



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

205050
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 405/04

(22) Přihlášeno 25 11 76
(21) (PV 8852-78)

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

(49) Zveřejněno 31 07 80

(45) Vydáno 15 01 84

(72)

Autor vynálezu

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

(73)

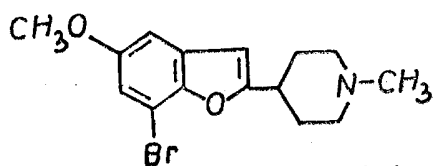
Majitel patentu

CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob přípravy 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)-1-methylpiperidinu

1

Vynález se týká způsobu přípravy nového 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)-1-methylpiperidinu vzorce I



(I)

a jeho adičních solí s kyselinami zvláště jeho farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami jak anorganickými, tak organickými.

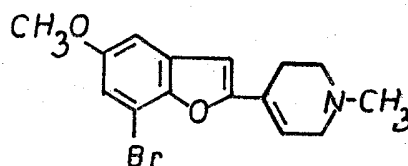
Sloučenina vzorce I a její adiční soli s anorganickými a organickými kyselinami má hodnotné farmaceutické vlastnosti.

Z výsledků isotopického stanovení enzymatické aktivity vyplývá, že u krys a u dalších pokusných zvířat brzdí monoaminoxidázu, zvláště selektivně a reverzibilně její A-formu, při orálním nebo subkutánním podání dávky 1,0 mg/kg. Zároveň sloučenina vzorce I vykazuje také ve srovnání s velmi silným brzděním A-formy monoaminoxidázy méně výrazné brzdění přijímání nor-

2

adrenalinu do srdce u krys při orálním nebo subkutánním podání dávky 10 až 100 mg/kg a brzdí přijímání serotoninu do synaptosomenu 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 sloučeninu vzorce I a její farmaceuticky přijatelné soli s anorganickými a organickými kyselinami jakožto antidepresiva, která se mohou podávat například orálně nebo parenterálně při ošetřování duševních depresí.

Nový 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)-1-methylpiperidin vzorce I a jeho adiční soli s kyselinami se způsobem podle vynálezu připravují tak, že se hydrogenuje 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin vzorce II



(II)

v přítomnosti oxidu platiny, paládia, rhodia nebo Raneyova niklu, jakožto katalyzátoru a získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převádí na adiční sůl s anorganickou nebo s organickou kyselinou, zvláště na farmaceuticky vhodnou sůl.

Katalytická hydrogenace sloučeniny vzorce II se může provádět za použití shora uvedených hydrogenačních katalyzátorů, například v přítomnosti paládia na uhlí nebo oxidu platiny, nebo v přítomnosti rhodia na uhlí nebo na oxidu hlinitém nebo se může provádět v přítomnosti Raneyova niklu, a to v inertním organickém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol nebo dioxan a popřípadě za přidání bromovodíkové kyseliny, při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku nebo za mírně zvýšené teploty až do asi 100 °C a za zvýšeného tlaku až asi za tlaku 10 MPa, přičemž se hydrogenace po přijetí ekvimolárního množství vodíku přeruší.

Výchozí látka vzorce II pro způsob podle vynálezu se může připravit dvoustupňově 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-(chloromethyl)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 ke vzniku etheru vedle 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 získají o sobě známým způsobem kvarternizací s reaktivními estery methanolu, například s estery halogenovodíkových kyselin, jako s bromidem nebo jodidem, odpovídající N-methylpyridinové sloučeniny. Kvarternizace se může provádět o sobě známými způsoby 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.

Výchozí látka vzorce II se získá ze shora uvedených pyridiniových sloučenin parciální redukcí s výhodou pomocí natriumborhydridu nebo kalium borhydridu v organickovodném prostředí, přičemž se například do předloženého roztoku pyridiniové sloučeniny v organickém, s vodou mísitelném rozpouštědle, jako například v nižším alkanolu, jako je methanol nebo ethanol, nebo v jejich směsi s vodou přidává poněkud vodný roztok natriumborhydridu a reakční směs se nechá pak ještě nějakou dobu dále reagovat, přičemž se udržuje re-

akční teplota asi 5 až 60 °C, s výhodou teplota místnosti až 35 °C.

Způsobem podle vynálezu získaná sloučenina vzorce I se může popřípadě o sobě známým způsobem organickými nebo anorganickými kyselinami převádět na adiční soli. Například se smíchá roztok sloučeniny vzorce I 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 jednoduchou 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 kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové, fosforečné, methansulfonové, ethansulfonové, 2-hydroxyethansulfonové, kyseliny octové, mléčné, jantarové, fumarové, maleinové, jablečné, vinné, citrónové, benzoové, salicylové, fenylctové, mandlové a embonové kyseliny.

Nová účinná látka, to znamená zásada vzorce I a její adiční soli se mohou podávat orálně, rektálně nebo parenterálně. Dávkování závisí na aplikačním způsobu, na druhu, stáří a na individuálním stavu. Denní dávky volné zásady nebo farmaceuticky vhodné soli volné zásady jsou 0,01 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 objasňuje blíže způsob přípravy nové sloučeniny vzorce I a dosud nepopsaných meziprojektů, neomezuje však nijak způsob podle vynálezu. Teploty se uvádějí ve °C.

Příklad

25,1 g (0,078 mol) 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se rozpustí v 970 ml methanolu a hydrogenuje se v přítomnosti 1,2 g katalyzátoru na bázi kysličníku platičitého a 13,1 g vodné 48% bromovodíkové kyseliny při teplotě 20 až 25 °C a za normálního tlaku tak dlouho, až se spotřebuje až asi 100 proc. teoreticky potřebného množství vodíku. Hydrogenace se přeruší, katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodný 2 N roztok amoniaku, oddělí se ethylacetátová fáze, promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se natriumsulfátem a odpaří se. Zbytek se destiluje ve vysokém vakuu (krátká cesta). Frakce přecházející při teplotě 180 až 200 °C a za tlaku 13,33 kPa je 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)-1-methylpiperidin. Z roztoku jeho zásady roztokem chlorovodíku v ethyl-

methylketonu připravený hydrochlorid má teplotu tání 231 až 234 °C.

Výchozí látka se může připravit tímto způsobem:

a) 75,5 g (0,327 mol) 3-brom-5-methoxy-salicylaldehydu, 53,6 g (0,327 mol) 4-(chlor-methyl)pyridinhydrochloridu, 194 g kalium-karbonátu 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 frakcí eluovanou 2 litry chloroformu je 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)pyridin, který má po překrystalování z ethylacetátu teplotu tání 149 až 152 °C.

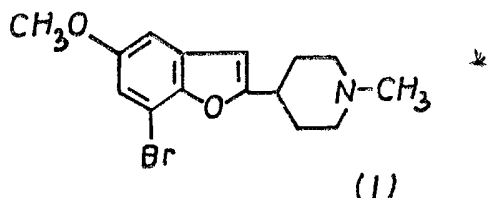
b) 23,4 g (0,767 mol) 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)pyridinu se rozpustí v

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.

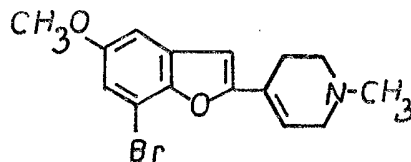
c) Do 31,2 g (0,07 mol) 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)-1-methylpyridiniumjodidu v 200 ml methanolu se přikape za míchání a vnějšího chlazení roztok 10,7 g natriumborhydridu v 60 ml vody takovým způsobem, aby reakční teplota nepřestoupila 35 °C. Pak se roztok míchá po dobu 20 hodin při teplotě místnosti. 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 ethertetrahydrofuran připravený hydrochlorid má po překrystalování z ethanolu teplotu tání 247 až 250 stupňů Celsia.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)-1-methylpiperidinu vzorce I



a jeho adičních solí s anorganickými a organickými kyselinami, zvláště farmaceuticky vhodných solí, vyznačený tím, že se hydrogenuje 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin vzorce II



v přítomnosti oxidu platiny, paládia nebo rhodia nebo Raneyova niklu jako katalyzátoru a popřípadě se získaná sloučenina vzorce I převádí na adiční sůl, zvláště na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se hydrogenuje 4-(7-brom-5-methoxy-2-benzofuranyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin v přítomnosti oxidu platiny, jakožto katalyzátoru a v přítomnosti bromovodíkové kyseliny.