

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

202 495 B

(21) A bejelentés száma: 237/89
(22) A bejelentés napja: 1989.01.20.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 38 01 659 1988.01.21. DE

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 211/70
A 61 K 31/44

(40) A közzététel napja: 1989.12.28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991.03.28. SZKV 91/03

(72) Feltalálók:

dr. Walther, Gerhard, Bingen (DE)
dr. Weber, Karl-Heinz, Gau-Algesheim (DE)
dr. Stransky, Werner, Gau-Algesheim (DE)
dr. Kuhn, Franz Josef, Gau-Algesheim (DE)
dr. Lehr, Erich, Waldalgesheim (DE)
dr. Müller, Enzo, Ingelheim/Rhein (DE)
dr. Schingnitz, Günter, Bad Kreuznach (DE)
dr. Ensinger, Helmut, Ingelheim/Rhein (DE)

(73) Szabadalmaz:

Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim/Rhein (DE)

(54) Eljárás tetrahidropiridin-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új tetrahidropiridin-származékok előállítására.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket állítják elő, a képletben

R₁ hidrogénatom, 1–3 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

R₂ hidrogénatom vagy metilcsoport,

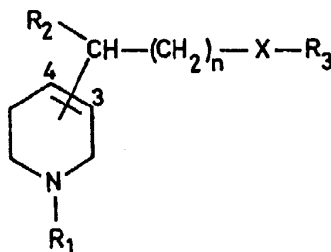
R₃ 1–4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, allil- vagy propargilcsoport,

X oxigén- vagy kénatom és

n zero vagy 1.

A találmány tárgyát képezi továbbá a fenti vegyületeket mint hatóanyagokat tartalmazó kolinomimetikus gyógyszerkészítmények előállítása is.

I. ábra



A leírás terjedelme: 10 oldal (3 ábra)

HU 202 495 B

A találmány tárgya eljárás új tetrahidropiridin-származékok és ezeket a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő – ebben a képletben

- R₁ hidrogénatom, 1–3 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,
 R₂ hidrogénatom vagy metilcsoport,
 R₃ 1–4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, allil- vagy propargilcsoport,
 X oxigén- vagy kénatom és
 n zéró vagy 1,

Langenegger und A. Wanner: Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. 335. 372-377 (1987).

Az eredményt az „A” táblázat szemlélteti.

5

„A” táblázat

Receptor kapcsolódási kísérletek

Radioligandum: L(+)cisz-[2-metil-³H]-N,N,N-trimetil-1,3-dioxolán-4-metán-ammónium-jodid, NET-647 (NEN, New England Nuclear, Du Pont).
 Szerv: agykéreg (patkány).

10

(I) általános képletű vegyület

Példa	Só	R ₁	R ₂	R ₃	n	Szubszt. helyzete	X	nmól/liter
1.	MA	-CH ₃	-H	-CH ₃	0	4	-O-	337
2.	MA	-CH ₃	H	-C ₂ H ₅	0	4	-O-	210
9.	MA	-CH ₃	-H	-n-C ₃ H ₇	0	4	-O-	140
13.	MA	-CH ₃	-H	-CH ₃	0	4	-S-	15
4.	MA	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅	0	4	-S-	8,3
19.	OX	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅	0	3	-S-	690
	OX	-CH ₃	-H	-CH ₃	1	4	-O-	3900

MA = maleinát
 OX = oxalát

adott esetben mint racémátokat vagy mint optikailag aktív vegyületeket, valamint adott esetben mint savaddíciós sókat vagy kvaterner vegyületeket.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R₁ metilcsoport, R₂ hidrogénatom, R₃ metil-, etil- vagy n-propilcsoport és n = 0.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek a 4-helyzetben vannak szubsztituálva.

Előnyös kvaterner vegyületek az (Ia) általános képletűek, ezekben R metil- vagy etilcsoport és Y – egy megfelelő anion, előnyösen halogénion.

Az említett 1–4 szénatomos alkilcsoportok a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szek-butil- és izobutilcsoport. A halogénion lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódion.

A 4-(metoxi-etil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin ismert [C. A. 68, P 105 016s], de gyógyszerként való felhasználását eddig nem írták le.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek.

Így kapcsolódási kísérletekben affinitást mutatnak muszkarin-receptorokhoz és muszkarin-agonista GTP-eltolódásokat mutatnak (GTP = guanozin-trifoszfát) [Birdsall, N. I. M., E. C. Hulme és J. M. Stockton, 1984. T. I. P. S. Supplement, Proc. Internat. Symposium on Subtypes of Muscarinic Receptors, Ed. Hirschowitz, Hammer, Gaicchetti, Keirns, Levine; Elsevier p. 4–8.]

A receptor kapcsolódási kísérleteket az alábbi irodalom alapján végeztük: A. Clossé, H. Bittiger, D.

35

Farmakológiai kísérleti modellekben in vitro és in vivo, kolinerg hatás mutatkozott. Így például a 4-metoxi-metil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin és a 4-etoxi-metil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin 1 mg/kg és 3 mg/kg i. v. dózisokban, valamint az 1-metil-4-metiltio-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin 0,1 mg/kg és 0,3 mg/kg i. v. dózisokban EEG-ben (elektroencefalogram) nem altatott nyulaknál kolinomimetikumokra jellemző Arousal-reakciót mutattak.

40

Mint muszkarin agonisták (Kolinomimetika) a találmány szerint előállított anyagok a kolinerg rendszerek csökkent funkciója által okozott betegségek kezelésére alkalmazhatók.

45

Farmakológiai megállapítások alapján a találmány szerint előállított vegyületek az alábbi betegségek kezelésére használhatók: Alzheimer-kór, agykéreg elbűtülése, gondolkodási zavarok; továbbá alkalmazhatók az emlékezőképesség javítására.

Az (I) általános képletű kvaterner vegyületek kiváltésként jól megfelelnek perifériás alkalmazásokra, például glaukoma kezelésére.

50

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint a következőképpen állítjuk elő.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R₁ jelentése más, mint hidrogénatom, az [A] reakcióvázat szerint állítjuk elő.

55

A kiindulási anyagok az ismert vagy az ismertekhez hasonló eljárásokkal előállítható (II) általános képletű piridin-származékok, amelyek képletében n, X, R₂ és R₃ a fenti jelentésűek. Egy ilyen vegyületet egy R₁ általános képletű alkilezőszerrel – a képletben R₁ jelentése a

fenti és Y megfelelő anion – a nitrogénatomon alkilezünk egy megfelelő vegyülettel, így például

- egy alkil-halogeniddel, elsősorban alkil-bromiddal vagy alkil-jodiddal,
- egy alkil- vagy aril-szulfonsav-észterrel, elsősorban metán- vagy p-toluolszulfonsav-észterrel vagy
- egy kénsav-észterrel, például dimetil-szulfáttal reagáltatva acetonban, acetonitrilben, toluolban, etanolban stb. szobahőmérséklet és a reakciókeverék forráspontja közötti hőmérsékleten.

Egy (IV) általános képletű kvaterner vegyület redukcióját egy (I) általános képletű vegyületté ismert módon végezzük, például komplex fémhidridekkel [például: Andor Hajos: Komplexe Hydride, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1966, 208, illetve 431. oldal] így nátrium-bór-hidriddel, megfelelő oldószerben. A redukciót nátrium-bór-hidriddel alkoholban, így metanolban vagy etanolban, 0–25 °C-on végezzük.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R_1 hidrogénatom, úgy állítjuk elő, hogy egy (I) általános képletű vegyületet – a képletben R_1 metilcsoport – toluolban foszgénnel reagáltatunk, és a köztiterméként képződött N-klór-karbonil-vegyületet [R. Bannholzer és munkatársai: Arzneimitelforschung 35, (I), 217–228 (1985)] hidrolizálva a metilcsoportot eltávolítjuk.

Az (I) általános képletű kvaterner vegyületeket a (IV) általános képletű kvaterner sókhoz hasonlóan előállíthatjuk úgy, hogy egy (I) általános képletű vegyületet alkilező reagenssel reagáltatunk.

Az (I) általános képletű vegyületek önmagukban vagy más, találmány szerinti hatóanyagokkal, adott esetben további, farmakológiahatásos anyagokkal, például más, az agyra ható anyagokkal kombinálva alkalmazhatók. Megfelelő felhasználási formák például a tabletták, kapszulák, kúpok, oldatok, kanalas orvosságok, emulziók vagy diszpergálható porok.

Megfelelő tablettákat előállíthatunk például úgy, hogy a hatóanyagot vagy hatóanyagokat keverjük ismert segédanyagokkal, például közömbös hígítószerrel, így kalcium-karbonáttal, kalcium-foszfáttal vagy tejcukorral, a szétesést elősegítő anyagokkal, így kukoricakeményítővel vagy alginssavval, kötőanyagokkal, így keményítővel vagy zselatinnal, síkosító anyagokkal, így magnézium-sztearáttal vagy talkummal és/vagy a depohatás eléréséhez szükséges szerekkel, így karboxi-metil-cellulózzal, cellulóz-acetát-ftaláttal vagy polivinil-acetáttal. A tabletták több rétegből állhatnak.

A drazsékát a tablettákhoz hasonlóan készített magok bevonásával állítjuk elő, a drazsék bevonásához az általában szokásos anyagokat, például kollidont, selakot, gumiarábikumot, talkumot, titán-dioxidot vagy cukrot használva. A depohatás elérése vagy inkompatibilitások elkerülése céljából a mag több rétegből is állhat. A drazsékbevonat a depohatás elérése céljából ugyancsak állhat több rétegből, ehhez a tablettáknál említett segédanyagokat használjuk.

A találmány szerinti hatóanyagokat, illetve hatóanyag-kombinációkat tartalmazó kanalas orvosságokban lehet még egy édesítőszer, így szacharin, ciklamát,

glicerinvagy cukor, valamint egy ízjavító anyag, például aromaanyag, így vanillin vagy narancskivonat. Ezek a készítmények tartalmazhatnak még szuszpendáló segédanyagokat vagy sűrítőszereket, így nátrium-karboxi-metil-cellulózt, nedvesítőszereket, például alifás alkoholok és etilén-oxid kondenzációs termékeit vagy konzerválószerkeket, így p-hidroxi-benzoátokat.

Az injekcióoldatokat a szokásos módon, például konzerválószerkeket, így p-hidroxi-benzoátok vagy stabilizátorok, így etilén-diamin-tetraecetsav-alkálisók hozzáadásával állítjuk elő és injekciós üvegekbe vagy ampullákba töltjük.

Az egy vagy több hatóanyagot, illetve hatóanyag-kombinációt tartalmazó kapszulákat például úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagokat közömbös hordozóval, például tejcukorral vagy szorbittal keverjük, és a keveréket zselatinkapszulákba kapszulázzuk.

A megfelelő kúpokat úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot erre szolgáló hordozóanyagokkal, így egy semleges zsiradékkal vagy polietilén-glikollal, illetve származékával keverjük.

A terápiásan hatásos egyszeri dózis 1–100 mg.

A találmány szerinti vegyületek és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítását a példákkal szemlélítjük, anélkül hogy a találmány oltalmi körét ezekre korlátoznánk.

Gyógyszerkészítmény p é l d á k

30

A) Tabletták	pro tabletta
hatóanyag	80 mg
tejcukor	140 mg
kukoricakeményítő	240 mg
polivinilpirrolidon	15 mg
magnézium-sztearát	5 mg
	480 mg

40

A finomra őrölt hatóanyagot, a tejcukrot és a kukoricakeményítőt egy részét összekeverjük. A keveréket megszítáljuk, a polivinilpirrolidon vizes oldatával megnedvesítjük, összegyúrjuk, nedvesen granuláljuk és a granulátumot megszáritjuk. A granulátumot, a maradék kukoricakeményítőt és a magnézium-sztearátot megszítáljuk és összekeverjük. A keverékből megfelelő formájú és nagyságú tablettákat préselünk.

45

50

B) Tabletták	pro tabletta
hatóanyag	60 mg
kukoricakeményítő	190 mg
tejcukor	55 mg
cellulóz, mikrokristályos	35 mg
polivinilpirrolidon	15 mg
nátrium-karboximetil-keményítő	23 mg
magnézium-sztearát	2 mg
	380 mg

60

A finomra őrölt hatóanyagot, a kukoricakeményítő egy részét, a tejcukrot, a mikrokristályos cellulózt és a polivinilpirrolidont összekeverjük, a keveréket megsztáljuk és a maradék kukoricakeményítővel és vízzel granulátummá feldolgozzuk, a granulátumot megszá-
rítjuk és szítáljuk, majd hozzáadjuk a nátrium-karbo-
ximetil-keményítőt és a magnézium-sztearátot, ösz-
szekeverjük és a keverékből megfelelő nagyságú tab-
lettákat préselünk.

C) Ampullák

hatóanyag	50 mg
nátrium-klorid	10 mg
kétszer desztillált víz,	
elegendő	1,0 ml-re

A hatóanyagot és a nátrium-kloridot feloldjuk a kétszer desztillált vízben, és az oldatot steriln letölt-
jük ampullákba.

D) Cseppek

hatóanyag	5,0 g
p-hidroxibenzoesav-metilészter	0,1 g
p-hidroxibenzoesav-propilészter	0,125 g
ásványi anyagoktól mentesített	
víz, elegendő	100,0 ml-re.

A hatóanyagot és a konzerválószerkeket az ásványi anyagoktól mentesített vízben feloldjuk, az oldatot megsztúrjuk és 100 ml-es üvegekbe töltjük.

Az alábbiakban a hatóanyagok előállítására adunk példákat.

1. példa

4-Metoxi-metil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

a) 4-Metoxi-metil-1-metil-piridinium-jodid

4,8 g (0,039 mól) 4-metoxi-metil-piridin 25 ml acet-
onitrilrel készített oldatához 6,6 g (0,047 mól) metil-
jodidot adunk és 5 órán át szobahőmérsékleten kever-
jük. Ezután a részben kivált kvaterner söt etil-acetát
hozzáadásával kicsapjuk. Így 9,1 g (88%) 4-metoxi-
metil-1-metil-piridinium-jodidot kapunk, amelynek
olvadáspontja 105–108 °C.

Az analitikai tisztaságú metojodid olvadáspontja
106–108 °C (acetonitrilből).

Elemi összetétel a $C_8H_{12}NO^+J^-$ képlet alapján:

móltömeg: 265,10

számított: C 36,25 H 4,57 N 5,28 J 47,87%

talált: C 36,02 H 4,60 N 5,26 J 47,69%

b) 38,4 g (0,145 mól) 4-metoxi-metil-1-metil-piridi-
nium-jodid 380 ml metanolal készített oldatához ke-
verés közben 10–15 °C-on részletekben 13,15 g (0,348
mól) nátrium-bórhidridet adagolunk. A reakcióele-
gyet szobahőmérsékleten még 2 órán át keverjük,
majd 2 n sósavval megsavanyítjuk és vákuumban be-
pároljuk. A maradékhoz 40%-os vizes kálium-karbo-
nát-oldatot adunk és éterrel extraháljuk. A szerves fá-
zist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepárol-

juk, így olajat kapunk, amit desztillálunk. Szintelen
olaj alakjában 17,6 g anyagot kapunk (86%, forrás-
pontja 70–72 °C/20 mbar).

¹H-MMR (CDCl₃; 90 MHz):

- 5 δ 5,65 (m, 1H, CH=); 3,85 (m, 2H, O-
CH₂); 3,32 (s, 3H, OCH₃); 2,95 (m, 2H,
NCH₂); 2,50 (m, 2H, NCH₂); 2,33 (s, 3H,
NCH₃); 2,18 (m, 2H, CH₂-C=).

- A megfelelő 4-metoxi-metil-1-metil-1,2,3,6-tetra-
10 hidro-piridin-maleinát (1 : 1) olvadáspontja 86–87 °C
(etil-acetátból).

2. példa

4-metoxi-metil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

- 15 5,9 g (0,043 mól) 4-etoxi-metil-piridin és 7,33 g
(0,052 mól) metil-jodid 50 ml acetonitrilrel készített
oldatát szobahőmérsékleten 14 órán át keverjük. Ez-
után a reakcióoldatot vákuumban bepároljuk, az így
kapott 12,1 g maradékot 120 ml metanolban feloldjuk
20 és az 1. b) példa szerint 3,94 g nátrium-bórhidriddel
redukáljuk.

A kitermelés 4,7 g (70%), a forráspont: 82–83 °C/20
mbar.

- 4,7 g 4-etoxi-metil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiri-
25 dint és 3,5 maleinsavat etil-acetátban melegítve felol-
dunk. Az elegyet lehűtve 4,7 g maleinátot kapunk, ol-
vadáspontja 88–89 °C.

Elemi összetétel a $C_9H_{17}NO \times C_4H_4O_4$ képletre:

móltömeg: 271,32

- 30 számított: C 57,55 H 7,80 N 5,16%

talált: C 57,71 H 7,62 N 5,09%

Citrát: op. 124–126 °C (acetonitrilből)

$C_9H_{17}NO \times C_6H_8O_7$ (móltömeg: 347,37)

3. példa

1-Etil-4-metoxi-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

- 6,5 g (0,053 mól) 4-metoxi-metil-piridin és 9,9 g
etil-jodid keverékét 65 ml acetonitrilbe 1 órán át
visszafolyatással melegítjük. Ezután az oldószert le-
40 desztilláljuk, a visszamaradó kvaterner söt metanolal
felvesszük és az 1. b) példához hasonlóan nátrium-
bórhidriddel redukáljuk.

Így 7,8 g (95,2%) cím szerinti vegyületet kapunk,
amelynek forráspontja 85 °C/20 mbar.

- 45 A megfelelő maleinát olvadáspontja 85–87 °C (etil-
acetátból).

Elemi összetétel a $C_9H_{17}NO \times C_4H_4O_4$ képletre:

móltömeg: 271,32

- 50 számított: C 57,55 H 7,80 N 5,16%

talált: C 57,50 H 7,83 N 5,31%.

4. példa

4-[(Etil-tio)-metil] -1-metil-1,2,3,6-tetrahidro- piridin

- 55 8,2 g (0,54 mól) 4-[(etiltio)-metil]-piridint 60 ml ace-
tonitrilben feloldunk és az oldathoz 9,1 g metil-jodidot
adunk. 12 óra múlva a reakciókeveréket vákuumban be-
pároljuk. A maradékot az 1. b) példa szerint metanolban
nátrium-bórhidriddel reagáltatjuk és a terméket feldol-
60 gozzuk. Az így kapott nyersterméket desztilláljuk, így

5,2 g anyagot kapunk (56,3%), amelynek forráspontja 118–120 °C/20 mbar és semleges alumínium-oxidon kloroform eluenssel kromatografáljuk. Így 4,4 g 4-[(etil-tio)metil]-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridint kapunk, amelyet 1 ekvivalens maleinsavval maleináttá alakítunk. Az olvadáspont 102–105 °C (etil-acetáttól).

Elemi összetétel a $C_9H_{17}NS \times C_4H_4O_4$ képletre:
számított: C 54,33 H 7,37 N 4,87 S 11,16%
talált: C 54,25 H 7,13 N 4,95 S 11,08%
móltömeg: 237,39

5. példa

3-Metoxi-metil-1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin

17,8 g (0,067 mól) 3-metoxi-metil-1-metil-piridinium-jodidot (op. 57–59 °C/izopropanol) az 1. b) példa szerint metanolban 6,1 g (0,16 mól) nátrium-bórhidriddel redukálunk. A nyersteget csökkentett nyomáson desztilláljuk (fp. 63–73 °C/20 mbar) és alumínium-oxidon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk etil-acetáttal eluálva.

1H -MMR ($CDCl_3$; 400 MHz):

δ 5,76 (m, 1H, CH–); 3,85 (s, 2H, O–CH₂); 3,29 (s, 3H, OCH₃); 2,90 (m, 2H, NCH₂); 2,49 (m, 2H, NCH₂); 2,37 (s, 3H, NCH₃); 2,21 (m, 2H, CH₂–C–).

A maleinsavas só olvadáspontja 62–64 °C (etil-acetát/éterből).

Elemi összetétel a $C_8H_{15}NO \times C_4H_4O_4$ képletre:
móltömeg: 257,29

számított: C 56,02 H 7,44 N 5,44%
talált: C 55,86 H 7,67 N 5,57%

6. példa

1,1-Dimetil-4-metoxi-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridinium-bromid

6,8 g (0,072 mól) metil-bromid 30 ml acetonitrilrel készített oldatát 50 ml acetonitrilben oldott 5,1 g (0,036 mól) 4-metoxi-metil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridinhez csepegtetjük.

Egy óra múlva a kivált metobromidot leszívjuk és acetonitrilből átkristályosítjuk. A kitermelés 4,8 g (56,3%), az olvadáspont 139–142 °C (acetonitrilből).

Elemi összetétel a $[C_9H_{18}NO]^+ Br^-$ képletre:
móltömeg: 236,17

számított: C 45,77 H 7,68 N 5,93 Br 33,84%
talált: C 45,66 H 7,55 N 5,77 Br 33,72%

Hasonló eljárásokkal állítjuk elő az alábbi vegyületeket is.

7. példa

1,1-Dimetil-4-[(etil-tio)-metil]

1,2,3,6-tetrahidropiridinium-jodid

Olvadáspont: 132–133 °C (acetonitrilből)

Elemi összetétel:

számított: C 38,34 H 6,44 N 4,47 S 10,24%
talált: C 38,64 H 6,68 N 4,48 S 10,23%.

8. példa

4-Metoxi-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

Olvadáspont: 115–117 °C (metanol-éterből)

Elemi összetétel a $C_7H_{13}NO \times C_4H_4O_4$ képletre:
móltömeg: 243, 27

számított: C 54,31 H 7,04 N 5,76%

talált: C 54,15 H 6,87 N 5,72%

5 1H -MMR (CD_3OD , 90 MHz)

δ 6,75 (s, 2H, FU); 5,82 (m, 1H, CH–); 3,87 (m, 2H, OCH₂); 3,72 (m, 2H, NCH₂); 3,32 (m, 2H, NCH₂); 3,31 (s, 3H, OCH₃); 2,30 (m, 2H, CH₂–C–).

9. példa

1-Metil-4-propoxi-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

Forráspont: 103–104 °C/20 mbar; maleinát:

olvadáspont: 89–91 °C (etil-acetát/éterből).

15 Elemi összetétel a $C_{10}H_{19}NO \times C_4H_4O_4$ képletre:
móltömeg: 285,35

számított: C 58,93 H 8,12 N 4,91%

talált: C 58,98 H 8,10 N 4,89%.

10. példa

4-Alliloxi-metil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

Forráspont: 103 °C/30 mbar;

A fumarát olvadáspontja: 86–88 °C (acetonitrilből).

25 Elemi összetétel a $C_{10}H_{17}NO \times 1,5 C_4H_4O_4$ képletre:
móltömeg: 341,37

számított: C 56,30 H 6,79 N 4,10%

talált: C 56,03 H 6,86 N 4,28%.

30

11. példa

4-Isopropoxi-metil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

Forráspont: 90–91 °C/20 mbar,

35 a maleinát olvadáspontja 108–109 °C (etil-acetátból).

Elemi összetétel a $C_{10}H_{19}NO \times C_4H_4O_4$ képletre:
móltömeg: 285,35

számított: C 58,93 H 8,12 N 4,91

40 talált: C 58,762 H 8,09 N 4,90%.

12. példa

4-[1-(Metoxi)-etil]-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

Forráspont: 76–78 °C/30 mbar,

a fumarát olvadáspontja 94–96 °C (acetonból).

Elemi összetétel a $C_9H_{17}NO \times C_4H_4O_4$ képletre:
móltömeg: 271,32

számított: C 57,55 H 7,80 N 5,16%

50 talált: C 57,62 H 7,94 N 5,10%

13. példa

1-Metil-4-[(metiltio)-metil] - 1,2,3,6-tetrahidropiridin

Forráspont: 105–106 °C/20 mbar,

a maleinát olvadáspontja 82–85 °C (etil-acetátból)

1H -MMR (CD_3OD , 400 MHz)

55 δ 5,28 (s, 2H, Ma); 5,65 (m, 1H, CH–); 3,82 (m, 2H, NCH₂); 3,43 (m, 2H, NCH₂); 3,10 (s, 2H, SCH₂); 2,96 (s, 3H, N-CH₃); 2,58 (m, 2H, CH₂–C–); 2,00 (s, 3H, SCH₃).

60

14. példa

1-Metil-4-[(propiltio)-metil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin

Forráspont: 127–128 °C/20 mbar,

az oxalát olvadáspontja 152–154 °C (acetonitrilből)

Elemi összetétel a $C_{10}H_{19}NS \times C_2H_2O_4$ képletre:

móltömeg: 275,37

számított: C 52,34 H 7,69 N 5,09 S 11,64%

talált: C 52,82 H 7,87 N 5,21 S 11,65%

15. példa

1-Etil-4-[(etiltio)-metil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin

Forráspont: 125–126 °C/30 mbar, az oxalát olvadáspontja 132–134 °C (acetonitrilből).

Elemi összetétel a $C_{10}H_{19}NS \times C_2H_2O_4$ képletre:

móltömeg: 275,37

számított: C 52,34 H 7,69 N 5,09 S 11,64%

talált: C 52,61 H 7,89 N 5,24 S 11,55%

16. példa

3-[(Etiltio)-metil]-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-oxalát

Olvadáspont: 116–117 °C (metanol/éterből)

Elemi összetétel a $C_{19}H_{17}NS \times C_2H_2O_4$ képletre:

móltömeg: 261,35

számított: C 50,55 H 7,33 N 5,36 S 12,27%

talált: C 50,34 H 7,33 N 5,58 S 12,21%

17. példa

1-Metil-4-[2-(metiltio)-etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin

Forráspont: 121–122 °C/mbar,

az oxalát olvadáspontja: 110–112 °C (acetonitrilből)

Elemi összetétel a $C_9H_{17}NS \times C_2H_2O_4$ képletre:

mólsúly: 261,35

számított: C 50,55 H 7,33 N 5,36 S 12,27%

talált: C 50,46 H 7,48 N 5,45 S 12,31%

18. példa

1-Metil-4-[1-(metiltio)-etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin

Forráspont: 104–106 °C/20 mbar,

az oxalát olvadáspontja 134–136 °C (acetonitrilből).

Elemi összetétel a $C_9H_{17}NS \times C_2H_2O_4$ képletre:

móltömeg: 261,35

számított: C 50,55 H 7,33 N 5,36 S 12,27%

talált: C 50,74 H 7,46 N 5,50 S 12,19%

19. példa

3-[(Metiltio)-metil]-1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-oxalát

Olvadáspont: 119–121 °C (acetonitril/etil-acetát)

Elemi összetétel a $C_8H_{15}NS \times C_2H_2O_4$ képletre:

móltömeg: 247,32

számított: C 48,56 H 6,93 N 5,66 S 12,97%

talált: C 48,45 H 6,97 N 5,64 S 13,03%

20. példa

1-Metil-4-(propargiloxi-metil)-1,2,5,6-tetra-

hidropiridin-citrát

Olvadáspontja: 133–135 °C

A szabad bázis világosbarna olaj.

5 21. példa

4-(Metoxi-metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin

1-Metil-4-(metoxi-metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin foszfénnel toluolban reagáltatunk. A 89%-os ki-
termeléssel világossárga olajként kapott 5 g (0,0264
10 mól) 1-(klór-karbonil)-4-(metoxi-metil)-1,2,3,6-tetra-
hidropiridinnek 40 ml vízzel készült emulzióját 30
percig visszafolyatás közben forraljuk. A kapott olda-
tot lehűtjük, és kétszer étterrel mossuk. A vizes oldatot
15 vákuumban bepároljuk, a maradékot metanolban old-
juk és kevés kovasavgélen szűrjük. A szűrletet bepá-
roljuk, és maradékot 40%-os vizes kálium-karbonát-
oldattal és etil-acetáttal extraháljuk. A vizes fázisból
1,2 g (35%) világosbarna olajként kapjuk a cím szerin-
ti vegyületet. Fumarátja 115–117 °C-on olvad.

20 A (II) általános képletű kiindulási vegyületek el-
állítása

I. 4-[1-(Metoxi)-etil]-piridin

8,4 g (0,068 mól) 4-(1-hidroxi-etil)-piridin 20 ml
vizmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát 2 g
25 (0,083 mól) nátrium-hidrid (3,3 g 60%-os olajos disz-
perzió, toluolban mosva) 80 ml vizmentes tetrahidro-
furánnal készített szuszpenziójához csepegtetjük. A
hidrogénfejlődés befejezése után 18–20 °C-on 23 g
30 (0,16 mól) metil-jodidot adunk a reakcióelegyhez és 2
órán át reagálni hagyjuk. Ezután a reakciókeveréket
bepároljuk, a maradékot 40%-os vizes kálium-karbo-
nát-oldattal kezeljük és étterrel extraháljuk. A szerves
fázist elkülönítjük, vizmentes nátrium-szulfáton szár-
rítjuk és bepároljuk. A nyersterméket 82–85 °C-on,
35 20 mbar nyomáson desztilláljuk, így 5,2 g (55,6%) cím
szerinti vegyületet kapunk.

II. 4-Izopropoxi-metil-piridin

3,4 g nátriumot 120 ml izopropanolban feloldunk
és az oldathoz 11 g (0,067 mól) 4-klór-metil-piridin-
40 hidrokloridot adunk. A reakcióelegyet nitro-
génatmoszférában keverés közben 10 órán át vissza-
folyatással melegítjük, majd lehűtjük, hígított sósav-
val enyhén megsavanyítjuk és csökkentett nyomáson
bepároljuk. A maradékot 40%-os kálium-karbonátol-
45 dattal lúgosra beállítjuk és étterrel extraháljuk. Az ext-
raktumot vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és
bepároljuk. A nyersterméket ezután desztilláljuk. A
kitermelés 5 g (49,3%), a forráspont 20 mbar nyomá-
son 95–97 °C.

50 III. 4-[Etil-tio)-metil]-piridin

19 g (0,28 mól) nátrium-etilát 200 ml vizmentes
etalonnal készített oldatához 8,7 g (0,14 mól) etil-
merkaptánt adunk és az elegyet 15 percig szobahő-
55 mérsékleten keverjük. Ezután 23 g (0,14 mól) 4-klór-
metil-piridin-hidrokloridot adunk a reakcióelegyhez.
A keveréket 3 órán át reagálni hagyjuk, majd 2 n só-
savval gyengén megsavanyítjuk, az oldószert ledesz-
tilláljuk, a maradékot 40%-os kálium-karbonát-oldat-
tal meglúgosítjuk és étterrel extraháljuk. A szerves fá-
60 zist vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és

bepároljuk. A maradékot vákuumban desztilláljuk, így 17,4 g (81%) 4-[(etil-tio)-metil]-piridint kapunk, amelynek forráspontja 20 mbar nyomáson 122-123 °C.

IV. 4-[2-(Metil-tio)-etil]-piridin

13,6 g (0,2 mól) nátrium-etilát 150 ml vízmentes etanollal készített oldatához 23 g (0,165 mól) 4-merkapto-etil-piridint [L. Bauer és L. A. Gardella: Jr, J. Org. Chem. 26, 82 (1961)] adunk és 15 perc múlva 15-18 °C-on 28,1 g (0,2 mól) metil-jodidot csepegtetünk hozzá. A reakciókeveréket 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, 2 n sósavval gyengén megsavanyítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 40%-os kálium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk és éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, a visszamaradó olajat vákuumban desztilláljuk. A forráspont 20 mbar nyomáson 133-134 °C.

V. 4-[1-(Metil-tio)-etil]-piridin

A III. példa szerint 4-(1-klór-etil)-piridinből [DE-OS 3 334 937 A 1)] és nátrium-tiometiláttól állítjuk elő. Forráspontja 20 mbar nyomáson 113-116 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű tetrahidropiridin-származékok - a képletben

- 5 R₁ hidrogénatom, 1-3 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,
R₂ hidrogénatom vagy metilcsoport,
R₃ 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, allil- vagy propargilcsoport,
10 X oxigén- vagy kénatom és
n 0 vagy 1 -
valamint savaddíciós és kvaterner sóik előállítására, azzal a megszorítással, hogy szabad bázis esetében, ha R₁ és R₃ metilcsoport, R₂ hidrogénatom, X oxigénatom, és n = 1, akkor a szubsztituens a nitrogénatomhoz képest para-helyzettől eltérő, *azzal* jelölve, hogy egy (IV) általános képletű piridinszármazékok - a képletben R₁, R₂, R₃, X és n a fenti jelentésűek - komplex fémhidriddel redukálunk, majd

kívánt esetben egy olyan (I) általános képletű vegyület, amelynek képletében R₁ metilcsoport, metilcsoportját eltávolítva olyan (I) általános képletű ve-

1. táblázat

A példák szerint előállított (I) általános képletű vegyületek táblázatos összeállítása

Példa	R ₁	R ₂	R ₃	N	Szubszt.	X
1.	-CH ₃	-H	-CH ₃	0	4	O
2.	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅	0	4	O
3.	-C ₂ H ₅	-H	-CH ₃	0	4	O
4.	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅	0	4	O
5.	-CH ₃	-H	-CH ₃	0	3	O
8	-H	-H	-CH ₃	0	4	O
9.	CH ₃	-H	-n-C ₃ H ₇	0	4	O
10.	-CH ₃	-H	CH ₂ -CH-CH ₂	0	4	O
11.	-CH ₃	-H	-CH(-CH ₃) ₂	0	4	O
12.	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0	4	O
13.	-CH ₃	-H	-CH ₃	0	4	S
14.	-CH ₃	-H	-n-C ₃ H ₇	0	4	S
15.	-C ₂ H ₅	-H	-C ₂ H ₅	0	4	S
16.	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅	0	3	S
17.	-CH ₃	-H	-CH ₃	0	4	S
18.	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0	4	S
19.	-CH ₃	-H	-CH ₃	0	3	S
20.	-CH ₃	-H	-CH ₂ -C=CH	0	4	O

2. táblázat

A példák szerint előállított (Ia) általános képletű vegyületek táblázatos összeállítása

Példa	R ₁	R ₂	R ₃	R	Y	n	Szubszt. helyzete	X
6.	-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₃	-Br	0	4	O
7.	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-J	0	4	S

gyületet állítunk elő, amelynek képletében R₁ hidrogénatom;

kívánt esetben a kapott vegyületet savaddíciós vagy kvaterner sójává alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₁ metilcsoport, R₂ hidrogénatom, R₃ metil-, etil- vagy propilcsoport és n = 0, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

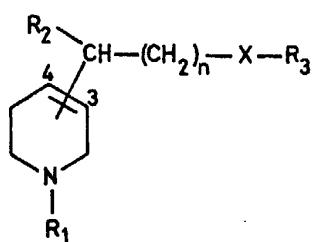
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben a szubsztituens a 4-helyzetben van, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

4. Az 1., 2. vagy 3. igénypont szerinti eljárás olyan

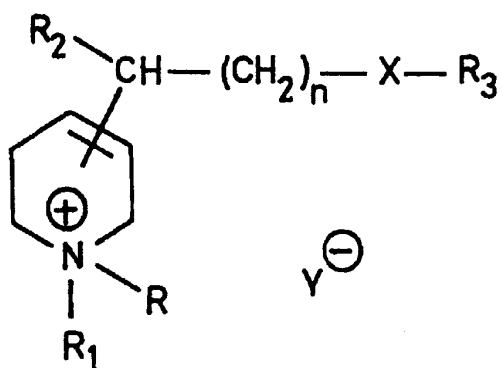
(Ia) általános képletű kvaterner-vegyületek előállítására, amelyekben a gyűrű-nitrogénatomon még egy R szubsztituens foglal helyet, amelynek jelentése metil- vagy etilcsoport Y – anion és R₁, R₂, R₃, X és n az 1.

5 igénypont szerinti jelentésűek, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

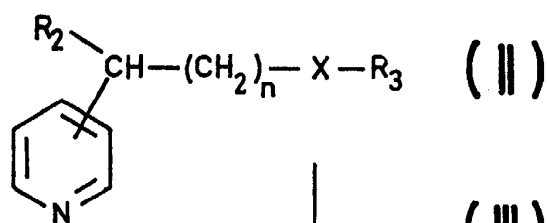
5. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületeket – R₁, R₂, R₃, X és n az 1. igénypont szerinti –, savaddíciós vagy kvaterner sóikat hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.



I. ábra



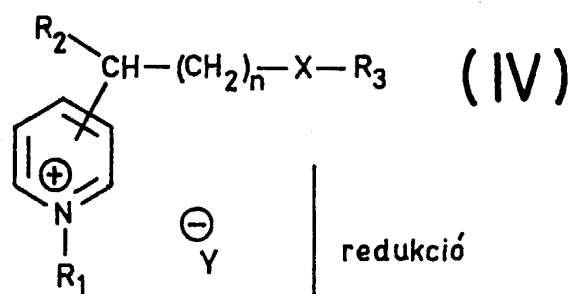
(I a)



(II)

[A]

R_1Y^+ (III)



(IV)

redukció



(I)