



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228115

(11) (B2)

[22] Přihlášeno 11 04 79

[21] (PV 2476-79)

[32] [31] [33] Právo přednosti od 12 04 78
(14323/78) Velká Británie

[40] Zveřejněno 15 09 83

[45] Vydáno 15 07 86

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

(72)

Autor vynálezu

MILLS STUART DENNETT, MACCLESFIELD (Velká Británie)

(73)

Majitel patentu

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby derivátů 1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu

1

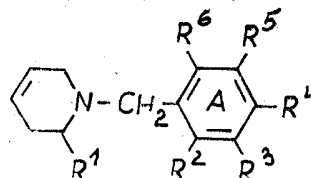
Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu, které inhibují shlukování krevních destiček.

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 protizánětlivé účinky a inhibují shlukování krevních destiček (M. Podesta a spol., European J. Medicinal Chemistry, Chimica Therapeutica, 1974, **9**, 487—490). Nyní bylo zjištěno, že určité nové deriváty 1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu může uvedeného obecného vzorce I neočekávaně rovněž inhibují shlukování krevních destiček.

Příbuzná sloučenina, jíž je 1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin, je známá jako chemický meziprodukt (viz Petrow a Stephenson, J. Pharm. Pharmacol., 1962, **14**, 306—313). Kromě toho 1-(alkyl- nebo halogenbenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridiny spadají do širokého rozsahu nároků DOS č. 2 101 998 (zaměřeného na chemické meziprodukty), nejsou zde však konkrétně zmíněny.

Vynález popisuje způsob výroby derivátů 1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu, obecného vzorce I

2

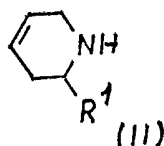


(11)

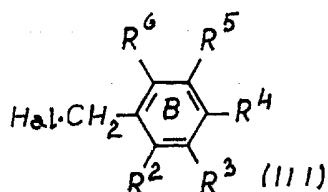
ve kterém

R¹ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jeden ze symbolů R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶ znamená atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, karboxamidoskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylamínoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylamínoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, další ze symbolů R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶ představuje atom vodíku nebo halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a zbýva-

jící ze symbolů R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 znamenají atomy vodíku s tím, že znamená-li R^1 atom vodíku, nepředstavuje benzenový kruh A 2-chlorfenylový zbytek, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se 1,2,3,6-tetrahydropyridin obecného vzorce II



ve kterém R^1 má shora uvedený význam, nechá reagovat s benzyhalogenidem obecného vzorce III



ve kterém

Hal znamená atom chloru, bromu nebo jódu a

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 na benzenovém kruhu B mají stejný význam jako odpovídající symboly uvedené výše u kruhu A s tím omezením, že tam, kde kruh A nese hydroxylovou skupinu, obsahuje kruh B alkanoyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a výsledný produkt se popřípadě převede reakcí s vhodnou kyselinou na farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

Zvlášť výhodné skupiny látek vyrobených způsobem podle vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

(i) R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, karboxamid skupinu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu nebo kyanoskupinu a R^3 , R^4 , R^5 a R^6 představují atomy vodíku s tím, že znamená-li R^1 atom vodíku, neznámá R^2 atom chloru;

(ii) R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxylovou skupinu a R^2 , R^4 , R^5 a R^6 představují atomy vodíku;

(iii) R^4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, karboxamid skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonamid skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R^2 , R^3 , R^5 a R^6 představují atomy vodíku;

(iv) R^5 a R^6 znamenají atomy vodíku, R^2

a R^4 nezávisle na sobě nebo R^3 a R^4 nezávisle na sobě jsou vybrány ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomy halogenů, hydroxylovou skupinu a nitroskupinu, a R^3 , resp. R^2 znamená atom vodíku, nebo

(v) R^2 a R^3 , R^2 a R^5 , R^2 a R^6 nebo R^3 a R^5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomy halogenů a hydroxylovou skupinu a zbývající ze symbolů R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 znamenají atomy vodíku, přičemž v každé z těchto skupin představuje R^1 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jakož i jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami, zmíněné výše.

Jako příklady zvlášť vhodných substituentů R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 na benzenovém kruhu A se uvádějí:

pro atomy halogenu fluor, chlor nebo brom,

pro alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku skupina methylová nebo ethylová,

pro alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku methoxykupina nebo ethoxykupina,

pro alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části methoxykarbonylová nebo ethoxykarbonylová skupina,

pro alkanoylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku acetamid skupina a

pro alkylsulfonamid skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku methylsulfonamid skupina.

Zvlášť vhodnou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolu R^1 je například methylová skupina.

Výhodným zbytkem ve významu symbolu R^1 je atom vodíku.

Zvlášť zajímavé kombinace významů symbolů R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 tvoří ty případy, kdy benzenový kruh A představuje 2-fluor-, 2-chlor-, 2-brom-, 2-methyl-, 2-methoxy-, 2-nitro-, 2-kyan- nebo 2-karboxamidofenylový zbytek, 3-methyl- nebo 3-methoxyfenylový zbytek, 4-fluor-, 4-chlor-, 4-brom-, 4-methyl-, 4-methoxy-, 4-hydroxy-, 4-nitro-, 4-kyan-, 4-karboxamido, 4-methoxykarbonyl-, 4-acetamido- nebo 4-methylsulfonamidofenylový zbytek, 2-fluor-4-chlor-, 2-chlor-4-fluor-, 2-chlor-4-brom-2,4-difluor-, 2,4-dichlor-, 2-chlor-4-nitro-, 2-chlor-4-hydroxy- nebo 2-methyl-4-hydroxyfenylový zbytek, 2,3-dichlor- nebo 2-hydroxy-3-chlorfenylový zbytek, 2,5-dihydroxy-, 2,5-dimethyl- nebo 2,5-dichlorfenylový zbytek, 2,6-dihydroxy-, 2,6-difluor- nebo 2,6-dichlorfenylový zbytek, 3,4-dichlor-, 3,4-dibrom-, 3,4-dihydroxy-, 3-chlor-4-brom-, 3-brom-4-chlor-, 3-chlor-4-methyl-, 3-methyl-4-chlor-, 3-hydroxy-4-chlor-, 3-chlor-4-hydroxy-, 3-methyl-4-hydroxy- nebo 3-methoxy-4-hydroxyfenylový zbytek, nebo 3,5-dichlorfenylový zbytek.

Konkrétní skupiny zvlášť zajímavých sloučenin vyrobených způsobem podle vynále-

zu tvoří ty látky shora uvedeného obecného vzorce I, v němž

(i) R^2 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R^4 představuje atom halogenu, hydroxylovou skupinu nebo alkylsulfonylamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R^3 , R^5 a R^6 znamenají atomy vodíku;

(ii) R^3 znamená atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxylovou skupinu, R^4 představuje atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu a R^2 , R^5 a R^6 znamenají atomy vodíku, nebo

(iii) R^3 a R^5 znamenají stejné nebo rozdílné atomy halogenů a R^2 , R^4 a R^6 představují atomy vodíku přičemž v každé z těchto skupin znamená R^1 atom vodíku nebo metylovou skupinu, jakož i farmaceuticky upotřebitelné adiční soli těchto sloučenin s kyselinami.

Další zvlášť výhodné skupiny sloučenin podle vynálezu tvoří ty látky obecného vzorce I, v němž R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 mají libovolný ze souboru významů uvedených výše ve skupinách (i)–(iii) a R^1 znamená atom vodíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

Konkrétní výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou uvedeny v příkladech provedení, z těchto sloučenin jsou však zvlášť zajímavé následující látky:

- 1-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-(3,5-dichlorbenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-(3,4-dihydroxybenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-(4-hydroxybenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-(4-methylsulfonylamidobenzy)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-(2-chlor-4-hydroxybenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-(4-hydroxy-3-methylbenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,
- 1-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin a
- 1-(4-chlor-3-hydroxybenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

Jako příklady vhodných farmaceuticky upotřebitelných solí sloučenin obecného vzorce I s kyselinami je možno uvést soli s anorganickými kyselinami, jako hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty nebo fosfáty, nebo soli s organickými kyselinami, poskytujícími farmaceuticky upotřebitelný aniont, jako tantráty, citráty, laktáty, fumaráty, p-toluensulfonáty nebo oxaláty.

Je zřejmé, že ty sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, obsahují asymetrický uhlíkový atom a lze je tedy izolovat v

racemické formě nebo ve dvou opticky aktivních formách. Vynález zahrnuje jak racemické formy těchto sloučenin obecného vzorce I, tak i ty opticky aktivní formy, které vykazují výše zmíněné užitečné biologické vlastnosti, přičemž je v daném oboru dobře známo, jak lze připravit opticky aktivní formy rozštěpením racemátu nebo syntézou z opticky aktivních výchozích látek, a jak je možno vyhodnocovat biologickou účinnost individuálních isomerů standardními testy, například testy uvedenými níže.

Shora uvedený způsob podle vynálezu se účelně provádí v přítomnosti báze, například hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu, jako hydroxidu nebo uhličitanu sodného či draselného. Alternativně je možno použít nadbytek tetrahydropyridinu obecného vzorce II.

Reakce se s výhodou provádí ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, například v alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako v ethanolu nebo 2-propanolu, při teplotě v rozmezí například od 20 do 120 °C.

Potřebné výchozí látky je možno připravit běžnými způsoby známými z dosavadního stavu techniky.

Je pochopitelné, že má-li se připravit sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 , R^3 , R^4 , R^5 nebo R^6 znamená hydroxylovou skupinu, je nutno použít benzyhalogenid obecného vzorce III, v němž odpovídajícím substituentem na benzenovém kruhu B je alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, například acetoxy skupina, protože hydroxybenzyhalogenidy jsou velmi nestálé sloučeniny. Dále je pochopitelné, že v průběhu reakce podle vynálezu dojde k hydrolyze těchto acyloxyskupin, takže výsledným produktem je sloučenina nesoucí na benzenovém kruhu A hydroxylový substituent. Má-li se připravit farmaceuticky upotřebitelná adiční sůl s kyselinou, nechá se sloučenina obecného vzorce I běžným způsobem reagovat s vhodnou kyselinou.

Sloučeniny obecného vzorce I se s výhodou izolují a používají ve formě svých adičních solí s kyselinami.

Jak již bylo uvedeno výše, inhibují sloučeniny obecného vzorce I shlukování krevních destiček. Tuto jejich vlastnost je možno prokázat in vivo za použití standardních testů na laboratorních zvířatech, například následujícího testu na králících.

Při tomto testu se z centrální ušní arterie králíka standardní technikou (volný výtok) odeberou vzorky krve. Tyto vzorky se vnesou do 3,8% (hmotnost/objem) roztoku trinitrium-citrátu jako antikoagulačního činidla a pak se odstřeďují nejprve při 150 gramech a pak při 1000 g, čímž se získají frakce krevního plazmatu bohaté na krevní destičky a chudé na krevní destičky. Tyto frakce se používají ke kalibraci přístroje pro měření optické propustnosti (transmittance) a tím rozsahu shlukování krev-

ních destiček. Zjistí se rozsah shlukování krevních destiček ve frakci bohaté na destičky po přidání adenosin-5'-difosfátu (finální koncentrace 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 nebo 8,0 μM) a zaznamená se hodnota maximální agregace v závislosti na jednotlivých koncentracích adenosin-5'-difosfátu.

Králíkům se pak orálně podá testovaná sloučenina a v různých časových intervalech po podání se odeberou vzorky arteriální krve. Z těchto vzorků se připraví frakce plazmatu bohaté na krevní destičky a změřením optické propustnosti vzorku se zjistí rozsah agregace. Tato hodnota se porovná s hodnotou zjištěnou u téhož králíka před podáním testované sloučeniny, čímž se zjistí rozsah inhibice shlukování krevních destiček vyvolaného adenosin-5'-difosfátem. Tak například 1-(4-methylbenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin podle vynálezu vykazuje za 2 hodiny po orálním podání (ve formě hydrochloridu) v dávce 100 mg/kg 62% inhibici shlukování krevních destiček vyvolaného adenosin-5'-difosfátem.

Sloučeniny obecného vzorce I obecně vykazují při shora popsaném testu výraznou inhibici shlukování krevních destiček při orálním podání v dávkách 100 mg/kg nebo nižších, a to bez jakýchkoli známek toxicity při aplikaci účinných dávek.

Sloučeniny inhibující shlukování krevních destiček, jako například acetylsalicylová kyselina nebo ticlopidin, se používají při léčbě nebo prevenci trombózy nebo okluzivních cévních chorob, a proto se předpokládá, že sloučeniny obecného vzorce I bude možno používat obecně stejným způsobem a pro tytéž klinické indikace.

Při použití k inhibici shlukování krevních destiček u teplokrevných živočichů, včetně lidí, je možno sloučeniny obecného vzorce I podávat orálně v denní dávce v rozmezí od 1 do 30 mg/kg, s výhodou v rozmezí od 1 do 10 mg/kg, nebo ekvivalentním množstvím v případě aplikace jejich farmaceuticky upotřebitelné soli. Toto dávkování odpovídá u lidí orálně podávané denní dávce zhruba 0,07 až 2,1 g, resp. 0,07 až 0,7 g, nebo ekvivalentnímu množství farmaceuticky upotřebitelné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I se s výhodou podávají ve formě farmaceutických prostředků.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V příkladech uváděné výtěžky v žádném případě nepředstavují maximální dosažitelné výtěžky. Odpařování se provádí ve vakuu k suchu (tam, kde je to možné), za použití rotační odparky. Teploty tání byly stanovovány v zatavených skleněných kapilárách. Jednotlivé zkratky opoužívané v tabulkách mají následující významy:

Me = methyl
Et = ethyl
Pr = propyl
Ac = acetyl

Příklad 1

K směsi 11,8 g 2-kyanbenzylbromidu a 9,16 g uhličitanu draselného v 80 ml ethanolu se přidá 5,0 g 1,2,3,6-tetrahydropyridinu. Směs se 2,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, odpaří se, zbytek se rozmíchá se 120 ml vody a vzniklá olejovitá směs se extrahuje třikrát vždy 50 ml etheru. Spojené extrakty se promyjí vodou a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Olejovitý zbytek se rozpustí ve 20 ml toluenu a k roztoku se přidá malý nadbytek methanolického chlorovodíku. Směs se odpaří, pevný odparek se trituruje s acetonem, pevný produkt se odfiltruje a po překrystalování ze směsi ethanolu a ethylacetátu poskytne 7,1 g 1-(2-kyanbenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochloridu ve formě bezbarvých jehličkovitých krystalů o teplotě tání 219 až 221 °C.

Příklady 2 až 6

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se za použití vždy příslušně substituovaného benzylchloridu nebo -bromidu obecného vzorce III připraví ve výtěžcích 60 až 80 % následující sloučeniny obecného vzorce I ve formě hydrochloridů:

příklad číslo	substituent na benzenovém kruhu A	teplota tání (°C)	krystalizační rozpouštědlo
2	4-methyl	232—233	i-PrOH/EtOAc
3	2-fluor	179—180	i-PrOH/EtOAc
4	2-nitro	178—181	EtOH/Me ₂ CO
5	4-methoxy	203—204	i-PrOH/EtOAc
6	3-methyl	191—192	EtOH/Me ₂ CO

Příklad 7

K roztoku 50,0 g 4-acetoxytoluenu a 10 miligramů 2,2'-azobis(2-methylpropionitridu) ve 300 ml tetrachlormethanu se za varu pod zpětným chladičem a za ozařování wolframovou lampou (275 W) během 40 minut po částech přidá 60,0 g N-bromsukcinimidu. V zahřívání a ozařování se pokračuje ještě 80 minut po skončeném přidávání, pak se směs ochladí a zfiltruje. Pevný zbytek se promyje 100 ml tetrachlormethanu, filtrát se spojí s kapalinami z promývání a odpaří se. Získá se 4-acetoxybenzylbromid ve formě mazlavého odparku, který se bez dalšího čištění rozpustí ve 300 ml ethanolu. K roztoku se během 10 minut přidá 83,0 g 1,2,3,6-tetrahydropyridinu, směs se nechá 16 hodin reagovat při teplotě 20 až 25 °C a pak se odpaří. K zbytku se přidá 300 ml vody, směs se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 2, extrahuje se dvakrát vždy 100 ml etheru a extrakty se odloží. Vodná fáze se přidávkou roztoku hydroxidu sodného zalkalizuje na pH 9 a extrahuje se třikrát vždy 100 ml etheru.

Extrakty se promyjí dvakrát vždy 50 ml vody a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Zbytek se rozpustí ve 200 ml acetonu, roztok se zfiltruje a filtrát se etherickým chlorovodíkem okyslí na pH 2. Získá se 1-(4-hydroxybenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid, který po překrystalování ze směsi methanolu a ethylacetátu poskytne 34,6 g čistého produktu o teplotě tání 234 až 236 °C.

Příklady 8 a 9

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se za použití vždy příslušného benzylbromidu jako výchozího materiálu získají ve výťažcích 65 až 80 % následující sloučeniny:

1-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid (příklad 8), tající po překrystalování ze směsi isopropanolu a etheru při 247 až 250 °C, a

1-(3,5-dichlorbenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid (příklad 9), tající po překrystalování ze směsi methanolu a ethylacetátu při 231 až 234 °C.

Příklad 10

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se za použití 19,5 g 4-kyanbenzylbromidu a 8,3 g 1,2,3,6-tetrahydropyridinu jako výchozích látek získá 12,0 g 1-(4-kyanbenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochloridu tajícího po překrystalování ze směsi ethanolu, methanolu a acetonu při 259 až 261 °C.

Příklad 11

3 g 4-acetoxybenzylbromidu a 2,2 g pyridinu se ve 25 ml acetonu zahřívají 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se oddekantuje a zbytek se trituruje s dioxanem. Získá se 5,1 g hygroskopického pevného 4-(acetoxybenzyl)pyridiniumbromidu, který se rozpustí v 60 ml ethanolu. K roztoku se přidá 2,95 g natriumborohydridu, směs se 24 hodiny míchá při teplotě 25 °C a pak se zahustí ve vakuu na malý objem. Odparek se zředí 50 ml vody, 2N kyselinou chlorovodíkovou se okyslí na pH 2, 20 minut se míchá, pak se 5% (hmotnost/objem) roztokem uhličitanu sodného zalkalizuje na pH 9, vyloučený pevný produkt se odfiltruje a rozmíchá se s acetonem.

Vzniklý roztok se zfiltruje a filtrát se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, přičemž se vysráží 0,4 g 1-(4-hydroxybenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochloridu o teplotě tání 234 až 236 °C.

Příklady 12 až 36

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se za použití vždy příslušně substituovaného benzylchloridu nebo -bromidu obecného vzorce III (kde R¹ znamená vodík, pokud není uvedeno jinak) získají následující sloučeniny obecného vzorce I (kde R¹ znamená vodík, pokud není uvedeno jinak) ve formě hydrochloridů:

příklad číslo	substituent(y) na benzenovém kruhu A	výtěžek (%)	teplota tání (°C)	krystalizační rozpouštědlo
12	3-brom-4-chlor	34	245—246	EtOH/MeOH/Et ₂ O
13	3,4-dibrom	52	249—251	EtOH/MeOH/EtOAc
14	4-brom	53	241—243	EtOH/EtOAc
15	4-nitro	37	207—210	i-PrOH/Et ₂ O
16	4-chlor	13	240—242	i-PrOH/EtOAc
17	2-fluor-4-chlor	56	206—209	MeOH/EtOAc
18	2-brom	46	196—201	EtOH/Me ₂ CO
19	2-chlor (R ¹ = methyl)	56	olej	(a)
20	2-chlor-4-fluor	49	203—213	EtOH/Me ₂ CO
21	2-methoxy	10	138—142	Me.CO.Et
22	2,3-dichlor	32	186—188	i-PrOH/EtOAc
23	3-chlor-4-methyl	62	230—235	MeOH/EtOAc
24	3-chlor-4-brom	60	246—252	2N—HCl
25	2,6-di-hydroxy*)	17	187—189	i-PrOH
26	4-methylsulfonylamido	26	198—201	EtOH
27	2,6-dichlor	22	174—176	EtOH/Me ₂ CO
28	2-chlor-4-brom	19	191—193	EtOH/EtOAc
29	2,5-dimethyl	50	220—233	i-PrOH/Et ₂ O
30	2,6-difluor	19	187—188	EtOH/EtOAc
31	2-methyl	52	186—189	MeOH/EtOAc
32	2,4-difluor	30	211—213	EtOH/EtOAc
33	3-methyl-4-chlor	14	240—243	—
34	3-hydroxy-4-chlor*)	43	140—142 (volná báze)	(b)
35	2-chlor-4-nitro	30	197—199	i-PrOH
36	2-hydroxy-3-chlor*)	32	169—172	i-PrOH

Legenda:

*) jako výchozí látky v příkladech 25, 34 a 36 se používají 2,6-diacetoxybenzylbromid, 3-acetoxy-4-chlorbenzylbromid, resp. 2-acetoxy-3-chlorbenzylbromid;

(a) produkt izolován jako volná báze s vyhovujícím NMR spektrem (100 MHz, per-deuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ): 1,05 (3H, dublet), 3,65 (2H, dublet), 5,61 (2H, multiplet), 7,35 (4H, multiplet); jako výchozí materiál použit 2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin;

(b) produkt čištěn jako volná báze sublimací.

Příklad 37

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se ve výtěžku 16 % získá 1-(2,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid tající po překrystalování ze směsi isopropanolu a etheru při 175 až 179 °C.

se rozmíchá s petroletherem (teplota varu 60 až 80 °C), získá 1-(4-hydroxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin ve formě volné báze tající při 109 až 112 °C.

Výchozí 4-acetoxybenzylbromid se získá postupem popsáním v příkladu 7.

Příklady 39 až 49

Příklad 38

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se za použití 2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu a 4-acetoxybenzylbromidu s tím rozdílem, že se neprovede reakce s etherickým chlorovodíkem, ale olejovitý produkt

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se za použití vždy příslušného benzylchloridu či -bromidu jako výchozího materiálu získají ve výtěžku 30 až 60 % následující sloučeniny obecného vzorce I ve formě hydrochloridů:

příklad číslo	substituent(y) na benzenovém kruhu A	teplota tání (°C)	krystalizační rozpouštědlo
39	4-CO ₂ Me	224—226	MeOH/Et ₂ O
40	4-fluor	220—221	i-PrOH/EtOAc
41	3-methyl-4-hydroxy ^{*)}	192—194	EtOH/Me ₂ CO
42	3-methoxy-4-hydroxy ^{*)}	188—189	i-PrOH
43	2-chlor-4-hydroxy ^{*)}	204—205	EtOH
44	2,5-dihydroxy ^{*)}	194—200	EtOH/Me ₂ CO
45	3-hydroxy ^{*)}	144—146	EtOH/Me ₂ CO
46	2-hydroxy ^{*)}	olej ^{**)}	—
47	2,5-dichlor	221—223	i-PrOH/MeOH/Et ₂ O
48	4-acetamido	164—165 (volná báze)	Me ₂ CO
49	2-karboxamido	196—198	Me ₂ CO/Et ₂ O

Legenda:

^{*)} výchozími látkami jsou odpovídající acetoxybenzylbromidy (například 3-methyl-4-acetoxybenzylbromid v příkladu 36) získané bromací příslušných acetoxytoluenu způsobem popsaným pro přípravu 4-acetoxybenzylbromidu v příkladu 7

^{**)} Produkt rezultuje ve formě oleje vroucího při 100 °C/20 Pa.

Mikroanalýza: pro C₁₂H₁₅NO

vypočteno:

76,2 % C, 7,9 % H, 7,4 % N;

nalezeno:

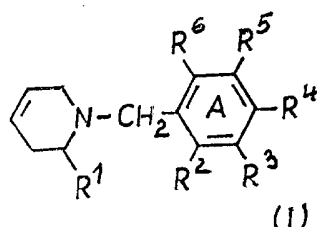
76,5 % C, 8,2 % H, 7,5 % N.

NMR (100 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid, tetramethylsilan jako vnitřní standard, hodnoty δ v ppm):

3,6 (2H, singlet), 4,72 (2H, kvartet), 6,32 (1H, dublet), 6,55 (2H, dublet).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

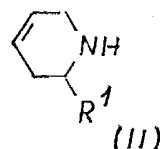
1. Způsob výroby derivátů 1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu, obecného vzorce I



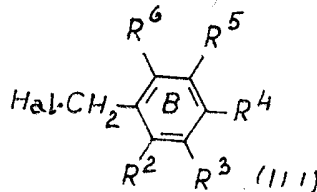
ve kterém

R¹ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jeden ze symbolů R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶ znamená atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, karboxamidoskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, další ze symbolů R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶ představuje atom vodíku nebo halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a zbývající ze symbolů R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶ znamenají atomy vodíku s tím, že znamená-li R¹ atom vodíku, nepředstavuje benzenový kruh A 2-chlorfenylový zbytek, a jejich farmaceuticky upotřebitel-

ných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se 1,2,3,6-tetrahydropyridin obecného vzorce II



ve kterém R¹ má shora uvedený význam, nechá reagovat s benzylhalogenidem obecného vzorce III



ve kterém

Hal znamená atom chloru, bromu nebo jódu a R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶ na benzenovém kruhu B mají stejný význam jako odpovídající symboly uvedené výše u kruhu A s tím omezením, že tam, kde kruh A nese hydroxylovou skupinu, obsahuje kruh B alkanoyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a výsledný produkt se popřípadě převede reakcí s vhod-

nou kyselinou na farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, jeden ze symbolů R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 znamená atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, karboxamidoskupinu nebo alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, další ze symbolů R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 představuje atom vodíku nebo halogenu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a zbývající ze symbolů R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 znamenají atomy vodíku s tím, že znamená-li R^1 atom vodíku, nepředstavuje benzenový kruh A 2-chlorfe-

nylový zbytek, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny shora uvedených obecných vzorců II a III, v nichž Hal má význam jako v bodu 1 a zbývající obecné symboly mají v tomto bodu uvedený význam.

3. Způsob podle bodů 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako hydroxid nebo uhličitan alkalického kovu použije hydroxid draselný nebo uhličitan draselný.

5. Způsob podle některého z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti vhodného ředidla nebo rozpouštědla, při teplotě 20 až 120 °C.