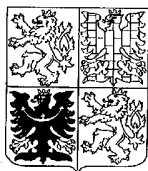


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 07.07.1998

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 09.07.1997

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1997/9708706

(33) Země priority: FR

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 17.05.2000
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: PCT/FR98/01446

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/02517

(21) Číslo dokumentu:

2000 -30

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. 7:

C 07 D 401/04

A 61 K 31/435

/(A 61 P 23/00, A 61 P 25/18, A 61 P 25/28, A 61 P 25/32, A 61 P 25/34, A 61 P 25/36)

(71) Přihlašovatel:

SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;

(72) Původce:

Lohead Alistair, Charenton, FR;

Jegham Samir, Argenteuil, FR;

Galli Frédéric, Saint Cloud, FR;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7,

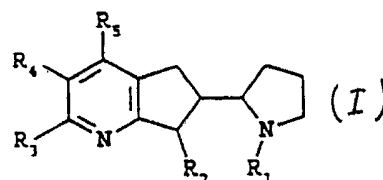
170 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty 6-pyrrolidin-2-ylpyrindinů, způsob jejich přípravy a farmaceutický prostředek, který je obsahuje

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, R_2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R_3 , R_4 a R_5 znamenají atom vodíku nebo atom halogenu nebo trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku. Sloučeniny jsou použitelné jako léčiva, při léčení případů psychiatrické patologie jako jsou schizofrenie, deprese, panické stavy, působící proti symptomům spojeným s odvykáním látek vyvolávajících závislost jako jsou tabák, alkohol, heroin, LSD, konopí, benzodiazepiny a při ošetřování poruch souvisejících s Alzheimerovou chorobou.



177 539/HK

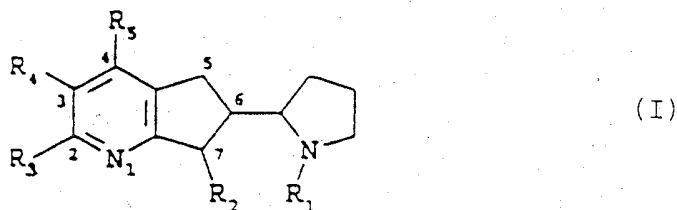
Deriváty 6-pyrrolidin-2-ylpyrindinů, způsob jejich přípravy a farmaceutický prostředek, který je obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů 6-pyrrolidin-2-ylpyrindinů, způsobu jejich přípravy a jejich použití pro farmaceutické prostředky.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

R_2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R_3 , R_4 a R_5 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom halogenu nebo trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Jestliže R_2 znamená atom vodíku, molekula sloučeniny obecného vzorce I obsahuje dva asymetrické atomy uhlíku, to je atom uhlíku v poloze 6 a atom uhlíku pyrrolidinového kruhu, ke kterému je připojen. Pro stejnou kombinaci substituentů R_1 , R_3 ,

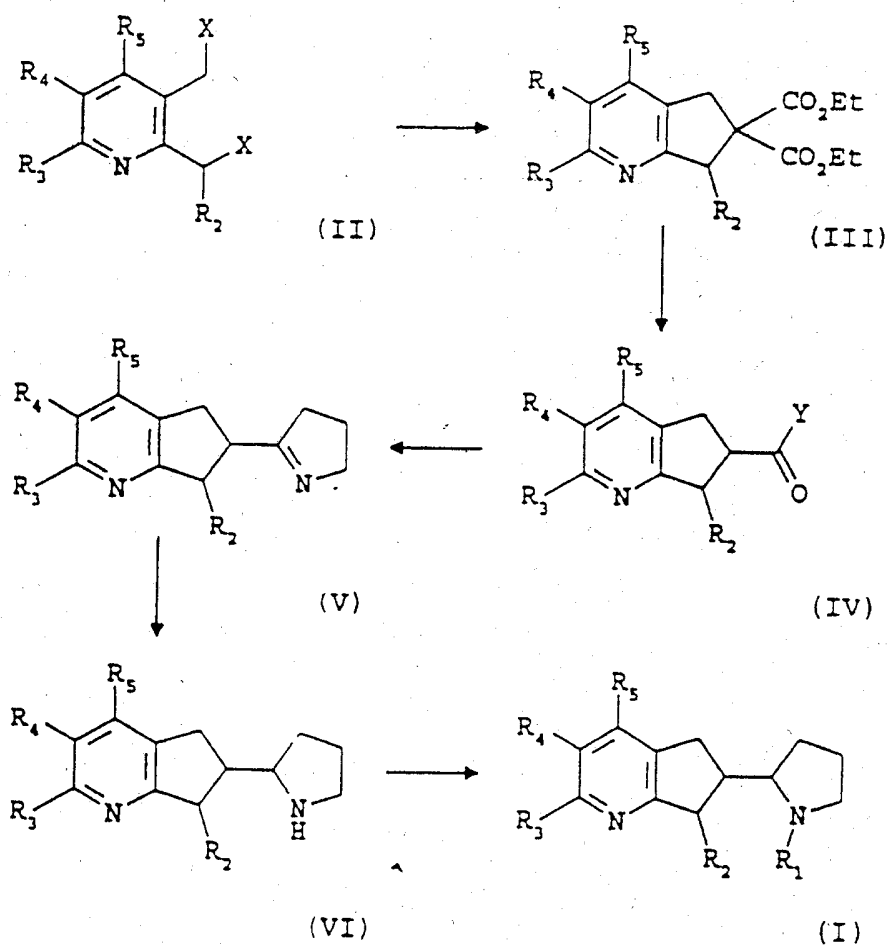
R_4 a R_5 tak sloučeniny podle vynálezu mohou existovat ve formě 4 různých isomerů.

Jesliže R_2 je jiné než atom vodíku, atom uhlíku v poloze 7 je také asymetrický. Pro stejnou kombinaci substituentů R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 tak sloučeniny podle vynálezu mohou existovat ve formě 8 různých optických isomerů.

Sloučeniny podle vynálezu mohou také existovat ve formě basí nebo adičních solí s kyselinami.

Podle vynálezu lze sloučeniny obecného vzorce I připravit podle postupu znázorněného v níže uvedeném schematu.

Schema



Derivát obecného vzorce II, kde X znamená atom halogenu a R_2 , R_3 , R_4 a R_5 mají výše uvedený význam, se nechá reagovat s diethylpropandioátem v basickém prostředí, čímž se získá přes bis-alkylaci cyklisovaný diester obecného vzorce III, který se zmýdelní za kyselých podmínek, nebo popřípadě za basických podmínek, na kyselinu obecného vzorce IV, kde Y znamená hydroxyskupinu. Tato kyselina se může převést na ester obecného vzorce IV, kde Y znamená alkoxyskupinu, nebo alternativně na Weinrebův amid obecného vzorce IV, kde Y znamená (N-alkoxy)alkylaminoskupinu.

Derivát obecného vzorce IV se potom zpracuje buď podle metody popsané v Tetrahedron Lett., (1984) 25 (46) 5271 nebo podle metody popsané v J. Med. Chem. (1997) 39 3235. Podle první z těchto metod se derivát obecného vzorce IV nechá reagovat s organohořečnatým činidlem odvozeným od 3-brompropanaminu, ve kterém je aminová funkce chráněna silylovou funkcí, načež se tato funkce hydrolysuje v kyselém prostředí. Podle druhé z těchto metod se derivát obecného vzorce IV nechá reagovat s N-vinylpyrrolid-2-onem za basických podmínek, čímž vznikne meziprodukt, který se hydrolysuje v kyselém prostředí.

Získá se imin obecného vzorce V, který se redukuje na derivát obecného vzorce VI činidlem, jako je borohydrid sodný nebo kyanoborohydrid sodný, ve vhodném rozpouštědle.

Cis a trans stereoisomery vzniklé během tohoto stupně lze oddělit chromatografií na více polární isomery a méně polární isomery.

V případě potřeby je možno v tomto stupni také rozdělit enantiomery, například zpracováním cis nebo trans stereoisomeru obecného vzorce VI chirálním substrátem, například S-prolinovým derivátem, za podmínek peptidové kondensace, například v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu, čímž se získá derivát obecného vzorce I, kde R_1 znamená prolinylovou skupinu, ve formě směsi diastereoisomerů, které

lze rozdělit chromatograficky. Enantiomery se potom získají zpracováním každého z diastereoisomerů v kyselém prostředí. Nakonec a v případě potřeby lze zavést skupinu R_1 jinou než je atom vodíku, tím, že se provede alkylace dusíku v pyrrolidinovém kruhu jakýmkoliv známým postupem, například redukativní methylací podle Eschweiler-Clarkovy metody (formaldehyd a kyselina mravenčí), nebo redukativní aminací v přítomnosti aldehydu a kyanoborohydridu sodného, nebo alternativně acylací, čímž se získá amid, který se redukuje na amin za použití činidla, jako je lithiualuminiumhydrid.

Pro určité sloučeniny nemohou být ve výchozí sloučenině obecného vzorce I přítomny všechny substituenty R_2 , R_3 , R_4 a R_5 , v závislosti na jejich povaze lze tyto substituenty zavádět do jedné a/nebo dalších sloučenin obecných vzorců III, IV, V, VI a I, kde R_2 , R_3 , R_4 a/nebo R_5 znamenají atomy vodíku, podle jakéhokoliv za známých způsobů, například podle způsobu popsaného v J. Het. Chem. (1996) 33 1051 až 1056, popřípadě po aktivaci dusíku v pyridinovém kruhu tvorbou odpovídajícího N-oxidu.

V následujících příkladech je popsána příprava řady sloučenin podle vynálezu. Elementární mikroanalysy a IR a NMR spektra potvrzují struktury získaných sloučenin.

Čísla v názvech příkladů uváděná v závorkách odpovídají číslům v prvním sloupci tabulky 1 uvedené níže.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1 (Sloučeniny č. 1 a 2)

Hydrochloridy (2:1) isomerů (+)-6-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu

1.1 Diethyl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindin-6,6-dikarboxylát

3,25 g (0,0140 mol) sodíku se rozpustí v 200 ml ethanolu v 500 ml tříhrdlé baňce. Přidá se 7,53 g (0,047 mol)

diethylmalonátu a roztok se míchá po dobu 5 minut. Potom se přidá 10 g (0,047 mol) 2,3-bis(chlormethyl)pyridinu (popsaného v J. Het. Chem. (1972) 9 (4) 843 až 848) suspendovaného v 150 ml ethanolu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin.

Směs se přefiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme do vody a extrahuje se dichlormethanem. Získá se tak 11,9 g produktu ve formě oleje.

1.2 6,7-dihydro-5H-1-pyrindin-6-karboxylová kyselina ve formě hydrochloridu

Směs 9,25 g (0,035 mol) diethyl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindin-6,6-dikarboxylátu a 200 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin v 500 ml baňce s kulatým dnem.

Směs se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se vysuší v přítomnosti oxidu fosforečného. Získá se tak 5,1 g produktu ve formě amorfnní pevné látky.

1.3 N-methoxy-N-methyl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindin-6-karboxamid

Do 250 ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem se zavede 9,9 g (49,6 mmol) 6,7-dihydro-5H-1-pyrindin-6-karboxylové kyseliny ve formě hydrochloridu rozpuštěné ve 120 ml dimethylformamidu. Po částech se přidá 9,65 g (59,5 mmol) 1,1'-karbonylbis-1H-imidazolu a reakční směs se míchá, až vývin plynu ustane. Přidá se 5,8 g (59,5 mmol) N-methoxymethylamin-hydrochloridu a v míchání se pokračuje po dobu 3 hodin.

Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se vyjme do vody a extrahuje se chloroformem. Produkt se čistí chromatografií na silikagelu a eluuje se směsí 10/90 heptanu a ethylacetátu. Získá se tak 7,3 g produktu ve formě oleje.

1.4 Hydrochloridy isomerů (+)-6-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu

Do 250 ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem se zavede 2,06 g (10 mmol) N-methoxy-N-methyl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindin-6-karboxamidu rozpuštěného v 100 ml etheru, přidává se roztok

[lakuna] (30 mmol) brom[3-(2,2,5,5-tetramethyl-1-aza-2,5-disilacyklopent-1-yl)propyl]magnesia rozpuštěného v 10 ml etheru při teplotě místnosti po dobu 15 minut a roztok se míchá po dobu 15 hodin. Směs se ochladí na 4 °C a pomalu se přidává 20 ml 3,55 M roztoku kyseliny chlorovodíkové v ethanolu. Vzniklá sraženina se odebere, vyjme se do ethanolu a míchá se při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Po částech se při 4 °C přidává 6,28 g (100 mmol) kyanoborohydridu sodného a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodin.

Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se vyjme do vody a zalkalísuje se přidáním koncentrovaného hydroxidu sodného. Směs se extrahuje chloroformem, čímž se získají surové reakční produkty. Isomery se rozdělí chromatograficky na silikagelu, elucí směsí 95/5/0,5 chloroformu, methanolu a vodného amoniaku. Získá se tak 0,65 g méně polárního isomeru (zde označen jako "isomer A") ve formě amorfní pevné látky, který se převede na hydrochlorid (2:1) obvyklým postupem, teplota tání: 228 až 229 °C, a 0,27 g více polárního isomeru (zde označen jako "isomer B") ve formě amorfní pevné látky, který se převede na hydrochlorid (2:1) stejným postupem, teplota tání: 176 až 177 °C.

Příklad 2 (Sloučenina č. 7)

Hydrochlorid (2:1) (+)-6-(1-methylpyrrolidin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu (odvozenéhp od isomeru A)

Směs 0,38 g (1,45 mmol) isomeru A (+)-6-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu rozpuštěného v 3,5 ml kyseliny mravenčí a 3,5 ml 37% vodného roztoku formaldehydu se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 2,5 hodiny v 25 ml baňce s kulatým dnem.

Směs se ochladí a přidá se nasycený roztok hydrogen-uhličitanu sodného. Vzniklá směs se extrahuje chloroformem a

organická fáze se vysuší a odpaří se, čímž se získá produkt ve formě base. Ta se převede na hydrochlorid (2:1) přidáním roztoku kyseliny chlorovodíkové v ethanolu. Získá se tak 0,25 g produktu.

Teplota tání: 87 až 89 °C.

Příklad 3 (Sloučenina č. 8)

Fumarát (2:1) ($\pm$)-6-(1-methylpyrrolidin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrindinu (odvozeného od isomeru B)

Vychází se z více polárního isomeru získaného ve stupni 1.4 a pracuje se podle postupu popsaného v příkladu 2, přičemž se získá konečná sloučenina, která se převede na fumarát (2:1). Teplota tání: 116 až 118 °C.

Příklad 4 (Sloučeniny č. 3 a 4)

Hydrochloridy (2:1) enantiomerů 6-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu (odvozeného od isomeru A)

4.1 Ethyl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindin-6-karboxylát

Do 1 l baňky s kulatým dnem se zavede 38 g (0,193 mol) 6,7-dihydro-5H-1-pyrindin-6-karboxylové kyseliny ve formě hydrochloridu rozpuštěné v 500 ml ethanolu a roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin.

Reakční směs se ochladí, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme do vody a vodný roztok se zalkalísuje přidáním uhličitanu draselného. Získaná směs se extrahuje chloroformem a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se vyjme do směsi 97/3 chloroformu a methanolu a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se tak 15 g produktu ve formě oleje.

4.2 Hydrochlorid (2:1) ($\pm$)-6-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu

Do 500 ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem se v atmosféře argonu zavede 65,5 ml (130 mmol) 2M roztoku lithium-

diisopropylamidu v hexanu. Roztok se ochladí na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a po kapkách se během 20 minut přidává 14,56 g (130 mmol) N-vinylpyrrolidin-2-onu rozpuštěného ve 100 ml tetrahydrofuranu. Roztok se míchá při teplotě $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 hodiny. Potom se přidá 25 g (130 mmol) ethyl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindin-6-karboxylátu rozpuštěného ve 100 ml tetrahydrofuranu a v míchání se pokračuje při teplotě místnosti po dobu 20 hodin.

Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se vyjme do 500 ml vodné 6 M kyseliny chlorovodíkové. Získaný roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin a potom se ochladí na $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pak se zalkalísuje přidáním koncentrovaného hydroxidu sodného a extrahuje se chloroformem. Získá se tak 18 g produktu ve formě oleje.

Hydrochlorid (2:1) se získá obvyklým zpracováním base kyselinou chlorovodíkovou v ethanolu.

Teplota tání: $204\text{ až }205\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4.3 Isomery ($\pm$)-6-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu

Do 250 ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem se zavede 18 g (97 mmol) ($\pm$)-6-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu rozpuštěného ve 100 ml methanolu v přítomnosti 11 ml (193 mmol) kyseliny octové. Směs se ochladí na $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ a po částech se přidávají 4 g (106 mmol) borohydridu sodného. Směs se míchá při teplotě $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 hodiny a hydrolysuje se přidáním 100 ml vody.

Vzniklá směs se zalkalísuje přidáním koncentrovaného hydroxidu sodného. Směs se extrahuje chloroformem a rozpouštědlo se odpaří. Získané isomery (A a B) se rozdělí chromatograficky na silikagelu elucí směsí 90/10/1 chloroformu, methanolu a vodného amoniaku. Získá se tak 6,6 g méně polárního isomeru (isomer A) a 3,45 g více polárního isomeru (isomer B).

4.4 Diastereoisomery (S)-2-(6,7-dihydro-5H-1-pyrindin-6-yl)-1-(pyrrolidin-2-ylkarbonyl)pyrrolidinu (odvozeného od isomeru A)

Do 100 ml tříhrdlé baňky s kulatým dnem se zavede při teplotě místnosti 6,18 g (32,8 mmol) A isomeru (+)-6-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu rozpuštěného v 50 ml dichlormethanu. Přidá se 6,77 g (32,8 mmol) dicyklohexylkarbo-diimidu a 7,06 g (32,8 mmol) N-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-(S)-prolinu. Rychle se utvoří sraženina. Suspense se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny.

Sraženina se odstraní filtrací a filtrát se zpracuje 50 ml trifluoroctové kyseliny, přičemž se roztok míchá po dobu 30 minut.

Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku, zbytek se vyjme do 200 ml ledové vody a zalkalísuje se přidáním koncentrovaného vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se extrahuje chloroformem a chloroformové extrakty se vysuší a odpaří. Produkty se získají jako směs diastereoisomerů, které se rozdělí chromatograficky na silikagelu elucí směsí 90/10/1 chloroformu, methanolu a vodného amoniaku.

Získá se tak 2,86 g méně polárního diastereoisomeru ve formě hustého oleje, $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$ ($c = 1$, MeOH) a 2,71 g více polárního diastereoisomeru ve formě hustého oleje, $[\alpha]_D^{20} = -133,7^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

4.5 Hydrochlorid (2:1) (-)-6-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu (sloučenina č. 4)

2,70 g (9,46 mmol) méně polárního diastereoisomeru (S)-2-(6,7-dihydro-5H-1-pyrindin-6-yl)-1-(pyrrolidin-2-yl-karbonyl)pyrrolidinu získaného ve výše uvedeném stupni, rozpuštěného v 50 ml vodné 6 M kyseliny chlorovodíkové se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 48 hodin v 100 ml baňce s kulatým dnem. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a zalkalísuje se přidáním koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného. Směs se extrahuje chloroformem a extrakty se vysuší a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu elucí směsí 90/10/1 chloroformu, methanolu a vodného amoniaku. Vyčištěný produkt se zpracuje 2 ekvivalenty

kyseliny chlorovodíkové v ethanolu. Získá se tak 1,8 g produktu ve formě hydrochloridu.

Teplota tání: 241 až 242 °C. $[\alpha]_D^{20} = -8,9^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

4.6 Hydrochlorid (2:1) (+)-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu (sloučenina č. 3)

Vychází se z více polárního diastereoisomeru získaného ve stupni 4.4 a pracuje se podle postupu popsaného ve stupni 4.5 a získá se konečná sloučenina ve formě hydrochloridu (2:1).

Teplota tání: 240 až 241 °C. $[\alpha]_D^{20} = +7,7^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

Příklad 5 (Sloučeniny č. 5 a 6)

Hydrochloridy (2:1) enantiomerů 6-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu (odvozeného od isomeru B)

5.1 Diastereoisomery (S)-2-(6,7-dihydro-5H-1-pyrindin-6-yl)-1-(pyrrolidin-2-ylkarbonyl)pyrrolidinu (odvozeného od isomeru B)

Vychází se z B isomeru získaného ve stupni 4.3 a pracuje se podle postupu popsaného ve stupni 4.4, přičemž se získají požadované sloučeniny.

Tak méně polární diastereoisomer se získá ve formě hustého oleje, $[\alpha]_D^{20} = +40,4^\circ$ ($c = 1$, MeOH), a více polární diastereoisomer se získá ve formě hustého oleje, $[\alpha]_D^{20} = -118,5^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

5.2 Hydrochlorid (2:1) (-)-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu (sloučenina č. 6)

Vychází se z méně polárního diastereoisomeru získaného ve stupni 5.1 a pracuje se podle postupu popsaného ve stupni 4.5, přičemž se získá konečná sloučenina ve formě hydrochloridu (2:1).

Teplota tání: 223 až 224 °C. $[\alpha]_D^{20} = -9,1^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

5.3 Hydrochlorid (2:1) (+)-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu (sloučenina č. 5)

Vychází se z více polárního diastereoisomeru získaného ve stupni 5.1 a pracuje se podle postupu popsáného ve stupni 4.5, přičemž se získá konečná sloučenina ve formě hydrochloridu (2:1)

Teplota tání: 219 až 220 °C. $[\alpha]_D^{20} = +6,6^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

Příklad 6 (Sloučenina č. 9)

Fumarát (3:2) (+)-6-(1-methylpyrrolidin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu

Vychází se z hydrochloridu (2:1) (-)-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu získaného ve stupni 5.2 a pracuje se postupem popsáním v příkladu 2, přičemž se získá konečná sloučenina ve formě fumarátu (3:2).

Teplota tání: 91 až 93 °C. $[\alpha]_D^{20} = +12,4^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

Příklad 7 (Sloučenina č. 10)

Fumarát (3:2) (-)-6-(1-methylpyrrolidin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu

Vychází se z hydrochloridu (2:1) (+)-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu získaného ve stupni 5.3 a pracuje se postupem popsáním v příkladu 2, přičemž se získá konečná sloučenina ve formě fumarátu (3:2).

Teplota tání: 110 až 112 °C. $[\alpha]_D^{20} = -10,3^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

Příklad 8 (Sloučenina č. 11)

Hydrobromid (2:1) ($\pm$)-4-chlor-6-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu

8.1 1,1-dimethylethyl-2-(6,7-dihydro-5H-pyrindin-6-yl)pyrrolidin-1-karboxylát

1,3 g (4,68 mmol) hydrochloridu (2:1) ($\pm$)-6-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu se zpracuje hydroxidem

sodným, čímž se uvolní base, která se extrahuje dichlormethanem a organická fáze se vysuší a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku.

Odpařený zbytek se rozpustí v 20 ml dichlormethanu, přidá se 1,08 g (4,98 mmol) bis(1,1-dimethylethyl)dikarbonátu, směs se míchá po dobu 1 hodiny a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku.

Získá se 1,44 g sloučeniny, která se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

8.2 1,1-dimethylethyl-2-(N-oxid-6,7-dihydro-5H-pyrindin-6-yl)pyrrolidin-1-karboxylát

1,43 g (4,98 mmol) 1,1-dimethylethyl-2-(6,7-dihydro-5H-pyrindin-6-yl)pyrrolidin-1-karboxylátu se rozpustí v 20 ml dichlormethanu, přidá se 1,11 g (6,47 mmol) 3-chlorperbenzoové kyseliny a směs se míchá po dobu 1 hodiny.

Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se promyje roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a extrahuje se dichlormethanem, organická fáze se vysuší a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 1,50 g hustého oleje, který se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

8.3 Hydrobromid (2:1) ($\pm$)-4-chlor-6-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu

1,50 g (4,93 mmol) 1,1-dimethylethyl-2-(N-oxid-6,7-dihydro-5H-pyrindin-6-yl)pyrrolidin-1-karboxylátu se rozpustí v 21,1 ml fosforoxychloridu a roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin.

Směs se odpaří k suchu, zbytek se vyjme do vody a vodného amoniaku na pH 10, extrahuje se dichlormethanem, organická fáze se odfiltruje, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografií na koloně silikagelu, elucí směsí 90/10 dichlormethanu a methanolu. Produkt se převede na sůl s kyselinou bromovodíkovou a hydrobromid se překrystaluje ze směsi ethanolu a 2-propanolu.

Získá se 0,305 g sloučeniny.

Teplota tání: 210 °C (rozklad).

Příklad 9 (Sloučenina č. 12)

Hydrobromid (2:1) (+)-4-chlor-6-(1-methylpyrrolidin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu

0,262 g (0,683 mmol) hydrobromidu (2:1) (+)-4-chlor-6-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu se rozpustí v 20 ml ethanolu, přidá se 102 µl (1,37 mmol) 37% formaldehydu, potom 78,2 µl (1,37 mmol) kyseliny octové a pak při teplotě 0 °C a v atmosféře argonu 86 mg (1,37 mmol) kyanoborohydridu sodného a směs se míchá po dobu 2 hodin.

Směs se zahustí k suchu, zbytek se vyjme do vody a potom do hydroxidu sodného na pH 10 a směs se extrahuje dichlormethanem.

Organická fáze se vysuší a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 0,167 g produktu, který se čistí chromatografií v tenké vrstvě.

Získá se 0,133 g base, která se zpracuje bromovodíkovou kyselinou v přítomnosti kyseliny octové a nakonec se izoluje 0,224 g hydrobromidu.

Teplota tání: 220 °C (rozklad).

Příklad 10 (Sloučeniny č. 13 a 14)

Hydrobromid (2:1) (+)-2-chlor-6-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu

10.1 6-chlorpyridin-2,3-dikarboxylová kyselina
(viz J. Org. Chem. (1990) 55 1928 až 1932).

1596 g (7 mol) kyseliny jodisté se rozpustí v 1 l vody, 1 l acetonitrilu, načež se přidá 80,67 g (0,493 mol) 2-chlorchinolinu rozpuštěného v 1 l tetrachlormethanu.

Homogenní dvoufázová směs se míchá a přidá se 2,04 g (9,86 mmol) chloridu ruthenia. Reakce je exotermická a působí

var tetrachlormethanu po dobu více než 1 hodiny. Směs se nechá ochladit na teplotu místnosti a nechá se stát přes noc.

Směs se přefiltruje přes filtrační papír, vodná fáze se oddělí po usazení fází a extrahuje se několikrát ethylacetátem a organické fáze se spojí. Po promytí vodou, vysušení nad síranem sodným a odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se izoluje 59,78 g sloučeniny.

Teplota tání: 139,5 °C.

10.2 Diethyl-6-chlorpyridin-2,3-dikarboxylát

11 g (54,6 mmol) 6-chlorpyridin-2,3-dikarboxylové kyseliny se rozpustí v 70 ml ethanolu, roztok se ochladí na 4 °C, po kapkách se přidává 8 ml (109 mmol) thionylchloridu a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a zahřívá se k varu pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme do 100 ml vody, přidá se uhličitán draselný na pH 8 a směs se extrahuje dichlormethanem. Po promytí, vysušení a odpaření rozpouštědla se získá 13,7 g sloučeniny, která se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

10.3 6-chlorpyridin-2,3-dimethanol

13,56 g (52,6 mmol) diethyl-6-chlorpyridin-2,3-dikarboxylátu se rozpustí ve 100 ml ethanolu, roztok se ochladí na 3 °C, přidají se 4 g (105 mmol) borohydridu sodného, potom po částech 5,84 g (52,6 mmol) chloridu vápenatého, přičemž se monitoruje teplota. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a v míchání se pokračuje po dobu 24 hodin.

Směs se ochladí na teplotu 3 °C, přidá se roztok 4 ml koncentrované kyseliny sírové v 36 ml vody, směs se míchá po dobu 30 minut, přefiltruje se, sraženina se propláchne ethanolem, k filtrátu se přidá koncentrovaný hydroxid sodný na pH 10, směs se zahustí za sníženého tlaku, zbytek se vyjme do ethanolu, směs se přefiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku.

Získá se 6,11 g sloučeniny. Teplota tání: 368 až 369 °C.

10.4 6-chlor-2,3-di(chlormethyl)pyridin

K 35 ml thionylchloridu se přidá 5,45 g (31,4 mmol) 6-chlorpyridin-2,3-dimethanolu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodin a potom se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin.

Směs se nechá vychladnout, naleje se na led a neutralisuje se koncentrovaným hydroxidem sodným. Směs se extrahuje dichlormethanem, organická fáze se promyje, vysuší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku.

Získá se 4,79 g sloučeniny ve formě oleje.

10.5 Diethyl-2-chlor-6,7-dihydro-5H-1-pyrindin-6,6-di-karboxylát

1,03 g (44,6 mmol) sodíku se rozpustí v 60 ml ethanolu, přidá se 3,58 g (22,3 mmol) diethylmalonátu, směs se míchá po dobu 5 minut, ochladí se na +2 °C a pomalu se přidává 4,7 g 6-chlor-2,3-di(chlormethyl)pyrindinu rozpuštěného v 45 ml ethanolu. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchání se provádí po dobu 4 hodin.

Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme do vody, směs se extrahuje dichlormethanem a organická fáze se promyje, vysuší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku.

Získá se 6,4 g sloučeniny ve formě oleje.

10.6 Hydrobromid (2:1) (+)-2-chlor-6-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu

2-chlor-6,7-dihydro-5H-1-pyrindin-6-karboxylová kyselina se připraví za podmínek obdobných podmínkám popsaným ve stupni 1.2, načež se provádí postup za podmínek obdobných podmínkám popsaným ve stupních 4.1 až 4.3.

Teplota tání: 200 až 203 °C (A isomer)

224 až 225 °C (B isomer)

Příklad 11 (Sloučeniny č. 17 a 18)

Hydrobromid (2:1) ($\pm$)-2-methoxy-6-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu

11.1 Dimethyl-6-chlorpyridin-2,3-dikarboxylát

Vychází se z 59,3 g (0,294 mol) 6-chlorpyridin-2,3-dikarboxylové kyseliny, 500 ml methanolu a 47 ml thionylchloridu a pracuje se za podmínek obdobných podmínkám popsaným ve stupni 10.2, přičemž se získá 64,8 g diesteru.

11.2 Dimethyl-6-methoxypyridin-2,3-dikarboxylát

6,1 g (0,265 mol) sodíku se rozpustí v 300 ml methanolu, přidá se 47 g (0,205 mol) methyl-6-chlorpyridin-2,3-dikarboxylátu rozpuštěného ve 100 ml methanolu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Chlorid sodný se oddělí filtrací, přidá se opatrně několik kousků suchého ledu, čímž se směs nasatí oxidem uhličitým, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozmělní ve 100 ml vody a pevná látka se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se.

Získá se 39,3 g sloučeniny.

Teplota tání: 56 až 59 °C.

11.3 6-methoxypyridin-2,3-di(methanol)

39 g (0,173 mol) dimethyl-6-methoxypyridin-2,3-dikarboxylátu se rozpustí v 1 l diethyletheru, pomalu se přidá 13,14 g (0,346 mol) lithiualuminumhydridu, přičemž se teplota udržuje pod 30 °C, načež se směs nechá míchat po dobu 1 hodiny a 30 minut. Přidá se nasycený vodný roztok síranu sodného, směs se chladí na 4 °C, až ustane vývin plynu a v míchání se pokračuje za studených podmínek po dobu 1 hodiny a 30 minut.

Směs se přefiltruje, pevná látka se propláchne methanolem a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku.

11.4 Hydrobromid (2:1) ($\pm$)-2-methoxy-6-pyrrolidin-2-yl-6,7-dihydro-5H-1-pyrindinu

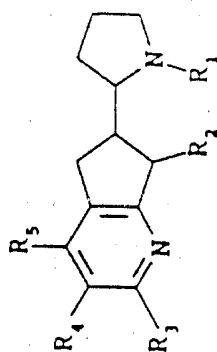
Vychází se z 6-methoxypyridin-2,3-di(methanolu) a pracuje se za podmínek obdobných podmínkám podle příkladů 10.4 až 10.6.

Teploty tání: 208 až 209 °C (A isomer)

172 až 174 °C (B isomer).

V následující tabulce jsou znázorněny chemické struktury a fyzikální vlastnosti řady sloučenin podle vynálezu.

Tabulka



$R_2 = R_4 = H$

č.	R ₁	R ₃	R ₅	stereochemie	poznámky	sůl	t.t. (°C)	[α] _D ²⁰ (°)
1	H	H	H	(±)	A isomer	HCl 2:1	228-229	-
2	H	H	H	(±)	B isomer	HCl 2:1	176-177	-
3	H	H	H	(+) enantiomer č. 1	odvozený od A isomeru	HCl 2:1	240-241	7,7
4	H	H	H	(-) enantiomer č. 1				
5	H	H	H	(+) enantiomer č. 2	odvozený od B isomeru	HCl 2:1	241-242	-8,9
6	H	H	H	(-) enantiomer č. 2				
7	CH ₃	H	H	(±)	odvozený od č. 1	HCl 2:1	87-89	-
8	CH ₃	H	H	(±)	odvozený od č. 2	fum. 2:1	116-118	-
9	CH ₃	H	H	(+) enantiomer č. 8	odvozený od č. 6	fum. 3:2	91-93	12,4
10	CH ₃	H	H	(-) enantiomer č. 8	odvozený od č. 5	fum. 3:2	110-112	-10,3
11	H	H	Cl	(±)	B isomer	HBr 2:1	210 (r)	-
12	CH ₃	H	Cl	(±)	B isomer	HBr 2:1	220 (r)	-

09.01.00

Č.	R ₁	R ₃	R ₅	stereochemie	poznámky	sůl	t.t. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
13	H	Cl	H	(±)	A isomer	HBr 2:1	200-203	-
14	H	Cl	H	(±)	B isomer	HBr 2:1	224-225	-
15	CH ₃	Cl	H	(±)	A isomer	HBr 2:1	olej	-
16	CH ₃	Cl	H	(±)	B isomer	HCl 1:1	131-134	-
17	H	OCH ₃	H	(±)	A isomer	HBr 2:1	208-209	-
18	H	OCH ₃	H	(±)	B isomer	HBr 2:1	172-174	-

Ve sloupci "sůl" "HCl" znamená hydrochlorid, "HBr" znamená hydrobromid a "fum." znamená fumarát nebo (E)-2-butendioát, v témže sloupci jsou uvedeny poměry kyseliny:base. Ve sloupci "t.t. (°C)" znamená teplotu tání ve stupních Celsia a "r" znamená rozklad. Ve sloupci " $[\alpha]_D^{20}$ " jsou uvedeny rotace pro c = 1, MeOH.

09.01.00

Sloučeniny podle vynálezu se podrobí testům, které prokazují jejich terapeutické vlastnosti.

Tak byly studovány na afinitu k receptorům nikotinu podle postupů popsaných v pracích Anderson a Arneric, Eur. J. Pharmacol. (1994) 253 261 a Hall a j., Brain Res. (1993) 600 127.

Samci krys Sprague Dawley o hmotnosti 150 až 200 g se dekapitují a rychle se vyjme celý mozek, homogenisuje se v 15 objemech 0,32 M roztoku sacharosy při teplotě 4 °C a potom se centrifuguje při 1 000 x g po dobu 10 minut. Peletky se vyhodí a supernatant se centrifuguje při 20 000 x g po dobu 20 minut při teplotě 4 °C. Peletky se odeberou a homogenisují se za použití homogenisátoru Polytron™ v 15 objemech dvakrát destilované vody při teplotě 4 °C, načež se centrifugují při 8 000 x g po dobu 20 minut. Peletky se vyhodí a supernatant a povrchová vrstva kůže ("buffy coat") se centrifuguje při 4 000 x g po dobu 20 minut, peletky se odeberou, promyjí se dvakrát destilovanou vodou při teplotě 4 °C a ještě jednou se centrifugují a potom se skladují při teplotě -80 °C.

V den pokusu se tkáň nechá pomalu roztát a suspenduje se ve 3 objemech pufru. 150 µl této membránové suspence se inkubuje při teplotě 4 °C po dobu 120 minut v přítomnosti 100 µl 1 nM [³H]cytisinu v konečném objemu 500 µl pufru v přítomnosti nebo bez přítomnosti testované sloučeniny. Reakce se ukončí filtrací přes filtry Whatman GF/B™ předem zpracované polyethyleniminem, filtry se promyjí dvakrát, 5 ml pufru při teplotě 4 °C a radioaktivita zachycená na filtru se měří kapalinovou scintigrafií. Nespecifická vazba se stanoví v přítomnosti 10 µM (-)-nikotinu. Nespecifická vazba představuje 75 až 85 % celkové vazby zachycené na filtru. Pro každou koncentraci testované sloučeniny se stanoví procento inhibice specifické vazby [³H]cytisinu a potom se vypočte IC₅₀, to je koncentrace sloučeniny, která inhibuje 50 % specifické vazby.

Hodnoty IC_{50} pro sloučeniny podle vynálezu jsou mezi 0,001 a 1 μM .

Výsledky biologických testů provedené se sloučeninami podle vynálezu ukazují, že tyto sloučeniny jsou účinnými a selektivními cholinergickými ligandy pro receptory nikotinu.

Tyto výsledky doporučují použití těchto sloučenin pro ošetřování nebo prevenci chorob spojených s dysfunkcí receptorů nikotinu, zejména v centrálním nervovém systému nebo v gastrointestinálním systému.

V centrálním nervovém systému tyto choroby zahrnují poruchy vědomí, přesněji poruchy paměti, ale také poruchy pozornosti spojené s Alzheimerovou chorobou, s patologickým stárnutím (Age-Associated Memory Impairment, AAMI), s Parkinsonovou chorobou, s trisomií 21 (Downův syndrom), s Korsakoffovým alkoholickým syndromem a s vaskulární demencí (multi-infarct dementia, MID).

Sloučeniny podle vynálezu jsou také použitelné pro ošetřování motorických poruch pozorovaných při Parkinsonově chorobě nebo jiných neurologických poruch, jako jsou Huntingtonova chorea, Tourettův syndrom, opožděná dyskinese a hyperkinese.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou také použít pro kurativní nebo symptomatické léčení cerebrovaskulárních úrazů a cerebrálních hypoxických záchvatů. Mohou se použít v případech psychiatrické patologie, jako jsou schizofrenie, deprese, stavy úzkosti, záchvaty paniky, stavy nutkání a obsesivní chování. Mohou také preventivně působit proti symptomům spojeným s odvykáním tabáku, alkoholu nebo jiných látek, které vyvolávají závislost, jako jsou kokain, LSD, konopí nebo benzodiazepiny. Rovněž se mohou také použít pro léčení bolesti.

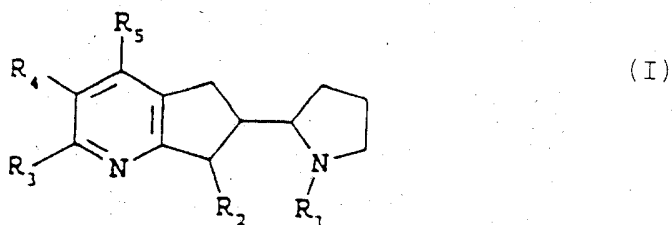
V gastrointestinálním systému jsou sloučeniny podle vynálezu použitelné pro léčení Crohnovy choroby, vředové kolitidy, syndromu dráždivosti střev a obesity.

05.01.00

Konečně se sloučeniny podle vynálezu mohou použít ve formě jakéhokoliv prostředku vhodného pro enterální, parenterální nebo transdermální podávání, jako jsou tablety, povlečené tablety, želatinové kapsle, oplatkové kapsle, pitelné nebo injikovatelné suspence nebo roztoky, jako jsou sirupy nebo ampule, transdermální náplasti atd., ve směsi s vhodnými přísadami a v dávkách, které umožňují denní aplikace od 0,01 do 20 mg/kg.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina ve formě čistého optického isomeru nebo směsi těchto isomerů, odpovídající obecnému vzorci I



ve kterém

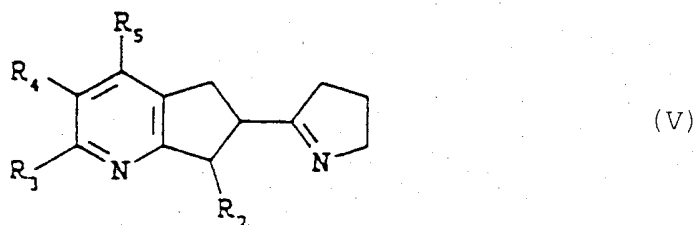
R₁ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

R₂ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

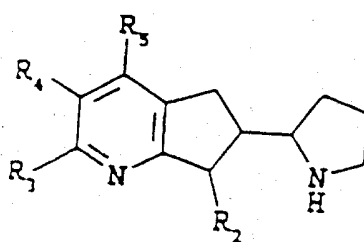
R₃, R₄ a R₅ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom halogenu nebo trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

ve formě base nebo ve formě adiční soli s kyselinou.

2. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se imin obecného vzorce V



kde R₂, R₃, R₄ a R₅ mají význam uvedený v nároku 1, redukuje na derivát obecného vzorce VI



(VI)

a potom se v případě potřeby rozdělí stereoisomery a/nebo enantiomery, a nakonec se v případě potřeby zavede skupina R₁, která je jiná než atom vodíku, alkylací na dusíku pyrrolidinového kruhu.

3. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sestává ze sloučeniny podle nároku 1.

4. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 spolu s pomocnou látkou.