

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

215038
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 09 01 80
(21) (PV 215-80)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 01 79
(P 29 01 180.1)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno **15 09 81**
(45) Vydáno 15 10 84

[51] Int. Cl.³
C 07 D 267/10

[72]
Autor vynálezu

TREIBER HANS JOERG dr., BRUEHL, LENKE DIETER dr.,
LUDWIGSHAFEN, WORSTMANN WOLFGANG dr., GRUENSTADT (NSR)

[73]
Majitel patentu

BASF AKTIENGESELLSCHAFT, LUDWIGSHAFEN (NSR)

(54) Způsob výroby hexahydro-1,4-oxazepinů

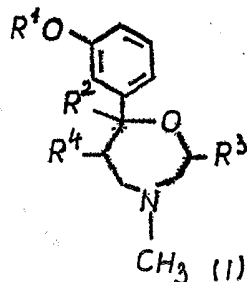
1

Vynález se týká způsobu výroby hexahydro-1,4-oxazepinů.

Je známo, že určité heterocyklické sloučeniny se 7 a 8 členy v kruhu obsahující dusík mají analgetický účinek. Tak jsou ze skupiny azepinů jako analgetika známé Meptazinol [3-[3-ethylhexahydro-1-methyl-1H-azepin-3-yl]fenol, DOS 19 41 534] a ze skupiny benzoxazepinů je jako analgetikum znám Nefopam [5-methyl-1-fenyl-3,4,5,6-tetrahydro-1H-benz[f]-2,5-oxacin, německý patentní spis 16 20 198].

Nyní byly nalezeny nové deriváty oxazepinu, které mají silnější analgetický účinek.

Předmětem vynálezu je způsob výroby hexahydro-1,4-oxazepinů obecného vzorce I



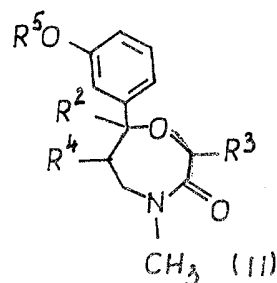
2

v němž

R¹ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R² znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R³ a R⁴ jsou stejné nebo vzájemně rozdílné a znamenají atomy vodíku nebo methylové skupiny, jakož i jejich fyziologicky použitelných solí s kyselinami, který spočívá v tom, že se redukuje sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R⁵ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R², R³ a R⁴ mají shora uvedený význam, načež se popřípadě alkylová skupina ve vý-

znamu symbolu R^5 výmění atomem vodíku nebo acylovou skupinou a takto získané sloučeniny se popřípadě převedou na své fyziologicky použitelné soli s kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahují 1 až 3 asymetrické atomy uhlíku, takže se sloučeniny vzorce I mohou připravovat ve formě racemátů nebo stereoisomerů. Stereoisomery se mohou získat jak asymetrickou syntézou, tak i dělením racemátů v čistém stavu.

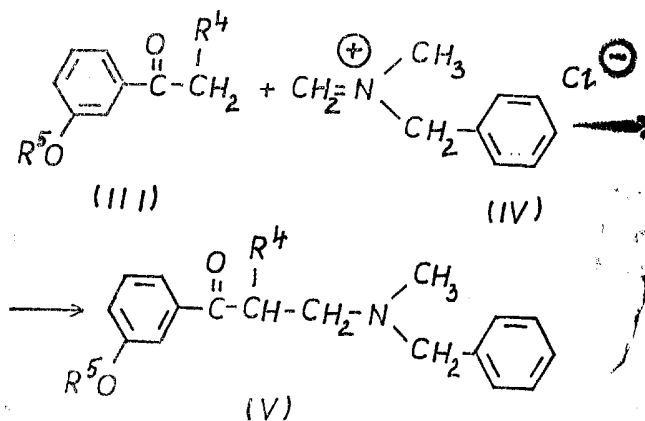
K redukci sloučenin vzorce II je zapotřebí silných redukčních činidel, jako diboranu nebo výhodně lithiualuminiumhydridu, přičemž jako rozpouštědla jsou zvláště vhodná tetrahydrofuran, dioxan nebo ethery. Redukce se provádí při zvýšené teplotě, výhodně při teplotě varu rozpouštědla.

Výměnu alkoxykupiny na fenylovém kruhu hydroxyskupinou lze provádět například působením bazických sloučenin štěpících etherů, jako methylmerkaptidem sodným, v dipolárním aprotickém rozpouštědle, jako v hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné, dimethylsulfoxidu nebo dimethylformamidu při teplotě 50 až 200 °C, výhodně při 100 až 150 °C.

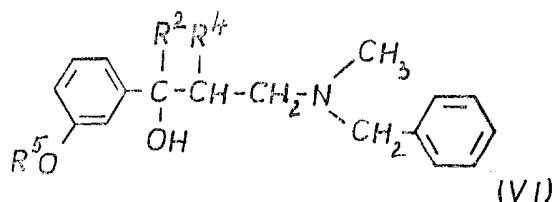
K acylaci volných hydroxyskupin se mohou používat prakticky všechny známé postupy. Nejjednodušší je reakce s anhydridy kyseliny nebo s halogenidy kyseliny při zvýšené teplotě.

Výchozí látky obecného vzorce II, potřebné pro výrobu nových sloučenin, nebyly dosud popsány. Tyto sloučeniny se dají vyrábět následujícím způsobem:

Reakcí ketonů vzorce III s N-benzyl-N-methylmethylenimoniumchloridem vzorce IV se získají tzv. Mannichovy sloučeniny vzorce V [srov. Angew. Chem. **88**, 261 (1976)]:

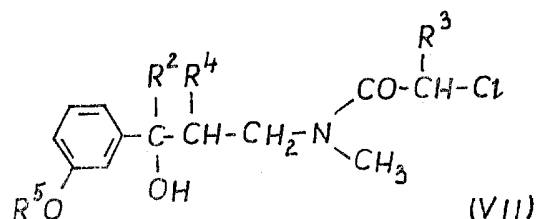


Sloučeniny vzorce V reagují s Grignardovými sloučeninami (alkylderiváty) na sloučeniny vzorce VI [srov. J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2050 (1948)]



ze kterých se odhydrogenuje benzylový zbytek

Z debenzylovaných sloučenin se reakcí s chloracetylchloridem nebo s α -chlorpropionylchloridem v přítomnosti zředěného roztoku hydroxidu sodného nebo triethylaminu získají sloučeniny obecného vzorce VII



ze kterých se zahříváním s bází, jako například s terc.butoxidem draselným v dimethylsulfoxidu, dají vyrobit sloučeniny vzorce II [srov. DOS 19 44 468].

Látky podle vynálezu se vyznačují výrazným analgetickým účinkem. Jsou proto vhodné k farmakoterapii stavů bolesti různého původu.

Jako model pro zkoušení analgetického účinku sloužil test za použití tepelného paprsku, který popsali D'AMOUR a SMITH [J. Pharmacol. **72**, 74 až 79, 1941]. Při tomto pokusu se testované látky (ve formě vodných roztoků, objem injekce 10 ml/kg) intraperitoneálně nebo orálně aplikují skupinám deseti samic myši (kmen NMRI) o hmotnosti 19 až 23 g.

Bolestivé reakce se vyvolají tepelným drážděním (tepelný paprsek usměrněný na ocas za použití halogenové lampy po dobu maximálně 30 sekund) a to před a 30 minut po aplikaci testované látky.

Jako reakční doba se měří čas až k reflexnímu stažení ocasu ze zóny tepelného ozařování. Tento čas činí u 670 neošetřených zvířat $6,5 \pm 0,29$ s. Analgeticky účinné látky prodlužují reakční dobu v závislosti na velikosti dávky. Mezi logaritmy dávek (mg/kg) a relativním prodloužením reakční doby (Δ %) existuje lineární vztah, ze kterého se pomocí regresní analýzy vypočte jakožto ED 100 % ta dávka, která reakční dobu zdvojnásobuje. Při době ozařování nejvýše 30 sekund činí největší možné prodloužení reakční doby kolem 360 %.

Účinek látek podle vynálezu spočívající v

utišování bolestí se při tomto testu za použití tepelného paprsku uplatňuje zejména při klinicky významné orální aplikaci (srov. tabulku 1). Účinnost látek podle vynálezu překračuje zde účinek Nefopamu o 2- až 28násobek. Kvocient z účinné dávky (ED 100 %) při intraperitoneální a orální aplikaci (0,41 až 0,83), který se používá jako měřítko enterální účinnosti, je velmi vysoký. Ukazuje na to, že orálně účinné dávky látek podle vynálezu jsou jen o málo vyšší než dávky účinné při intraperitoneální aplikaci. Enterální účinnost je 2,4 až 4,9krát vyšší než účinnost Nefopamu.

Při testu za použití tepelného paprsku lze

s netoxickými dávkami Nefopamu nezávisle na způsobu aplikace dosáhnout jen částečné analgezie (192 % prodloužení reakční doby při intraperitoneální aplikaci, 93 % prodloužení reakční doby při orální aplikaci). Při vyšší dávce působí Nefopam toxický (vysoké procento úhynu).

Za použití látek podle vynálezu se dá naproti tomu prodloužit reakční doba na podstatně vyšší maximální hodnoty (o 276 až 435 % při intraperitoneální aplikaci, popřípadě o 223 až 419 % při orální aplikaci), aniž by se přitom vyskytovaly toxické účinky.

TABULKA 1

Analgetický účinek, test za použití tepelného paprsku, myš

látko z příkladu Číslo	ED 100 % ¹⁾	intraperitoneální aplikace		perorální aplikace		Q ³⁾	
		relativní účinnost	maximální účinek ²⁾ mg/kg	ED 100 % ¹⁾	relativní účinnost		maximální účinek ²⁾ mg/kg
2	12,7	0,64	46,4	22,4	2,07	333	0,57
1	1,71	4,73	10,0	2,07	22,44	10,0	0,83
6	6,83	1,18	46,4	8,71	5,33	46,4	0,78
7	0,675	11,97	4,64	1,66	27,95	4,64	0,41
3	6,58	1,23	21,5	15,3	3,03	46,4	0,43
4	4,43	1,82	21,5	6,27	7,40	100	0,71
5	5,66	1,43	46,4	7,01	6,62	21,5	0,81
9 (+)	2,08	3,89	10,0	2,76	16,81	10,0	0,75
NEFOPAM	8,08	1,00	21,5 ⁴⁾	asi 46,4	1,00	46,4 ⁵⁾	0,17

Poznámky k tabulce 1:

1) dávka (mg/kg), která prodlužuje reakční dobu o 100 %

2) největší možné prodloužení reakční doby při hodnotě dávky $\sqrt{10}$

3) Q = enterální účinnost = ED 100 % i. p. / ED 100 % p. o.

4) toxický při 46,4 mg/kg (6 zvířat z 10 uhynulo)

5) toxický při 100 mg/kg (6 zvířat z 10 uhynulo)

Sloučeniny podle vynálezu se mohou aplikovat obvyklým způsobem orálně nebo parenterálně (subkutánně, intravenózně, intramuskulárně, intraperitoneálně).

Dávka závisí na stáří, stavu a hmotnosti pacienta, jakož i na způsobu aplikace. Zpravidla činí denní dávka účinné látky mezi asi 0,01 až 1,0 mg/kg, a to jak při intravenózní, subkutánní nebo intramuskulární aplikaci, tak i při orální aplikaci. Aplikace těchto dávek se provádí 1× až 3× denně. V těžších případech je možno aplikaci provádět také ještě častěji.

Nové sloučeniny se mohou používat v užitkovatelných galenických formách pevné nebo kapalné, například ve formě tablet, kapslí, prášků, granulátů, dražé, roztoků nebo čípků. Tyto přípravky se vyrábějí obvyklým způsobem. Účinné látky se přitom mohou zpracovávat společně s obvyklými galenickými pomocnými látkami jako jsou pojidla tablet, plnidla, konzervační prostředky, prostředky umožňující rozpad tablet, prostředky k regulaci tekutosti, změkčovačla, smáčedla, dispergátory, emulgátory, rozpouštědla, retardační prostředky nebo/a antioxidační prostředky (srov. L. G. Goodman, A. Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics).

Nové látky se mohou aplikovat také ve formě svých fyziologicky použitelných solí s kyselinami. Takovými kyselinami jsou například chlorovodíková kyselina, sírová kyselina, fosforečná kyselina, vinná kyselina, citrónová kyselina, fumarová kyselina, octová kyselina, mravenčí kyselina, jantarová kyselina, maleinová kyselina, mléčná kyselina, amidosulfonová kyselina.

Vynález blíže ilustrují, avšak nikterak neomezují následující příklady:

Výroba výchozích látek:

a) β -(N-benzyl-N-methyl)amino-3-methoxypropiofenonhydrochlorid

60 g 3-methoxyacetofenonu (0,4 mol) se společně s 70 g N-benzyl-N-methylmethylenimmoniumchloridu (0,4 mol) [vyrobeného z bis-(benzylmethylenamino)methanu a acetylchloridu] v 500 ml absolutního acetonitrilu zahřívá za míchání 60 minut na teplotu 75° Celsia a 15 minut na teplotu 80 °C. Potom se reakční směs ochladí, roztok se vylíje do 2 litrů etheru, směs se zfiltruje a získá se 88 g (69 % teorie) produktu o teplotě tání 134 až 138 °C, který se překrystaluje z isopropanolu nebo se může používat pro následující reakci v surovém stavu.

Teplota tání produktu po překrystalování z isopropanolu: 140 až 142 °C.

Analogickým způsobem se z 3-methoxypropiofenonu získá β -(N-benzyl-N-methyl)amino- α -methyl-3-methoxypropiofenonhydrochlorid, teplota tání 125 °C.

b) 1-(N-benzyl-N-methyl)amino-3-hydroxy-3-(3-methoxy-fenyl)pentan

Do Grignardova roztoku, který byl připraven z 218 g (2,0 mol) ethylbromidu, 48 g (2,0 mol) hořčíku a 1,5 litru absolutního etheru, se za míchání a za chlazení ledem přidá 170 g (0,53 mol) β -(N-benzyl-N-methyl)amino-3-methoxypropiofenonhydrochloridu [získaného podle odstavce a)], směs se zahřívá 2 až 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem, nechá se dále míchat přes noc při teplotě místnosti a potom se směs rozloží přidáním roztoku chloridu amonného. Etherická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným, ether se oddestiluje a zbytek se frakcionuje ve vakuu.

Výtěžek 134 g (81 % teorie).

Teplota varu 180 až 190 °C/1 Pa.

Analogickým způsobem se získá 1-(N-benzyl-N-methyl)amino-3-hydroxy-3-(3-methoxyfenyl)butan o teplotě varu 175 až 180 °C/1 Pa,

1-(N-benzyl-N-methyl)amino-3-hydroxy-3-(3-methoxyfenyl)hexan, teplota varu 185 až 195 °C/1 Pa,

1-(N-benzyl-N-methyl)amino-2-methyl-3-hydroxy-3-(3-methoxyfenyl)pentan, teplota varu 180 až 185 °C/1 Pa.

c) 1-methylamino-3-hydroxy-3-(3-methoxyfenyl)pentan

78,6 g (0,25 mol) 1-(N-benzyl-N-methyl)amino-3-hydroxy-3-(3-methoxyfenyl)pentanu [vyrobeného podle odstavce b)] se rozpustí ve 400 ml methanolu a tento roztok se hydrogenuje při atmosférickém tlaku a při teplotě místnosti za použití 8 g 10% paládia na uhlí jako katalyzátoru. Po ukončení spotřeby vodíku se katalyzátor odfiltruje, filtrát se odpaří a produkt se získá ve formě krystalujícího oleje.

Výtěžek: 53 g (94 % teorie).

Teplota tání 52 až 54 °C z hexanu.

Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny:

1-methylamino-3-hydroxy-3-(3-methoxyfenyl)butan (zpracovává se dále v surovém stavu,

1-methylamino-3-hydroxy-3-(3-methoxyfenyl)hexan, teplota tání 70 až 72 °C (z hexanu),

1-methylamino-2-methyl-3-hydroxy-3-(3-methoxyfenyl)pentan, (zpracovává se dále v surovém stavu).

d) 1-(N-chloracetyl)methylamino-3-hydroxy-3-(3-methoxyfenyl)pentan

K roztoku 35 g (0,16 mol) 1-(methylamino-3-hydroxy-3-(3-methoxyfenyl)pentanu [získaného podle odstavce c)] ve 250 ml

etheru se přidá 100 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a potom se během 30 minut přikape za míchání 18 g (0,16 mol) chloracetylchloridu. Reakční směs se pak zahřívá 90 minut, etherická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Zbytek se dále zpracovává v surovém stavu.

Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny:

1-(N-chloracetyl)methylamino-3-hydroxy-3-(3-methoxyfenyl)butan,

1-(N-chloracetyl)methylamino-3-hydroxy-3-(3-methoxyfenyl)hexan,

1-(N-chloracetyl)methylamino-2-methyl-3-hydroxy-3-(3-methoxyfenyl)pentan.

Za použití α -chlorpropionylchloridu se získá

1-(N- α -chlorpropionyl)methylamino-3-hydroxy-3-(3-methoxyfenyl)pentan.

e) 7-ethyl-7-(3-methoxyfenyl)-4-methylhexahydro-1,4-oxazepin-3-on

41,4 g (0,14 mol) 1-(N-chloracetyl)methylamino-3-hydroxy-3-(3-methoxyfenyl)pentanu, získaného podle odstavce d), se rozpustí ve 200 ml dimethylsulfoxidu a za míchání a slabého chlazení se při teplotě 20 °C po částech přidá 33,6 g terc.butoxidu draselného. Reakční směs se potom zahřívá 30 až 120 minut na teplotu 50 °C a potom se nechá dále míchat při teplotě místnosti přes noc. Za účelem zpracování se buď rozpouštědlo při pokud možno nízké teplotě oddestiluje ve vakuu nebo se reakční směs zředí 1,5 litrem vody a extrahuje se třikrát vždy 250 ml methylenchloridu. Sušením za použití síranu sodného se odstraní rozpouštědlo a získá se surový produkt, který se přímo dále zpracovává.

Analogickým způsobem se rovněž získají následující sloučeniny:

4,7-dimethyl-7-(3-methoxyfenyl)hexahydro-1,4-oxazepin-3-on, krystalický produkt, teplota tání 88 až 94 °C,

7-(3-methoxyfenyl)-4-methyl-7-propylhexahydro-1,4-oxazepin-3-on,

4,6-dimethyl-7-ethyl-7-(3-methoxyfenyl)hexahydro-1,4-oxazepin-3-on,

2,4-dimethyl-7-ethyl-7-(3-methoxyfenyl)hexahydro-1,4-oxazepin-3-on.

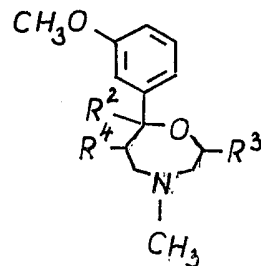
Výroba sloučenin podle vynálezu

Příklad 1

7-ethyl-7-(3-methoxyfenyl)-4-methylhexahydro-1,4-oxazepin

36 g (0,14 mol) surového 7-ethyl-7-(3-methoxyfenyl)-4-methylhexahydro-1,4-oxazepin-3-onu [srov. odst. e)] se rozpustí ve 100 ml absolutního tetrahydrofuranu a při teplotě místnosti se k suspenzi přikape 15 g lithiualuminiumhydridu v 500 ml absolutního tetrahydrofuranu. Potom se reakční směs zahřívá 6 hodin na teplotu varu, ochladí se, rozloží se obvyklým způsobem vodou a po odfiltrování anorganického zbytku, vysušení a oddestilování rozpouštědla se získá surová báze, která se převede působením isopropanolického chlorovodíku na svůj hydrochlorid. Výtěžek hydrochloridu činí 15 g (38 % teorie), teplota tání 181 až 183 °C.

Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny shrnuté do tabulky:



příklad číslo	R ²	R ³	R ⁴	hydrochlorid teplota tání °C	výtěžek %
2	CH ₃	H	H	207 až 208	32
3	C ₃ H ₇	H	H	199 až 201	33
4	C ₂ H ₅	CH ₃	H	185 až 187	28
5	C ₂ H ₅	H	CH ₃	202 až 203	47

Příklad 6

4,7-dimethyl-7-(3-hydroxyfenyl)hexahydro-1,4-oxazepin

Z 2,3 g (0,1 mol) sodíku, 100 ml absolutního ethanolu a 6,2 g (0,1 mol) ethylmerkaptanu se připraví ethanolický roztok methylmerkaptidu sodného, potom se ve vakuu oddestiluje z tohoto roztoku alkohol, přidá se 50 ml absolutního dimethylformamidu a 5,1 g (0,02 mol) 4,7-dimethyl-7-(3-methoxyfenyl)hexahydro-1,4-oxazepinu (báze) (získané podle příkladu 1) a reakční směs se zahřívá 3 hodiny na 140 °C. Potom se zředí 500 ml vody, směs se zneutralizuje kyselinou octovou a roztok se několikrát extrahuje methylenchloridem. Po odstranění rozpouštědla se zbytek vyjme 100 ml etheru a produkt se vysráží ve formě hydrochloridu zaváděním plynného chlorovodíku. Produkt se překrystaluje z ethanolu.

Výtěžek: 2,7 g (53 % teorie).

Teplota tání 248 °C.

Analogickým způsobem se rovněž získá sloučenina uvedená v následujícím příkladu:

Příklad 7

7-ethyl-7-(3-hydroxyfenyl)-4-methylhexahydro-1,4-oxazepin, teplota tání 204 až 206° Celsia.

Příklad 8

7-(3-acetoxifenyl)-7-ethyl-4-methylhexahydro-1,4-oxazepin

2,7 g (0,01 mol) 7-ethyl-7-(3-hydroxyfenyl)-4-methylhexahydro-1,4-oxazepinhyd-

rochloridu získaného podle příkladu 6 se zahřívá s 25 ml acethanhydridu 3 hodiny k varu. Potom se oddestiluje nadbytečný acethanhydrid ve vakuu a zbytek se překrystaluje ze směsi isopropanolu a etheru.

Výtěžek 2,4 g hydrochloridu (75 % teorie).

Teplota tání 210 °C.

Příklad 9

(+)-, popřípadě (—)-7-ethyl-7-(3-methoxyfenyl)-4-methylhexahydro-1,4-oxazepin (štěpení racemátu)

Z roztoku 12 g (0,05 mol) racemického 7-ethyl-7-(3-methoxyfenyl)-4-methylhexahydro-1,4-oxazepinu (srov. příklad 1) a 17 g (0,05 mol) monohydrátu L(—)-O,O-dibenzoylvinné kyseliny v 50 ml isopropanolu a 10 mililitrech diisopropyletheru vykristaluje po nějaké době sůl pravotočivé báze. Po 3- až 4násobném překrystalování z 5násobného množství isopropanolu se získá 6 g (asi 40 proc. teorie) konstantně točivého produktu. Hodnota specifické otáčivosti:

$$[\alpha]_{589}^{20} = -45^{\circ}$$

Z této soli se získá známým způsobem báze, která se převede na svůj hydrochlorid.

Použije-li se pro štěpení racemátu D-(+)-O,O-dibenzoylvinné kyseliny, pak se analogickým způsobem získá dibenzoyltartrát levotočivé báze.

Hodnoty specifické otáčivosti:

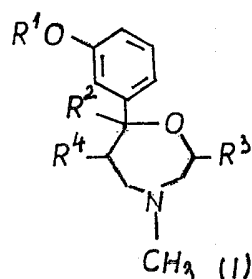
báze: $[\alpha]_{589}^{20} = +/ - 35^{\circ}$ (c = 28 mg/ml ethanol)

hydrochloridy: $[\alpha]_{589}^{20} = +/ - 44^{\circ}$ (c = 10 mg/ml ethanol).

Teplota tání: 202 až 203 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby hexahydro-1,4-oxazepinů obecného vzorce I

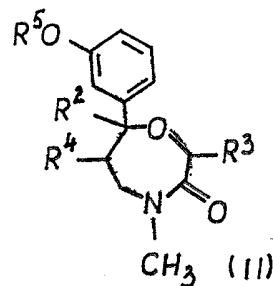


v němž

R¹ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R² znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R³ a R⁴ jsou stejné nebo vzájemně rozdílné a znamenají atomy vodíku nebo methylové skupiny, jakož i jejich fyziologicky použitelných solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



v němž

R^5 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R^2 , R^3 a R^4 mají shora uvedený význam, redukuje, načež se alkylová skupina ve vý-

znamu symbolu R^5 popřípadě vymění atomem vodíku nebo acylovou skupinou a takto získané sloučeniny se popřípadě převedou na své fyziologicky použitelné soli s kyselinami.