



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

205049

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 405/04

(22) Přihlášeno 25 11 76
(21) (PV 7637-76)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 26 11 75
(15301/75) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 31 07 80

(45) Vydáno 15 01 84

(72)

Autor vynálezu

SCHENKER KARL dr., BINNINGEN a BERNASCONI RAYMOND dr.,
OBERWIL (Švýcarsko)

(73)

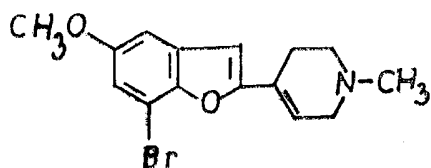
Majitel patentu

CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob přípravy substituovaného 4-(2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu

1

Vynález se týká způsobu přípravy nového substituovaného 4-(2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu s hodnotnými farmakologickými vlastnostmi, zvláště 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce I



(I)

a jeho adičních solí, zvláště farmaceuticky vhodných solí sloučenin obecného vzorce I s anorganickými a organickými kyselinami.

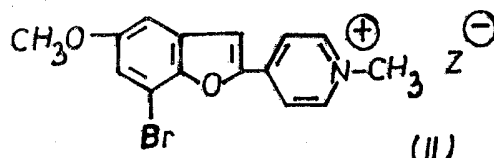
4-(7-Brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin a jeho adiční soli s anorganickými a organickými kyselinami mají hodnotné farmakologické vlastnosti.

Z výsledků isotopického stanovení enzymatické aktivity vyplývá, že u krys a u dalších pokusných zvířat brzdí monoaminoxidázu, zvláště selektivně a reversibilně její A-formu po orálním nebo subkutánním podání dávky 1 mg/kg. Zároveň vykazuje slou-

2

čenina vzorce I také ve srovnání s velmi silným brzděním A-formy monoaminoxidázy méně výrazné brzdění přijímání noradrenalinu do srdce u krys při orálním nebo subkutánním podání dávky 10 až 100 mg/kg a brzdí přijímání serotoninu do synaptosomu středního mozku krys. Dále antagonizuje při intraperitoneálním podání u krys v dávce 2 až 40 mg/kg hypotermní působení reserpinu. Spolu s příznivým terapeutickým indexem charakterizují uvedené vlastnosti 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin a jeho farmaceuticky přijatelné soli s anorganickými a organickými kyselinami jakožto antidepresivum, které se může podávat například orálně nebo parenterálně při ošetřování duševních depresí.

4-(7-Brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin vzorce I a jeho adiční soli s kyselinami se připraví tak, že se redukuje natriumborhydridem ve směsi methanolu nebo ethanolu s vodou sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde znamená

$Z^{\ominus}$ atom halogenu s atomovým

číslem alespoň 17 a popřípadě se sloučenina obecného vzorce I převádí na adiční sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou.

Redukce natriumborhydridem podle vynálezu se provádí tak, že se do předloženého roztoku výchozí látky obecného vzorce II v methanolu nebo ethanolu nebo v jeho směsi s vodou, přidává pomalu vodný roztok natriumborhydridu a reakční směs se pak nechá dále reagovat určitou dobu, přičemž se udržuje reakční teplota 5 až 60 °C, s výhodou teplota místnosti až 35 °C.

Výchozí látky pro způsob podle vynálezu se mohou připravovat jednostupňově z 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)pyridinu, 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)pyridin se může připravovat například tak, že se nechá reagovat 3-brom-5-methoxysalicylaldehyd s 4-(halogenmethyl)pyridinem, zvláště s 4-(chlormethyl)pyridinem nebo s 4-(brommethyl)pyridinem, v přítomnosti prostředku vázajícího kyselinu, jako je například kaliumkarbonát, jakož také popřípadě natriumjodid nebo kaliumjodid za zahřívání v organickém rozpouštědle jako je dimethylformamid, přičemž přidavne v ethyrové vazbě k 2-[(4-pyridyl)methoxy]-3-brom-5-methoxybenzaldehydu jakožto meziprojektu dochází také za vystoupení vody k vytvoření benzofuranového kruhu.

Z 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)pyridinu se získá o sobě známým způsobem kvarternizací s reaktivními estery halogenvodíkové kyseliny a methanolu, například s reaktivními estery dále uvedenými, sloučenina obecného vzorce II. Kvarternizace se může provádět o sobě známým způsobem v inertním organickém rozpouštědle, například v methanolu, v ethylmethylketonu, v ethylacetátu, v tetrahydrofuranu nebo v dioxanu při teplotě místnosti nebo mírně zvýšené, až při teplotě asi 100 °C.

Jakožto reaktivní estery halogenovodíkové kyseliny a methanolu pro shora uvedenou kvarternizaci se hodí zvláště bromid nebo jodid.

Způsobem podle vynálezu získaná sloučenina vzorce I se popřípadě může o sobě známými způsoby převádět na své adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Například se smíchá její roztok v organickém rozpouštědle s kyselinou poskytující žádanou sůl. S výhodou se volí pro reakci takové organické rozpouštědlo, ve kterém je vzniklá sůl špatně rozpustná, aby se mohla oddělit filtrací. Takovými rozpouštědly jsou například ethylacetát, methanol, ether, aceton, methylethylketon, systém aceton-ether, aceton-ethanol, methanol-ether nebo ethanol-ether.

K vytváření solí se sloučeninou vzorce I se může použít například kyselina chloro-

vodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, methansulfonová, ethansulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, octová, mléčná, jantarová, fumarová, maleinová, jablečná, vinná, citrónová, benzoová, salicylová, fenylactová, mandlová a embonová.

Nové účinné látky se mohou podávat orálně, rektálně nebo parenterálně. Dávkování závisí na aplikačním způsobu, na druhu, stáří a na individuálním stavu. Denní dávky volných zásad nebo farmaceuticky přijatelných solí volných zásad jsou 0,01 mg/kg až 1,0 mg/kg pro teplokrevné. Vhodné dávkovací formy, jako dražé, tablety, čípky nebo ampule obsahují s výhodou 0,5 až 10 mg účinné látky podle vynálezu.

Následující příklad blíže objasňuje způsob přípravy nové sloučeniny vzorce I a dosud nepopsaných meziprojektů, neomezuje však nijak rozsah vynálezu. Teploty se uvádějí ve °C.

Příklad

Do 31,2 g (0,07 mol) 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)-1-methylpyridiniumjodidu v 200 ml methanolu se přikape za míchání a vnějšího chlazení roztok 10,7 g natriumborhydridu v 60 ml vody takovým způsobem, aby reakční teplota nepřestoupila 35 °C. Pak se roztok míchá po dobu 20 hodin při teplotě místnosti. Methanol se odpaří ve vakuu, zbylá vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 500 ml chloroformu, chloroformový roztok se suší natriumsulfátem, filtruje se a odpaří. Zbytek se překrystaluje ze systému methanol—voda, čímž se získá 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin o teplotě tání 73 až 77 °C. Z něho roztokem chlorovodíku v systému ether—tetrahydrofuran připravený hydrochlorid má po překrystalování z ethanolu teplotu tání 247 až 250 stupňů Celsia.

Výchozí látka se může připravit tímto způsobem:

a) 75,5 g (0,327 mol) 3-brom-5-methoxysalicylaldehydu, 53,6 g (0,327 molu) 4-(chlormethyl)-pyridinhydrochloridu, 194 g kaliumkarbonátu a 15 g kaliumjodidu se udržuje v 320 ml dimethylformamidu v atmosféře dusíku po dobu 20 hodin na teplotě 150 °C za míchání. Pak se reakční směs ochladí na teplotu asi 50 °C a při této teplotě se odsaje. Zbytek na filtru se zahřeje s 200 ml dimethylformamidu na teplotu 100 °C a odsaje se a nový filtrační zbytek se promyje dimethylformamidem. Spojené filtráty se odpaří ve vakuu a zbytek se udržováním na teplotě 80 °C po dobu dvou hodin ve vysokém vakuu zbaví těkavých podílů. Zbytek se rozpustí v malém množství methylenchloridu a chromatografuje se na 800 g kysličníku hlinitého (aktivita II, neutrální). První frakci eluovanou 2 litry chloroformu je 4-(7-brom-5-methoxy-(2-ben-

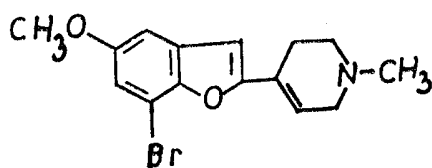
zofuranyl]pyridin, který má po překrytlování z ethylacetátu teplotu tání 149 až 152 °C.

b) 23,4 g (0,767 mol) 4-[7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl]pyridinu se rozpustí v 470 ml ethylmethylketonu a míchá se s 11,5 mol methyljodidu po dobu 15 hodin při

teplotě asi 50 °C. Pak se roztok ochladí na teplotu asi -6 °C a vyloučená sůl se odsaje. Zbytek na filtru se promyje systémem ether—petrolether. Tak získaný 4-[7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl]-1-methylpyridiniumjodid má teplotu tání 260 až 265 °C a může se přímo dále zpracovávat.

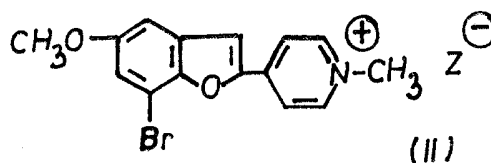
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy substituovaného 4-(2-benzofuranyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu vzorce I



(I)

a jeho adičních solí s anorganickými a organickými kyselinami, vyznačený tím, že se redukuje natriumborhydridem ve směsi methanolu nebo ethanolu s vodou sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde znamená

$Z^{\ominus}$ atom halogenu s atomovým číslem

alespoň 17 a popřípadě se sloučenina vzorce I převádí na adiční sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou.