



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

215045
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 211/70
//A 61 K 31/44

(22) Přihlášeno 20 02 80
(21) (PV 1813-81)

(40) Zveřejněno 15 09 81

(45) Vydáno 15 10 84

(72)

Autor vynálezu

HOWE RALPH a MILLS STUART DENNETT, MACCLESFIELD
(Velká Británie)

(73)

Majitel patentu

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, LONDÝN
(Velká Británie)

(54) Způsob výroby nových derivátů 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny

1

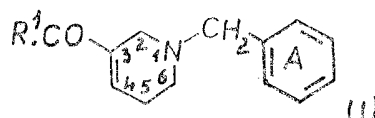
Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny, které in vivo inhibují shlukování krevních destiček a lze je proto použít k léčbě nebo profylaxi trombózy nebo okluzivních cévních chorob.

Je již známo, že různé deriváty N-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu a N-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrofuro[3,2-c]pyridinu vykazují protizánětlivou účinnost a inhibují shlukování krevních destiček (viz M. Podesta a spol., European J. Med. Chem., Chim. Therapeutica, 1974 9, 487 až 490). Je rovněž známo, že různé estery 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny jsou chemickými meziprodukty (viz DOS č. 2 221 770 a Annalen, 1972 764, 21 — 27). Nyní bylo zjištěno, že určité nové deriváty 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny neočekávaně rovněž inhibují shlukování krevních destiček in vivo, z čehož vynález vychází.

Jsou známy dvě příbuzné sloučeniny, a to methylester a ethylester 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny [viz Žur. Obščej. Chim. 1957, 27, 3162 až 3170 (Chemical Abstracts, 1958, 52, 9162c-i, resp. J. Chem. Soc. Chemical Communications, 1975, 682], jimž však nebyly přisouzeny žádné užitečné farmakologické vlastnosti.

2

Vynález popisuje způsob výroby nových derivátů 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny, obecného vzorce I



ve kterém

R¹ znamená hydroxylovou skupinu, amino-skupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, benzyloxyskupinu, popřípadě substituovanou halogenem, nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupinou obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, a benzenový kruh A nese jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu a hydroxy skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí.

Jako příklady konkrétních zbytků ve významu symbolu R¹ je možno uvést:

pro alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku methylaminoskupinu nebo ethylaminoskupinu,

pro dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části dimethylaminoskupinu nebo diethylaminoskupinu,

pro alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku methoxy skupinu, ethoxy skupinu, propoxy skupinu, butoxy skupinu nebo amyloxy skupinu a

pro substituovanou alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku ethoxy-, propoxy-, butoxy- nebo amyloxy skupinu nesoucí substituent vybraný ze skupiny zahrnující methoxy skupinu, ethoxy skupinu, dimethylaminoskupinu a diethylaminoskupinu.

Jako příklady konkrétních substituentů na benzenovém kruhu A je možno uvést:

pro atomy halogenů atomy fluoru, chlóru nebo bromu a

pro alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku skupinu methylovou, ethylovou, n-propylovou nebo isopropylovou.

Jako příklady vhodných zbytků ve významu benzenového kruhu A lze uvést 2-chlorfenylovou skupinu, 2-kyanfenylovou skupinu, 2-karbamoyl fenylovou skupinu, 4-chlorfenylovou skupinu, 4-bromfenylovou skupinu, 4-methylfenylovou skupinu, 2-trifluormethylovou skupinu, 3-kyanfenylovou skupinu, 4-kyanfenylovou skupinu, 4-hydroxyfenylovou skupinu, 3,4-dichlorfenylovou skupinu a 3,5-dichlorfenylovou skupinu, z nichž jsou výhodné 2-kyanfenylová, 2-karbamoyl-fenylová a 2-chlorfenylová skupina.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou natolik bazické, že tvoří adiční soli s kyselinami. Jako příklady vhodných farmaceuticky upotřebitelných adičních solí sloučenin obecného vzorce I s kyselinami se uvádějí soli s anorganickými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou nebo kyselinou fosforečnou, nebo soli s organickými kyselinami, například s kyselinou šťavelovou nebo kyselinou citrónovou.

Mimoto mohou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená hydroxylovou skupinu, tvořit adiční soli s bázemi. Vhodnými adičními solemi takovýchto sloučenin obecného vzorce I s bázemi jsou například soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, jako soli sodné, draselné, vápenaté nebo hořečnaté, soli hlinité nebo amonné, nebo soli s organickými bázemi poskytujícími farmaceuticky upotřebitelný kationt, například s triethanolaminem.

Konkrétní skupiny zvláště zajímavých sloučenin podle vynálezu tvoří ty shora definované sloučeniny obecného vzorce I, v nichž kromě toho

- (i) R^1 znamená hydroxylovou skupinu,
- (ii) R^1 znamená aminoskupinu,
- (iii)

R^1 znamená alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, zejména methoxy skupinu, ethoxy skupinu nebo butoxy skupinu,

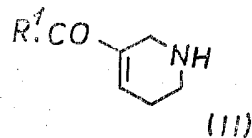
- (iv) benzenový kruh A nese jeden nebo dva halogenové substituenty a

- (v) benzenový kruh A nese kyanoskupinu nebo karbamoylovou skupinu, spolu s příslušnými farmaceuticky upotřebitelnými solemi těchto látek.

Výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří ty látky obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená hydroxy skupinu, aminoskupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a benzenový kruh A je substituován v poloze 2 chlorem, karbamoylovou skupinou nebo kyanoskupinou, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

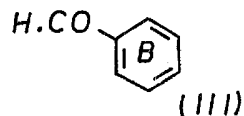
Specifické sloučeniny obecného vzorce I jsou popsány níže v příkladech provedení. Z těchto sloučenin jsou pak zvláště zajímavé 1-(2-chlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylová kyselina a 1-(2-kyanbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylová kyselina a jejich methylestery, jakož i farmaceuticky upotřebitelné soli těchto látek.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno vyrobit libovolným postupem, který je v organické chemii znám k syntéze analogických pyridinových derivátů. Předmětem vynálezu je způsob výroby shora zmíněných sloučenin, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^1 má shora uvedený význam, nechá reagovat s aldehydem obecného vzorce III



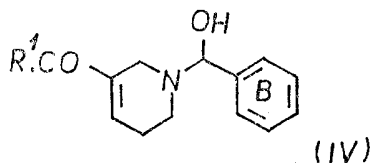
ve kterém

benzenový kruh B má stejný význam jako benzenový kruh A, s výjimkou 2-karbamoyl-fenylového zbytku, v přítomnosti redukčního činidla.

Zvláště vhodným redukčním činidlem je například anorganický hydrid, jako boro-hydrid sodný nebo draselný, nebo kyanoboro-hydrid lithný nebo sodný.

Shora zmíněná reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle nebo ředidle, například v alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako v ethanolu, účelně při teplotě místnosti nebo v okolí této teploty, například při teplotě 15 až 30 °C.

Výše zmíněný postup představuje reakci toho typu, který je znám jako reduktivní aminace, a jenž může zcela nebo alespoň zčásti probíhat přes meziprodukt obecného vzorce IV



který vzniká in situ a následně se redukuje. Je třeba zdůraznit, že vynález zahrnuje rovněž separátní redukci meziproduktu obecného vzorce IV, připraveného například reakcí sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce II s aldehydem obecného vzorce III v nepřítomnosti redukčního činidla.

Aldehydy shora uvedeného obecného vzorce III je možno připravit standardními postupy organické chemie.

Má-li se získat sloučenina obecného vzorce I, ve kterém je benzenový kruh A substitován v poloze 2 karbamoylovou skupinou, podrobí se odpovídající sloučenina obecného vzorce I, v němž benzenový kruh A nese v poloze 2 kyanoskupinu, hydrolýze.

Tuto hydrolýzu je možno uskutečnit za použití obvyklých podmínek přípravy amidů z nitrilu. Tak je možno hydrolýzu uskutečnit v přítomnosti vodné kyseliny nebo báze, například vodné minerální kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové nebo sírové, nebo vodného roztoku silné báze, jako hydroxidu sodného nebo draselného. K této hydrolýze je možno účelně použít rozpouštědlo nebo ředidlo, například ethanol nebo kyselinu octovou, a reakci je možno provádět při teplotě například od 20 do 120 °C. Obecně se dává přednost krátké reakční době, aby se omezila na minimum další hydrolýza vzniklé amidické vazby.

K přípravě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R¹ představuje jiný zbytek než hydroxylovou skupinu, se odpovídající sloučenina obecného vzorce I, v němž R¹ znamená hydroxylovou skupinu, nebo její reaktivní derivát, například odpovídající chlorid, bromid nebo anhydrid kyseliny, nechá za známých esterifikačních nebo amidačních podmínek a postupů reagovat s příslušnou sloučeninou obecného vzorce



kde R² má stejný význam jako R¹, s výjimkou hydroxyskupiny.

Shora definované farmakologicky upotřebitelné soli je možno vyrobit běžným způsobem, reakcí s vhodnou kyselinou nebo bází poskytující farmaceuticky upotřebitelný anion, resp. kation.

Jak již bylo uvedeno výše, inhibují sloučeniny obecného vzorce I shlukování krevních destiček. Tuto jejich schopnost je možno demonstrovat in vivo za použití standardních

testů na laboratorních zvířatech, například za použití následujícího testu na králících.

Králíkům se z centrální ušní tepny standardním způsobem odeberou vzorky krve, které se vnesou do 3,8 % (hmotnost/objem) roztoku trinitratu jako antikoagulačního činidla a pak se odstředí, nejprve při 150 g a pak při 1000 g, čímž se připraví frakce plasmatu bohaté na destičky a chudé na destičky. Tyto frakce se používají ke kalibraci zařízení pro měření optické propustnosti (transmitance), a tím k stanovení stupně shlukování krevních destiček. Zjistí se rozsah shlukování krevních destiček po přidání adenosin-5'-difosfátu (finální koncentrace 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 nebo 8,0 μmol) k frakci plasmatu bohaté na krevní destičky a zaznamená se hodnota maximální agregace jako odpověď na každou koncentraci adenosin-5'-difosfátu.

Králíkům se pak orálně podá testovaná sloučenina a v určitých intervalech po podání se odebírají vzorky tepenné krve. Připraví se frakce bohatá na krevní destičky, do ní se stejně jako výše přidá adenosin-5'-difosfát a měřením optické propustnosti vzorku se zjistí rozsah shlukování destiček. Zjištěná hodnota se porovná s hodnotou dosaženou u téhož králíka před podáním testované sloučeniny, čímž se získá míra inhibice shlukování krevních destiček, vyvolané adenosin-5'-difosfátem.

Tak například 1-(2-chlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylová kyselina vykazuje výraznou inhibici shlukování krevních destiček za 2 hodiny po orálním podání (ve formě hydrochloridu) v dávce 25 mg/kg. Obecně je možno říci, že sloučeniny obecného vzorce I vykazují při shora popsaném testu výraznou inhibiční schopnost po orálním podání v dávkách 100 mg/kg nebo v ještě mnohem nižších dávkách, a to bez jakýchkoli zřetelných známek toxicity při podání účinné dávky.

Sloučeniny inhibující shlukování krevních destiček, například acetylsalicylová kyselina, se používají k léčbě nebo profylaxi trombózy nebo okluzivních cévních chorob. Předpokládá se, že sloučeniny podle vynálezu budou používány obdobným způsobem a pro tytéž klinické indikace.

Při použití k inhibici shlukování krevních destiček, například acetylsalicylová kyselina, je možno sloučeninu obecného vzorce I aplikovat v denní dávce v rozmezí 1 až 30 mg/kg, s výhodou v rozmezí 1 až 10 mg/kg, přičemž při použití farmaceuticky upotřebitelné soli se aplikuje ekvivalentní množství. U lidí odpovídá toto dávkování denní orální dávce zhruba od 0,07 do 2,1 g, resp. od 0,07 do 0,7 g, přičemž v případě použití farmaceuticky upotřebitelných solí se opět aplikuje ekvivalentní množství. Shora uvedenou celkovou denní dávku je možno v případě potřeby podávat v několika dílčích dávkách.

Sloučeniny obecného vzorce I se s výho-

dou aplikují ve formě farmaceutických prostředků.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech

a) výtěžky jsou uváděny pouze jako příklady a v žádném případě nepředstavují maximálně dosažitelné výtěžky,

b) odpařování se provádějí ve vakuu, kde je to možné k suchu, za použití rotační odparky a

c) teploty tání byly stanovovány v zatavených skleněných kapilárách.

Příklad 1

K roztoku 3,1 g hydrochloridu methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylátu ve 30 mililitrech methanolu se přidá 1,34 g 4-hydroxybenzaldehydu a 0,7 g natriumkyanborohydridu. Výsledná směs se 3 dny míchá při teplotě 25 °C, pak se odpaří, ke zbytku se přidá 30 ml vody, směs se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 1, extrahuje se dvakrát vždy 20 ml etheru a extrakty se odloží. Vodná fáze se 10% (hmotnost/objem) roztokem uhličitanu sodného zalkalizuje na pH 9 a extrahuje se dvakrát vždy 30 ml etheru. Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Olejovitý zbytek se rozpustí v acetonu a k roztoku se přidá mírný nadbytek etherického chlorovodíku. Odfiltrováním vysráženého pevného produktu se získá 2,05 g hydrochloridu methyl-1-(4-hydroxybenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylátu. Překrystalo-

váním části tohoto materiálu z methanolu a acetonu se získá čistý produkt o teplotě tání 212 až 214 °C (rozklad).

Příklad 2

Směs 2,0 g hydrochloridu 1-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny a 15 ml thionylchloridu se 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se nadbytek thionylchloridu odpaří a odparek se smísí s toluenem. Směs se odpaří, k ochlazenému pevnému zbytku se přidá 30 ml n-butylalkoholu a výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě 25 °C, během kteréžto doby se všechn pevný materiál rozpustí. Vzniklý roztok se 10 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se nadbytek n-butylalkoholu odpaří. Po překrystalování odparku ze směsi acetonu a etheru se získá 1,2 g hydrochloridu n-butyl-1-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylátu o teplotě tání 160 až 162 °C.

Příklady 3 až 7

Analogickým postupem jako v příkladu 2 se za použití vždy příslušného alkoholu nebo aminu získají následující estery nebo karboxamidy obecného vzorce I, v němž kruh A představuje 3,4-dichlorfenylovou skupinu, ve formě hydrochloridů (pokud není uvedeno jinak):

příklad číslo	R ¹	výtěžek [%]	teplota tání (°C)	krystalizační rozpouštědlo
3	C ₆ H ₅ CH ₂ O	86	166 až 169	dimethylketon/ethylacetát
4	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ O	21	208 až 211*)	
5	H ₂ N	18	145 až 150**)	isopropanol
6	C ₂ H ₅ NH	61	224 až 228	
7	(C ₂ H ₅) ₂ N	72	200 až 202	ethanol/dimethylketon

Legenda:

*) dihydrochlorid . 1 ¾ H₂O,

**) volná báze . ¼ H₂O.

Příklad 8

Směs 0,5 g methyl-1-(2-kyanbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylátu a 5,0 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se 1 až 2 hodiny zahřívá na 95 až 100 °C. Reakční směs se odpaří k suchu a zbytek se trituruje s acetonem, čímž se získá hydro-

chlorid 1-(2-karbamoylbenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny, tající po překrystalování ze směsi ethanolu a acetonu za rozkladu při 219 až 222 °C.

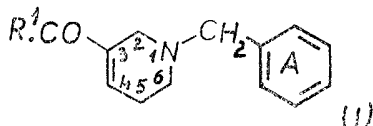
Příklad 9

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se za použití vždy příslušné sloučeniny obecného vzorce II a aldehydu obecného vzorce III získají ve výtěžku 30 až 55 % následující sloučeniny obecného vzorce I ve formě hydrochloridů:

slouče- nina číslo	R ¹	substituent na kruhu A	teplota tání (°C)	krystalizační rozpouštědlo
1	methoxy	2-chlor	171 až 175	—
2	hydroxy	2-chlor	208 až 210 (rozklad)	—
3	methoxy	2-kyan	183 až 184	aceton/methanol
4	ethoxy	3,4-dichlor	192 až 199	—
5	methoxy	4-methyl	183 až 184	methanol/ethylacetát
6	methoxy	3,4-dichlor	185 až 188	—
7	hydroxy	3,4-dichlor	240 až 245	—
8	hydroxy	4-methyl	230 až 236	ethanol/aceton
9	hydroxy	4-brom	248 až 253	—
10	methoxy	4-brom	200 až 205	—
11	hydroxy	2-kyan	206 až 212	ethanol/ether

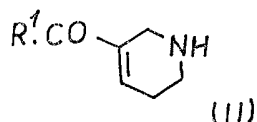
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů 1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboxylové kyseliny, obecného vzorce I



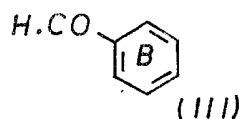
ve kterém

R¹ znamená hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, benzyloxyskupinu, popřípadě substituovanou halogenem, nebo alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou zbytkem vybraným ze skupiny zahrnující alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a dialkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části a benzenový kruh A nese jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, kyano skupinu, karbamoylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu a hydroxylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R¹ má shora uvedený význam, nechá reagovat s aldehydem obecného vzorce III



ve kterém

benzenový kruh B má stejný význam jako benzenový kruh A, s výjimkou 2-karbamoylfenylového zbytku, v přítomnosti redukčního činidla, načež se popřípadě, k přípravě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém benzenový kruh A je substituován v poloze 2 karbamoylovou skupinou, odpovídající sloučenina obecného vzorce I, v němž benzenový kruh A je substituován v poloze 2 kyanoskupinou, podrobí hydrolyze, načež se popřípadě, k přípravě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R¹ představuje jiný zbytek než hydroxylovou skupinu, sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R¹ znamená hydroxylovou skupinu, nebo její reaktivní derivát, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce

R² . H,

kde

R² má význam jako R¹, s výjimkou hydroxylové skupiny, za použití esterifikačního nebo amidačního postupu, a získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R¹ znamená hydroxylovou skupinu, se popřípadě reakcí s báží poskytující farmaceuticky upotřebitelný kation převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s báží, nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, popřípadě převede reakcí s kyselinou poskytující farmaceuticky upotřebitelný anion na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako redukční činidlo použije anorganický hydrid, jako natriumborohydrid, kaliumborohydrid, lithiumkyanborohydrid nebo natriumkyanoborohydrid.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí v rozpouštědle nebo ředidle, při teplotě 15 až 30 °C.

4. Způsob podle bodů 1, 2 nebo 3, k výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž benzenový kruh A je substituován v poloze 2 karbamoylovou skupinou, vyznačující se tím, že se hydrolýza odpovídajícího 2-kyan-derivátu provádí v přítomnosti vodné minerální kyseliny nebo vodného roztoku silné báze, při teplotě 20 až 120 °C.

5. Způsob podle bodů 1, 2, 3 nebo 4, vyznačující se tím, že se používají výchozí látky obecných vzorců II a III, v nichž benzenový kruh B je substituován v poloze 2 chlorem, v polohách 3 a 4 atomy chloru nebo v poloze 2 kyanoskupinou a R^1 představuje hydroxylovou skupinu, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu.