ml propanol-(2) og det tilsettes 40 ml av en mettet oppløsning av hydrogenklorid i propanol-(2). Man oppnår etter tilsvarende opparbeiding 7,8 g (-2)-2-[1-(2,6-diklorfenoksy)-etyl]-1,3-diazacyklopenten-(2)-hydroklorid $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O.HCl$ [295,6], Fp. 229 - 230°C
$[\alpha]_D^{20}$ = -33,2° (c = 1/etanol).

Patentkrav.

1.

Fremgangsmåte for fremstilling av (-)-2-[1-(2,6-diklorfenoksy)-etyl]-1,3-diazacyklopent-2-en med formel I



I

* = assymetrisentrum

karakterisert ved at en (-)-2-hydroksypropionsyre-C_{1-4}alkylester omsettes med et overskudd av tionylklorid i nærvær av katalytiske mengder dimetylformamid, den resulterende (+)-2-klor-propionsyre-C_{1-4}-alkylester omsettes med minst ekvimolare mengder 2,6-diklorfenol i et organisk oppløsningsmiddel i nærvær av en base ved en temperatur innen området 60 - 150, den resulterende (-)-2-(2,6-diklorfenoksy)-propionsyre-C_{1-4}-alkylester på kjent måte omsettes med et stort overskudd av etylendiamin ved romtemperatur, (-)-2-(2,6-diklorfenoksy)-propionsyre-N-(2-aminoetyl)-amid på kjent måte dehydratiseres med et titantetraklorid/tetrahydrofuran-kompleks i et inert oppløsningsmiddel i nærvær av 4-dimetylamino pyridin ved en temperatur innen området 0 -30°C.