



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244830

(11) (12)

/22/ Přihlášeno 07 09 84
/21/ PV 6774-84
/32//31//33/ Právo přednosti od 09 09 83
/3145/83/ Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 14 08 87

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 249/14

A 61 K 31/425

C 07 D 401/12

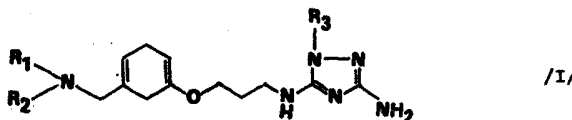
(72) Autor vynálezu REITER JÓZSEF dr. ing., MIHÁLYFI, KRAJČSI PÉTER, BUDAPEŠT /MLR/

(73) Majitel patentu EGYT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEŠT /MLR/

(54) Způsob výroby dihydroaryloxyalkylamino-1,2,4-triazolových derivátů

1

Tento vynález se týká nového způsobu výroby dihydroaryloxyalkylamino-1,2,4-triazolových derivátů obecného vzorce I



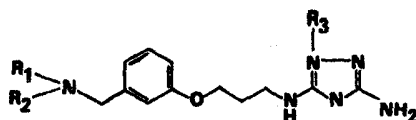
kde

R_1 a R_2 tvoří dohromady s příslušajícím atomem dusíku pyrrolidinylovou nebo piperidinylovou skupinu a

R_3 znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Sloučeniny obecného vzorce I mají hodnotné farmaceutické vlastnosti. Sloučeniny silně působí H_2 -antagonicky a potlačují sekreci žaludeční kyseliny, je-li stimulována histaminovými receptory. Díky jejich histaminovému H_2 -blokujícímu účinku se mohou používat k ošetřování žaludečních vředů.

Jediná známá metoda pro výrobu sloučenin obecného vzorce I je popsána ve zveřejněné evropské patentové přihlášce č. 28 483. Podle tohoto postupu se požadované sloučeniny vyrábějí Birchovou redukcí aryloxyalkylamino-1,2,4-triazolových derivátů obecného vzorce VI

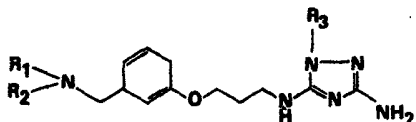


/VI/

kde R_1 , R_2 a R_3 mají význam uvedený výše.

Redukce se provádí sodíkem v kapalném amoniaku za přítomnosti alkoholu.

Nevýhodou známého postupu je, že vedle požadovaného 2,5-dihydro-3-alkylaminomethyl-aryl-oxyalkylaminoderivátu obecného vzorce I se při reakci také tvoří isomerní 3-alkylaminomethyl-3,6-dihydroderiváty obecného vzorce VII



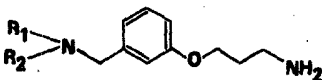
/VII/

kde R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedený význam.

Izolace požadovaného produktu ve formě zbavené dalšího isomeru vyžaduje nesnadný reakční krok, který je příčinou nežádoucí ztráty konečného produktu.

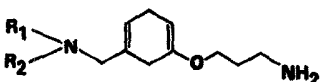
Cílem tohoto vynálezu je připravit hospodárnější způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, který je zbaven shora uvedených nevýhod.

Podle tohoto vynálezu se dihydroaryloxyalkylamino-1,2,4-triazolové deriváty obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli vyrábějí redukcí aryloxyalkylaminu obecného vzorce II



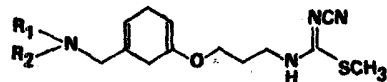
/II/

kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, reakcí takto získaného dihydro-aryloxyalkylaminu obecného vzorce III



/III/

kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, s dimethylesterem kyseliny N-kyanoiminodithiokarbamové, reakcí takto získaného isothiokarbamidu obecného vzorce IV



/IV/

kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, se substituovaným hydrazinem obecného vzorce V



/V/

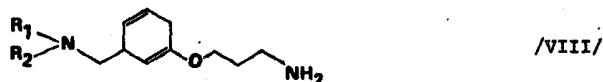
kde R_3 má výše uvedený význam,

a je-li zapotřebí, převede se takto získaný dihydroaryloxyalkylamino-1,2,4-triazol obecného vzorce I na farmaceuticky přijatelnou sůl.

Aryloxyalkylaminy obecného vzorce II, používané jako výchozí látky, jsou známé sloučeniny a mohou se vyrábět metodami popsány v belgickém patentovém spisu č. 875 846. Jejich redukce se provádí s kovovým sodíkem ve zkapalněném amoniaku za teploty mezi -85 a -33 °C.

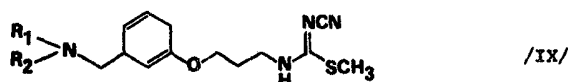
Množství sodíku použitého pro reakci je s výhodou 1,1 až 4,5 molárních ekvivalentů. Je zvláště výhodné použít 2,5 molárních ekvivalentů kovového sodíku.

Dihydroaryloxyalkylaminy obecného vzorce III získané při reakci nebyly dosud popsány v literatuře. Za podmínek redukce je vznik sloučenin obecného vzorce III spojen se vznikem malého množství isomerního dihydroaryloxyalkylaminového derivátu obecného vzorce VIII



kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam.

Isomery obecných vzorců III a VIII se mohou dělit podle potřeby běžnými technikami, například destilací, nebo se mohou převést přímo na směs isothiokarbamidů obecných vzorců IV a IX



kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam.

Reakce sloučeniny obecného vzorce III s dimethylesterem kyseliny N-kyano-iminodithiokarbamové se provádí v přítomnosti nebo nepřítomnosti rozpouštědla. Je výhodné, pokud se reakce provádí v protickém nebo aprotickém rozpouštědle, které je inertní vůči reakčním složkám.

K tomuto účelu se mohou použít alkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku, dimethylformamid, ethery, halogenovaná organická rozpouštědla, aromatická rozpouštědla nebo acetonitril. Zvláště výhodně se jako rozpouštědla používá isopropylalkoholu.

Reakce se s výhodou provádí za teploty mezi 20 a 120 °C. Množství dimethylesteru kyseliny N-kyanoiminodithiokarbamové použité pro reakci je s výhodou 1,0 molární ekvivalent.

Užije-li se směs sloučenin obecných vzorců III a VIII k reakci s dimethylesterem kyseliny N-kyano-iminodithiokarbamové, vznikne směs isothiokarbamidů obecných vzorců IV a IX a isomer obecného vzorce IV se oddělí krystalizací.

Isothiokarbamidy obecného vzorce IV jsou nové sloučeniny. Jejich reakce se substituívaným hydrazinem obecného vzorce V se může provádět v protickém nebo aprotickém organickém rozpouštědle, s výhodou v alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku, etheru nebo aromatickém rozpouštědle za teploty mezi 20 a 120 °C.

Jako rozpouštědla se s výhodou používá n-butanolu. Množství sloučeniny obecného vzorce V použité pro reakci je s výhodou 1,0 až 1,5 molárních ekvivalentů.

Dimethylester kyseliny N-kyanoiminodi-thiokarbamové a dále substituované hydraziny obecného vzorce V používané jako reakční činidla pro syntézu podle vynálezu jsou komerčně dostupné produkty.

Sloučeniny obecného vzorce I získané při reakci se mohou převést, je-li to žádoucí, na farmaceuticky přijatelné soli. Zvláště vhodné soli zahrnují hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, methansulfonáty, acetáty, maleáty, sukcináty, citráty, tartaráty, benzoáty a fumaráty.

Soli mohou vznikat obvyklým způsobem, například smícháním vhodného množství volné báze a kyseliny ve vhodném rozpouštědle.

Syntéza podle vynálezu poskytuje sloučeniny obecného vzorce I v čistší formě než známá metoda, zvláště oddělování meziproduktů obecných vzorců VIII a IX od nežádoucího produktu obecného vzorce VII se může provádět hospodárně v počáteční fázi syntézy.

Vynález je ilustrován, avšak není omezen, následujícími příklady.

P ř í k l a d 1

Způsob výroby 3-[/5-/1-pyrrolidinylmethyl/-1,4-cyklohexadienyl/oxy]-1-propanaminu

a/ 19,8 /0,425 mol/ ethanolu se přidá k 19,9 g /0,085 mol/ 3-[3-/1-pyrrolidinylmethyl/-fenoxy]-1-propanaminu a 500 ml amoniaku v plynné formě se zkondenzuje v roztoku. Reakční směs se ochladí na teplotu -85°C v lázni tvořené acetonem se suchým ledem a po částečném přidání 10,00 g /0,425 mol/ rozdrčeného kovového sodíku tak, že druhý a každý další podíl se přidá po úplném odbarvení roztoku.

Poté, co se do směsi přidal 1 g sodíku, chladicí lázeň se odstraní a reakce se nechá probíhat za teploty -33°C . Když se přidá poslední podíl sodíku, modrá barva reakční směsi zůstane po dobu 2,5 až 3 hodiny.

Po konečném odbarvení směsi se tato směs refluxuje 30 minut. Ke směsi se poté přidá 29,7 g /0,555 mol/ chloridu amonného. Když se odpaří amoniak, odparek se vyjme 400 ml diethyletheru.

Anorganická sůl se odfiltruje a šestkrát promyje vždy 100 ml diethyletheru. Etherové roztoky se spojí a rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Odparek se frakcionovaně destiluje za sníženého tlaku, a dostane se 18,6 g produktu o teplotě varu 162 až $168^{\circ}\text{C}/133\text{ Pa}$, který je směsí v poměru 4 : 1 požadované sloučeniny a 3-[3-/1-pyrrolidinylmethyl/-1,4-cyklohexadienyl/oxy]-1-propanaminu.

Isomerní směs se podrobí frakcionované destilaci za tlaku 133 Pa. Získá se 16,5 g produktu o teplotě varu 166 až 168°C , který obsahuje více než 90 % požadovaného isomeru. Výtěžek činí 73,9 %.

b/ Postupuje se jako je popsáno v příkladu 1a/ s tím rozdílem, že místo 10 g kovového sodíku se použije 4,4 g /0,19 mol/ kovového sodíku. Po opakované destilaci se získá 15,1 g produktu o teplotě varu 165 až 167°C . Výtěžek je 67,6 %.

P ř í k l a d 2

Způsob výroby methylesteru N-kyano-N'-3-[/5-/1-pyrrolidinylmethyl/-1,4-cyklohexadienyl/-oxy]propylkarbaminodithiokyseliny

a/ 9 g /0,038 mol/ 3-[/5-/1-pyrrolidinylmethyl/-1,4-cyklohexadienyl/oxy]-1-propanaminu

získaného jak je uvedeno v příkladu 1, se rozpustí v 10 ml isopropanolu za teploty místnosti. K takto získanému roztoku se přidá 5,5 g /0,038 mol/ dimethylesteru kyseliny N-kyancimino-dithiokarbamové.

Reakce začne probíhat za teploty místnosti, přičemž se uvolňuje merkaptan. Po půlhodině se reakční směs zahřeje k varu, a vaří se 1,5 hodiny a odpaří se sníženého tlaku. Výsledný produkt charakteru medu se rozpustí ve 40 ml acetonitrilu při zahřívání.

Potom se roztok ochladí a oddělené krystaly se odfiltrují a promyjí acetonitrilem. Získá se 1,1 g methylesteru N-kyano-N'-3-[3-1-pyrrolidinylmethyl/-1,4-cyklohexadienyl/-oxy]propylkarbaminodithiokyseliny o teplotě tání 117 až 119 °C.

Odpařením matečných louhů se dostane 11,5 g požadovaného produktu. R_f činí 0,45-/ethyl-acetát : pyridin : voda : kyselina octová = 60 : 20 : 11 : 6/ na silikagelových deskách /Kiesegel 60/.

b/ Postupuje se jak je popsáno v odstavci a/ s tím rozdílem, že se jako rozpouštědla použije 40 ml di-n-propyletheru a reakční směs se vaří 5 hodin. Tímto způsobem se získá 11,4 g produktu, který je podobný medu. R_f je 0,44. Složení eluční směsi je stejné jako je popsáno v odstavci a/. Produkt je identický se sloučeninou získanou podle odstavce a/.

c/ Postupuje se jak je popsáno v odstavci a/ s tím rozdílem, že se jako rozpouštědla použije 40 ml chloroformu a reakční směs se vaří 4,5 hodin. Tímto způsobem se získá 11,5 g produktu, který je podobný medu. R_f je 0,45 v eluční směsi popsané v odstavci a/. Produkt je identický se sloučeninou získanou podle odstavce a/.

d/ Postupuje se jak je popsáno v odstavci a/ s tím rozdílem, že se jako rozpouštědla použije 100 ml benzenu a reakční směs se vaří 10 minut. Tímto způsobem se získá 11,3 g produktu, který je identický se sloučeninou získanou podle odstavce a/. R_f je 0,45. /Složení eluční směsi je stejné jako je popsáno v odstavci a/.

e/ Postupuje se jak je popsáno v odstavci a/ s tím rozdílem, že se jako rozpouštědla použije 40 ml acetonitrilu a reakční směs se vaří 4,5 hodin. Tímto způsobem se získá 11,5 g produktu, který je identický se sloučeninou získanou podle odstavce a/. R_f je 0,44 v eluční směsi popsané v odstavci a/. Výtěžek je prakticky kvantitativní.

f/ 9 g /0,038 mol/ 3-[5-1-pyrrolidinylmethyl/-1,4-cyklohexadienyl/oxy-1-propanaminu se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu za teploty místnosti. Do takto získaného roztoku se vnese 5,5 g /0,038 mol/ dimethylesteru kyseliny N-kyanoiminodithiokarbamové a reakční směs se nechá stát za teploty 120 °C 5 hodin.

Reakční směs se potom ochladí, vylije na 100 ml vody a extrahuje čtyřikrát vždy 30 ml chlороformu. Chlороformové fáze se spojí, suší síranem hořečnatým a filtrují. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku.

Odparek se rozpustí ve 35 ml acetonitrilu při zahřívání. Takto získaný roztok se ochladí, oddělené krystaly se odfiltrují a promyjí acetonitrilem. Získá se 0,8 g methylesteru N-kyano-N'-3-[3-1-pyrrolidinylmethyl/-1,4-cyklohexadienyl/oxy]propylkarbaminodithiokyseliny, který má teplotu tání 116 až 118 °C.

Odpařením netačných louhů se získá 9,2 g produktu podobného medu R_f je 0,46. /Složení eluční směsi je stejné jako je popsáno v odstavci a/. Produkt je identický se sloučeninou vyrobenou podle příkladu 2a/.

P ř í k l a d 3

Způsob výroby 1-methyl-N⁵-3-[5-1-pyrrolidinylmethyl/-1,4-cyklohexadienyl/oxy]propyl/-1H-1,2,4-triazol-3,5-diaminu

a/ 9 g /0,027 mol/ methylesteru N-kyano-N'-3-[5-1-pyrrolidinylmethyl/-1,4-cyklohexadienyl/oxy]propylkarbaminothiokyseliny vyrobeného jak je popsáno v některém z příkladů 2a/ až 2f/ se rozpustí ve 200 ml n-butanolu za teploty místnosti.

K tomuto roztoku se přidá 1,24 g /0,027 mol/ methylhydrazinu. Hned začne reakce a přitom se vyvíjí merkaptan. Po 20 minutách se reakční směs zahřeje k varu a při stejné teplotě udržuje 20 hodin.

Potom se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. K takto získanému produktu podobnému medu se nalije 20 ml cyklohexanu a 5 ml acetonitrilu a směs se ochladí. Oddělené krystaly se odfiltrují a promyjí acetonitrem.

Získá se 7,5 g /83,8 %/ požadované sloučeniny o teplotě tání 81 až 84 °C. Surový produkt se rekrystaluje ze 60 ml směsi ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 1 : 4. Získá se 6,8 g /76 %/ požadovaného produktu o teplotě tání 86 až 87 °C.

b/ Postupuje se jako je uvedeno v odstavci a/ s tím rozdílem, že se jako rozpouštědla použije di-n-propyletheru. Po rekrystalizaci se získá 5,4 g /60,3 %/ produktu identického se sloučeninou vyrobenou v odstavci a/, která má teplotu tání 85 až 87 °C.

c/ Postupuje se jako je uvedeno v odstavci a/ s tím rozdílem, že se jako rozpouštědla použije benzenu. Po rekrystalizaci se získá 5,1 g /57 %/ produktu, má teplotu tání 85 až 88 °C. Sloučenina je identická se sloučeninou vyrobenou v odstavci a/.

d/ Postupuje se jako je uvedeno v odstavci a/ s tím rozdílem, že se použije 1,86 g /0,041 mol/ methylhydrazinu. Po rekrystalizaci se získá 6,6 g /73,9 %/ produktu identického se sloučeninou vyrobenou v odstavci a/, která má teplotu tání 85 až 87 °C.

P ř í k l a d 4

Způsob výroby 3-[5-1-piperidinylmethyl/-1,4-cyklohexadienyl/oxy]-1-propanaminu

4,62 g /0,1 mol/ ethanolu se přidá k 5,97 g /0,02 mol/ 3-[3-1-piperidinylmethyl/fenoxy]-1-propanaminu a v takto získaném roztoku se kondenzuje 200 ml amoniaku. Směs se ochladí na teplotu -75 °C na lázni tvořené suchým ledem v acetonu a po částech se přidává 2,41 g /0,105 mol/ rozdrceného kovového sodíku tak, že druhý a každý další podíl se vnese po úplném odbarvení roztoku.

Poté, co se přidá asi 0,5 g sodíku, modrá barva reakční směsi zůstane po dobu 2,5 až 3 hodiny. Po konečném odbarvení se směs refluxuje 30 minut a přidá 6,89 g /0,13 mol/ chloridu amonného. Když se amoniak odpaří, odparek se vyjme 200 ml diethyletheru, anorganická sůl odfiltruje a šestkrát promyje vždy 50 ml etheru.

Etherové roztoky se spojí a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Výsledný olejovitý produkt se podrobí frakcionované destilaci za sníženého tlaku. Získá se 4,85 g produktu o teplotě varu 130 až 135 °C/40 Pa, který je tvořen směsí zamýšlené sloučeniny a 3-[3-1-piperidinylmethyl/-1,4-cyklohexadienyl/oxy]-1-propanaminu v poměru 4 : 1.

Isomerní směs se podrobí opakované frakcionované destilaci za tlaku 40 Pa. Frakce vroucí za teploty 133 až 135 °C obsahuje více než 90 % požadované sloučeniny. Výtěžek je 78,0 %.

P ř í k l a d 5

Způsob výroby methylesteru N-kyano-N'-3-[5-/1-piperidinylmethyl/-1,4-cyklohexadienyl/-oxy]propylkarbamidothiokyseliny

3,0 g /0,012 mol/ čistého 3-[5-/1-piperidinylmethyl/-1,4-cyklohexadienyl/-oxy]-1-propanaminu vyrobeného podle příkladu 4 se rozpustí ve 30 ml diethyletheru a přidá 1,75 g /0,012 mol/ dimethylesteru kyseliny N-kyanoiminodithiokarbové, přičemž se uvolňuje merkaptan.

Reakční směs se vaří 2 hodiny a odpaří. Výsledný bílý pevný produkt se suspenduje v malém množství etheru a filtruje. Tímto způsobem se získá 3,9 g /93,3 %/ požadované sloučeniny o teplotě tání 90 až 95 °C. Sloučenina taje po rekrystalizaci z isopropanolu při 95 až 97 °C.

P ř í k l a d 6

Způsob výroby 1-methyl-N⁵-/3-[5-/1-piperidinylmethyl/-1,4-cyklohexadienyl/-oxy]propyl/-1H-1,2,4-triazol-3,5-diaminu

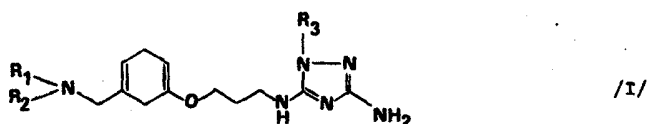
1,74 g /0,005 mol/ methylesteru N-kyano-N'-3-[5-/1-piperidinylmethyl/-1,4-cyklohexadienyl/-oxy]propylkarbamidothiokyseliny, vyrobeného podle příkladu 5, se rozpustí v 5 ml butanolu a k roztoku se přidá 0,62 g /0,054 mol/ methylhydrazinu.

Reakce začne najednou a přitom se uvolňuje merkaptan. Po 20 minutách se reakční směs uvede k varu a při této teplotě udržuje 20 minut. Směs se potom ochladí, rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku, k odparku se přidá malé množství směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1 a roztok se ochladí.

Oddělené krystaly se odfiltrují. Získá se 1,5 g /86,2 %/ požadovaného produktu o teplotě tání 100 až 103 °C. Po rekrystalizaci ze směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1 produkt taje při 105 až 106 °C.

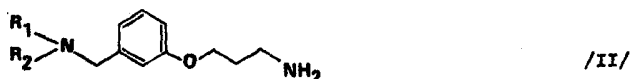
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby dihydroaryloxyalkylamino-1,2,4-triazolových derivátů obecného vzorce I

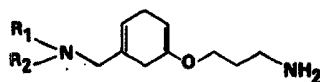


kde R₁ a R₂ tvoří dohromady s přilehlým atomem dusíku pyrrolidinylovou nebo piperidinylovou skupinu,

R₃ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky přijatelných solí, vyznačující se tím, že se redukuje aryloxyalkylamin obecného vzorce II

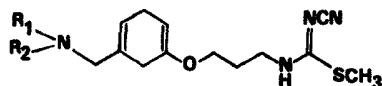


kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam,
1,1 až 4,5 molárními ekvivalenty, výhodně 2,5 molárními ekvivalenty kovového sodíku v kapalném amoniaku za teploty mezi -85 a -33 °C, takto získaný dihydroaryloxyalkylamin obecného vzorce III



/III/

kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam,
nechá reagovat s dimethylesterem kyseliny N-kyanoiminodithiokarbamové v protickém nebo aprotickém rozpouštědle, výhodně v isopropanolu, takto získaný isothiokarhamid obecného vzorce IV



/IV/

kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam,
nechá reagovat s 1,0 až 1,5 molárními ekvivalenty substituovaného hydrazinu obecného vzorce V



/V/

kde R_3 má výše uvedený význam,
v protickém nebo aprotickém organickém rozpouštědle, výhodně v n-butanolu, a popřípadě se takto získaný dihydroaryloxyalkylamino-1,2,4-triazol obecného vzorce I převede na farmaceuticky přijatelnou sůl.