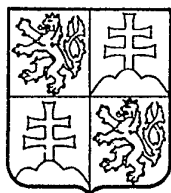


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

274 508

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 211/70
A 61 K 31/44

(21) PV 391-89.M
(22) Přihlášeno 20 01 89
(30) Právo přednosti od 21 01 88 DE
(P 38 01 659.1)

(40) Zveřejněno 14 08 90
(45) Vydáno 30 09 92

(72) Autor vynálezu

WALTHER GERHARD dr., BINGEN, WEBER KARL-HEINZ dr.,
STRANSKY WERNER dr., KUHN FRANZ JOSEF dr., GAU-
ALGESHEIM, LEHR ERICH dr., WALDALGESHEIM, MÜLLER
ENZIO prof. dr., INGELHEIM AM RHEIN, SCHINGNITZ
GÜNTHER dr., BAD KREUZNACH, ENSINGER HELMUT dr.,
INGELHEIM AM RHEIN (DE)
BOEHRINGER INGELHEIM KG,
INGELHEIM AM RHEIN (DE)

(73) Majitel patentu

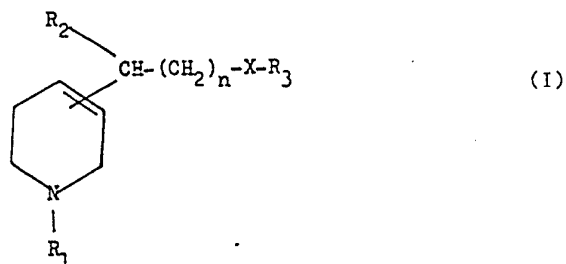
(54)

Způsob výroby tetrahydropyridinových derivátů

(57) Vynález se týká způsobu výroby tetrahydropyridinových derivátů obecného vzorce I, kde znamená R_1 atom vodíku nebo alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, R_2 atom vodíku nebo methyl, R_3 alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, allyl nebo propargyl, X atom kyslíku nebo síry a n celé číslo 0 nebo 1, přičemž v případě, že R_1 a R_3 znamenají methyl, R_2 znamená vodík, X znamená atom kyslíku a n = 1, není substituent v poloze para, jakož i racemátů nebo opticky aktivních sloučenin nebo jejich adičních solí s kyselinami nebo kvarterních derivátů, tím že se pyridinový derivát obecného vzorce IV, kde R_1 , R_2 , R_3 , X a n mají svrchu uvedený význam a Y znamená anion jodidový, bromidový, $CH_3SO_3^-$, $CH_3SO_4^-$ nebo $p-CH_3-C_6H_4SO_3^-$, redukuje působením komplexního hydridu kovu, načež se popřípadě při výrobě sloučenin obecného vzorce I, v nichž R_1 znamená atom vodíku demethyluje sloučenina obecného vzorce I, v němž R_1 znamená methylový zbytek, načež se popřípadě získané výsledné produkty rozdělí na opticky aktivní sloučeniny a/nebo se popřípadě takto získané výsledné látky převedou na adiční soli s kyselinami, přijatelné z farmakologického hlediska nebo se získané produkty převedou na některou ze svých kvarterních solí obecného vzorce, kde R znamená methyl nebo ethyl a ostatní substituenty mají svrchu uvedený význam, reakcí derivátu obecného vzorce I s methyljodidem v acetonitrilu, acetonu, toluenu nebo ethanolu.

Vynález se týká způsobu výroby tetrahydropyridinových derivátů, které je možno použít jako léčiva.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby tetrahydropyridinových derivátů obecného vzorce I

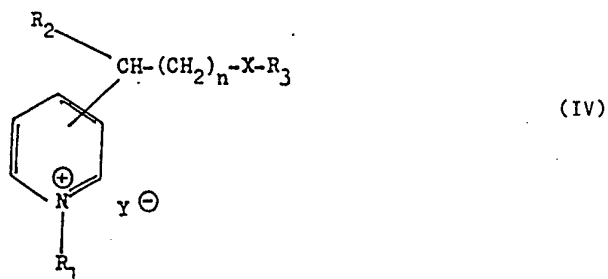


kde

- R_1 znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 3 atomech uhlíku,
 R_2 znamená atom vodíku nebo methyl,
 R_3 znamená alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, allylový zbytek nebo propargylový zbytek,
 X znamená atom kyslíku nebo síry a
 n znamená celé číslo 0 nebo 1,

přičemž v případě, že R_1 a R_3 znamenají methyl, R_2 znamená vodík, X znamená atom kyslíku a $n = 1$, není substituent v poloze para,

jakož i racemátů nebo opticky aktivních sloučenin nebo jejich adičních solí s kyselinami nebo kvarterní deriváty, vyznačující se tím, že se pyridinový derivát obecného vzorce IV



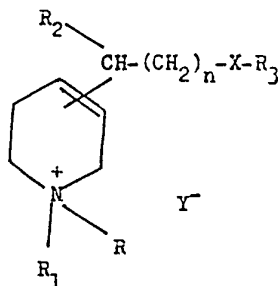
kde R_1 , R_2 , R_3 , X a n mají svrchu uvedený význam a

Y znamená anion jodidový, bromidový, CH_3SO_3^- , CH_3SO_4^- nebo $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$, redukuje působením komplexního hydridu kovu,

načež se popřípadě při výrobě sloučenin obecného vzorce I, v nichž R_1 znamená atom vodíku demethyluje sloučenina obecného vzorce I, v němž R_1 znamená methylový zbytek,

- načež se popřípadě získané výsledné produkty rozdělí na opticky aktivní sloučeniny a/nebo
- se popřípadě takto získané výsledné látky převedou na adiční soli s kyselinami, přijatelné z farmakologického hlediska nebo

- se získané produkty převedou na některou ze svých kvarterních solí obecného vzorce



kde R znamená methyl nebo ethyl a

ostatní substituenty mají svrchu uvedený význam,

reakcí derivátu obecného vzorce I s methyljodidem nebo ethyljodidem v acetonitrilu, acetonu, toluenu nebo ethanolu.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_1 znamená methyl, R_2 znamená atom vodíku, R_3 znamená methyl, ethyl nebo n-propyl a n znamená 0.

Dále jsou výhodné také ty sloučeniny obecného vzorce I, které jsou substituovány v poloze 4.

Příkladem alkylových skupin o 1 až 4 atomech uhlíku mohou být methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek.butyl nebo isobutyl, atomem halogenu může být atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

4-(methoxyethyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin je známá sloučenina (CA 68 P 105016s), jeho použití jako léčiva však až dosud nebylo popsáno.

Sloučeniny obecného vzorce I mají cenné farmakologické vlastnosti.

Tyto látky mají afinitu k muskarinovým receptorům a posunu GTP, který je způsoben látkami s muskarinovým účinkem (GTP = guanosintrifosfát), jak bylo popsáno například v publikaci Birdsall, N.I.M., E. C. Hulme a J. M. Stockton 1984 v I.I.P.S. Supplement, Proc. Internat. Symposium on Subtypes of Mucarinic Receptors, Ed. Hirschowitz, Hammer, Giacchetti, Keirns, Levine, Elsevier str. 4 - 8.

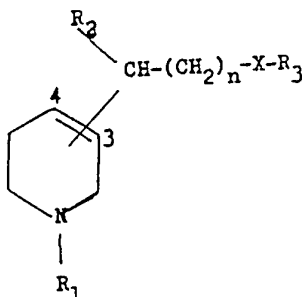
Pokusy s vazbou na receptory byly prováděny způsobem, který byl popsán v publikaci A. Clossé, H. Bittiger, D. Langenegger a A. Wanner, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 335, 372 až 377 (1987).

Tabulka A

Studie na vazbu na receptory

Radioaktivní vazné činidlo: L-(+)-cis-[2-methyl- ^3H]-N,N,N-trimethyl-1,3-dioxolan-4-methan-amoniumjodid
(NET-647, Fa. NEN New England Nuclear; Du Pont).

Orgán: mozková kůra krysy



příklad	R ₁	R ₂	R ₃	n	poloha substi- tuentu	X	K _i (nmol/l)
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

Vysvětlivky k tabulce:

MA = maleinát

OX = oxalát

Ve farmakologických pokusných modelech byla sledována in vivo a in vitro cholinergní účinnost. Například 4-methoxymethyl-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin a 4-ethoxymethyl-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin vyvolává v dávce 1 mg/kg a 3 mg/kg nitrožilně na EEG (elektroencefalogram) u bdících králíků typickou reakci pro cholinomimetika, stejný výsledek je možno pozorovat po podání 1-methyl-4-methylthiomethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu v dávce 0,1 mg/kg a 0,3 mg/kg nitrožilně.

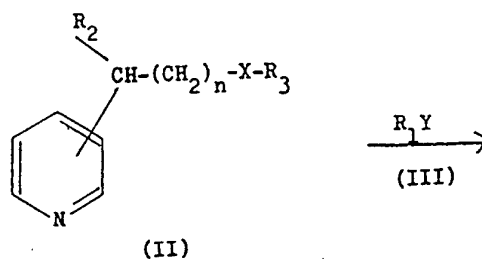
Jako látky s muskarinovým účinkem (cholinomimetika) jsou uvedené látky vhodné k léčbě onemocnění, spojených se sníženou funkcí cholinergního systému.

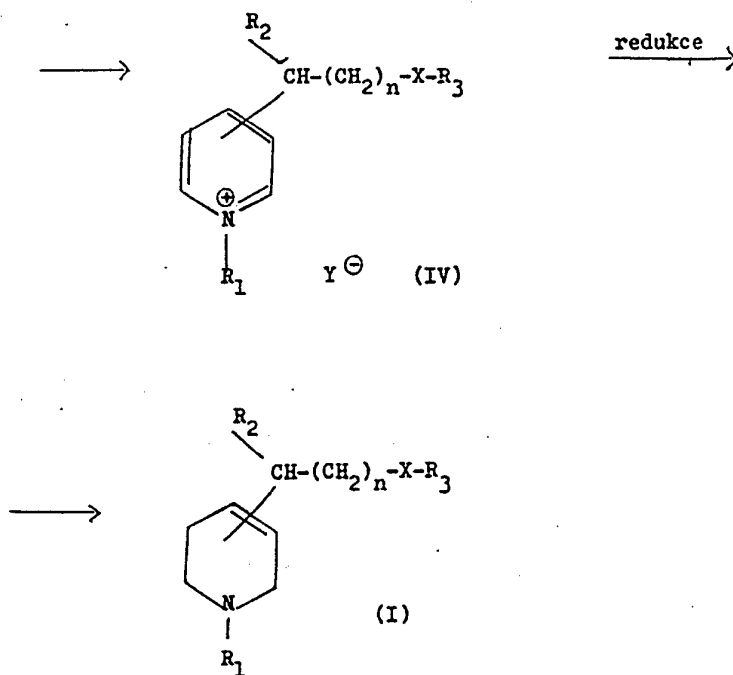
Na základě farmakologických zkoušek je tedy možno použít sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu například k léčbě následujících onemocnění: Alzheimerova nemoc, senilní demence, poruchy poznávání a mimoto je podávání těchto sloučenin možno také zlepšit poruchy paměti.

Kvarterní sloučeniny obecného vzorce I jsou zvláště vhodné k léčbě periferních poruch, například glaukomu.

Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R₁ má význam, odlišný od atomu dusíku, je možno získat podle následujícího reakčního schématu I:

Schema I





Vychází se z pyridinových derivátů obecného vzorce II, v němž n , X , R_2 a R_3 mají svrchu uvedený význam, použije se N-alkylace působením alkylačního činidla obecného vzorce R_1Y , v němž R_1 má svrchu uvedený význam a Y znamená vhodný anion, například reakcí s odpovídajícími

- alkylhalogenidy, zejména alkylbromidy nebo alkyljodidy,
- estery kyseliny alkylsulfonové nebo arylsulfonové, zejména kyseliny methansulfonové nebo p-toluensulfonové nebo
- estery kyseliny sírové, například dimethylsulfátem.

Postup se provádí v acetonu, acetonitrilu, toluenu, ethanolu a podobně při teplotě místnosti až teplotě varu reakční směsi.

Redukce kvarterních sloučenin obecného vzorce IV na sloučeniny obecného vzorce I se provádí známým způsobem, například při použití komplexních hydridů kovů, například způsobem podle publikace Andor Hajos, Komplexe Hydride, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlín 1966, str. 208 a 431, použít je možno například borohydrid sodíku ve vhodném rozpouštědle. S výhodou se redukce působením borohydridu sodíku provádí v alkoholu, například methanolu nebo ethanolu při teplotě v rozmezí 0 až 25 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_1 znamená atom vodíku, je možno získat demethylací sloučenin obecného vzorce I, v němž R_1 znamená methyl, například reakcí s fosgenem v toluenu s následnou hydrolýzou N-chlorkarbonylových sloučenin, které se získají jako meziprodukty, postup je popsán v publikaci R. Banholzer a další, Arzneimittelforschung 35 (I), 217 - 228 (1985).

Kvarterní sloučeniny obecného vzorce I je možno získat obdobným způsobem jako kvarterní soli vzorce IV reakcí sloučenin obecného vzorce I s alkylačními činidly.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno použít jako aktivátoru mozkové činnosti jako takové, v kombinaci s jinými sloučeninami, získanými způsobem podle vynálezu, popřípadě

také v kombinaci s dalšími, farmakologicky účinnými látkami, například dalšími aktivátory mozkové činnosti. Vhodnými lékovými formami jsou v tomto případě například tablety, kapsle, čípky, roztoky, emulze nebo dispergovatelné prášky.

Tablety je možno získat tak, že se k účinné látce nebo k účinným látkám přimísí známé pomocné látky, například inertní ředidla, jako uhličitán vápenatý, fosforečnan vápenatý nebo mléčný cukr, zahušňovadla, jako kukuřičný škrob nebo kyselina alginová, pojiva, jako škrob nebo želatina, kluzné látky, jako stearan hořečnatý nebo mastek a/nebo prostředky k dosažení depotního účinku jako karboxymethylcelulóza, acetátftalátcelulózy nebo polyvinylacetát. Tablety mohou sestávat také z většího počtu vrstev.

Dražé je možno získat potahováním jader se stejným složením jako svrchu uvedené tablety pomocí běžných povlaků pro dražé, jako jsou Kollidon nebo šelak, arabská guma, mastek, oxid titaničitý nebo cukr. K dosažení depotního účinku nebo k překonání inkompatibility může být jádro složeno také z většího počtu vrstev. Také povlak se může skládat k docílení depotního účinku z většího počtu vrstev, přičemž k výrobě těchto vrstev je možno použít stejných pomocných látek, jaké byly uvedeny při popisu výroby tablet.

Kapalné farmaceutické prostředky pro perorální podání mohou obsahovat účinné látky, vyrobené způsobem podle vynálezu nebo směsi těchto látek a mimoto mohou obsahovat ještě sladidla, například, cyklonát, glycerol nebo cukr, další chuťové látky, například aromatické látky jako vanilin a extrakt z pomerančů. Tyto prostředky mohou mimoto obsahovat ještě činidla, napomáhající vzniku a udržení suspenze, nebo zahušňovadla, například sodnou sůl karboxymethylcelulózy, zesíťující činidla, například kondenzační produkty alifatických alkoholů s ethylenoxidem nebo konzervační látku, například p-hydroxybenzoát.

Injekční roztoky je možno získat obvyklým způsobem, například přidáním konzervačního činidla jako p-hydroxybenzoátu nebo stabilizátoru, například solí kyseliny ethylendiamin-tetraoctové s alkalickými kovy, roztoky se pak plní do nádobek nebo do ampulí.

Kapsle s obsahem jedné nebo většího počtu účinných látek je možno získat například tak, že se účinné látky smísí s inertními nosiči, například mléčným cukrem nebo sorbitem a směs se plní do želatinových kapslí.

Čípky je možno získat tak, že se účinná látka mísí s nosičem, například neutrálním tukem nebo polyethylenglykol nebo deriváty těchto látek.

Účinná dávka sloučenin obecného vzorce I je v rozmezí 1 až 100 mg.

V následujících příkladech bude uveden způsob výroby farmaceutických prostředků s obsahem účinných látek obecného vzorce I.

A) Tablety

složka	množství na 1 tabletu v mg
účinná složka	80
mléčný cukr	140
kukuřičný škrob	240
polyvinylpyrrolidon	15
stearan hořečnatý	5

480

Jemně mletá účinná látka, mléčný cukr a část kukuřičného škrobu se důkladně promísí. Směs se protlačí sítím a pak se zvlhčí roztokem polyvinylpyrrolidonu ve vodě, prohněte, granuluje a granule se usuší. Granulát, zbytek kukuřičného škrobu a stearan hořečnatý se protlačí sítím a směs se důkladně promísí, načež se lisuje na tablety požadovaného tvaru a velikosti.

D) Tablety

složka	množství na 1 tabletu v mg
účinná látka	60
kukuřičný škrob	190
mléčný cukr	55
mikrokrystalická celulóza	35
polyvinylpyrrolidon	15
sodná sůl karboxymethylovaného škrobu	23
stearan hořečnatý	2
	380

Jemně mletá účinná látka, podíl kukuřičného škrobu, mléčný cukr, mikrokrystalická celulóza a polyvinylpyrrolidon se důkladně promísí, směs se protlačí sítím a zpracuje se zbytkem kukuřičného škrobu a vodou na granulát, který se usuší a protlačí sítím. Pak se přidá sodná sůl karboxymethylovaného škrobu a stearan hořečnatý, směs se důkladně promísí a pak se lisuje na tablety požadované velikosti.

C) Ampule

účinná látka	50 mg
chlorid sodný	10 mg
bidestilovaná voda	do 1,0 ml

Účinná látka a chlorid sodný se rozpustí v bidestilované vodě a roztok se sterilně plní do ampulí.

D) Kapky

účinná látka	5,0 g
methylester kyseliny p-hydroxybenzoové	0,1 g
propylester kyseliny p-hydroxybenzoové	0,1 g
demineralizovaná voda	do 100,0 ml.

Účinná látka a konzervační prostředek se rozpustí v demineralizované vodě, roztok se zfiltruje a pak se plní do lahví vždy po objemu 100 ml.

Výroba účinných látek bude osvětlena následujícími příklady:

Příklad 1

4-methoxymethyl-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

a) 4-methoxymethyl-1-methyl-pyridiniumjodid

Roztok 4,8 g, 0,039 molu 4-methoxymethylpyridinu ve 25 ml acetonitrilu se smísí s 6,6 g, 0,047 molu methyljodidu a směs se míchá 5 hodin při teplotě místnosti. Pak se částečně vysrážená kvarterní sůl dále sráží přidáním ethylesteru kyseliny octové. Tímto způsobem se ve výtěžku 88 % teoretického množství získá celkem 9,1 g, 4-methoxymethyl-1-methylpyridiniumjodidu s teplotou tání 105 až 108 °C.

Analyticky čistý methyljodid má teplotu tání 106 až 108 °C (methylkvanid).

Analýza pro $C_8H_{12}NO^+ J^-$ Molekulová hmotnost: 265,10

vypočteno C 36,25, H 4,57, N 5,28, J 47,87

nalezeno C 36,02, H 4,60, N 5,26, J 47,69.

b) Do roztoku 38,4 g, 0,145 mol 4-methoxymethyl-1-methylpyridiniumjodidu ve 380 ml methanolu se za míchání při teplotě 10 až 15 °C přidá 13,15 g, 0,348 molu borohydridu sodíku po jednotlivých podílech. Reakční směs se pak míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti, pak se okyselí přidáním 2N kyseliny chlorovodíkové a odpaří se ve vakuu. Odparek se smísí se 40% vodným roztokem uhličitanu draselného a směs se extrahuje etherem. Organická fáze se odpaří, vysuší bezvodým síranem sodným a získaný olej se destiluje.

Tímto způsobem se ve výtěžku 86 % teoretického množství získá 17,6 g bezbarvého oleje s teplotou varu 70 až 72 °C při tlaku 20 kPa.

¹H NMR-spektrum (CDCl₃, 91 MHz) ✓

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-CH=).

Odpovídající 4-methoxymethyl-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinmaleinát (1 : 1) má teplotu tání 86 až 87 °C (ethylester kyseliny octové).

Příklad 2

4-ethoxymethyl-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Roztok 5,9 g, 0,043 molu 4-ethoxymethylpyridinu a 7,33 g, 0,052 molu methyljodidu v 50 ml acetonitrilu se míchá 14 hodin při teplotě místnosti. Pak se reakční roztok odpaří ve vakuu. 12,1 g odparku se rozpustí ve 120 ml methanolu a pak se redukuje obdobně jako v příkladu lb) působením 3,94 g borohydridu sodíku.

Tímto způsobem se ve výtěžku 70 % teoretického množství získá 4,7 g výsledného produktu s teplotou varu 82 až 83 °C při tlaku 20 kPa.

4,7 g 4-ethoxymethyl-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu a 3,5 g kyseliny maleinové se rozpustí v ethylesteru kyseliny octové za současného zahřívání. Zchlazením se získá 4,7 g maleinátu s teplotou tání 88 až 89 °C.

Analýza pro C₉H₁₇NO x C₄H₄O₄ Molekulová hmotnost: 271,32

vypočteno C 57,55, H 7,80, N 5,16

nalezeno C 57,71, H 7,62, N 5,09.

Citrát: teplota tání 124 až 126 °C (acetonitril)

C₉H₁₇NO x C₆H₈O₇

Molekulová hmotnost: 347,37).

Příklad 3

1-ethyl-4-methoxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

6,5 g, 0,053 molu 4-methoxymethylpyridinu a 9,9 g ethyljodidu se zahřívá v 65 ml acetonitrilu 1 hodinu na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po oddestilování rozpouštědla se získaná kvarterní sůl rozpustí v methanolu a redukuje se borohydridem sodným obdobným způsobem jako v příkladu lb).

Tímto způsobem se ve výtěžku 95,2 % teoretického množství získá 7,8 g výsledného produktu s teplotou varu 85 °C při tlaku 20 kPa.

Odpovídající maleinát má teplotu tání 85 až 87 °C (ethylester kyseliny octové).

Analýza pro C₉H₁₇NO x C₄H₄O₄ Molekulová hmotnost: 271,32

vypočteno C 57,55, H 7,80, N 5,16

nalezeno C 57,50, H 7,83, N 5,31.

Příklad 4

4-[(ethylthio)methyl]-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

0,2 g, 0,054 molu 4-[(ethylthio)methyl]pyridinu se rozpustí v 60 ml acetonitrilu a pak se přidá 9,1 g methyljodidu. Po 12 hodinách se reakční směs odpaří ve vakuu. Odparek se uvede do reakce obdobným způsobem jako v příkladu 1b) s borohydridem sodíku v methanolu a směs se zpracuje. Tímto způsobem se získá ve výtěžku 56,3 % teoretické hodnoty celkem 5,2 g surového produktu, který se destiluje a má pak teplotu varu 118 až 120 °C při tlaku 20 kPa, tento produkt se chromatografuje na neutrálním oxidu hlinitém při použití chloroformu jako elučního činidla, čímž se získá 4,4 g 4-[(ethylthio)methyl]-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu, který po převedení ekvivalentem kyseliny maleinové na maleinát má teplotu tání 102 až 105 °C (ethylester kyseliny octové).

Molekulová hmotnost: 237,39

Analýza pro $C_9H_{17}NS \times C_4H_4O_4$

vypočteno C 54,33, H 7,37, N 4,87, S 11,16

nalezeno C 54,25, H 7,13, N 4,95, S 11,08.

Příklad 5

3-methoxymethyl-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin

17,8 g, 0,067 mol 3-methoxymethyl-1-methylpyridiniumjodidu s teplotou tání 57 až 59 °C (isopropanol) se redukuje obdobným způsobem jako v příkladu 1b) působením 6,1 g, 0,16 molu borohydridu sodíku v methanolu. Surový produkt se destiluje při teplotě varu 63 až 73 °C a tlaku 20 kPa a pak se chromatograficky čistí na sloupci s obsahem oxidu křemičitého, jako eluční činidlo se užije ethylestery kyseliny octové.

1H -NMR-spektrum ($CDCl_3$, 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=).

Maleinát má teplotu tání 62 až 64 °C (ethylester kyseliny octové a ether).

Molekulová hmotnost: 257,29

Analýza pro $C_9H_{15}NO \times C_4H_4O_4$

vypočteno C 56,02, H 7,44, N 5,44

nalezeno C 55,86, H 7,67, N 5,57.

Příklad 6

1,1-dimethyl-4-methoxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridiniumbromid

6,8 g, 0,072 molu methylbromidu ve 30 ml acetonitrilu se po kapkách přidá k roztoku 5,1 g, 0,036 molu 4-methoxymethyl-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu v 50 ml acetonitrilu.

Po jedné hodině se vysrážený methylbromid oddělí filtrací za odsávání a nechá se překrystalovat z acetonitrilu.

Tímto způsobem se ve výtěžku 56,3 % teoretického množství získá 4,8 g produktu s teplotou tání 139 až 142 °C (acetonitril).

Molekulová hmotnost: 236,17

Analýza pro $C_9H_{18}NO^+Br^-$

vypočteno C 45,77, H 7,68, N 5,93, Br 33,84

nalezeno C 45,66, H 7,55, N 5,77, Br 33,72.

Analogickým způsobem je možno získat také sloučeniny, které jsou uvedeny v následujících příkladech.

Příklad 7

1,1-dimethyl-4-[(ethylthio)methyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridiniumjodid

Teplota tání: 132 až 133 °C (acetonitril)

Analýza

vypočteno C 38,34, H 6,44, N 4,47, S 10,24

nalezeno C 38,64, H 6,68, N 4,48, S 10,23.

Příklad 8

4-methoxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Fumarát má teplotu tání 115 až 117 °C (methanol/ether).

Molekulová hmotnost: 243,27

Analýza pro $C_7H_{13}NO \times C_4H_4O_4$

vypočteno C 54,31, H 7,04, N 5,76

nalezeno C 54,15, H 6,87, N 5,72.

1H -NMR-spektrum (CD_3OD , 90 MHz) δ

6,75 (s, 2H, Fu), 5,82 (m, 1H, CH=), 3,87 (m, 2H, OCH_2), 3,72 (m, 2H, NCH_2), 3,32 (m, 2H, NCH_2), 3,31 (s, 3H, OCH_3), 2,30 (m, 2H, $CH_2-C=$).

Příklad 9

1-methyl-4-propoxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Teplota varu 103 až 104 °C při tlaku 20 kPa, maleinát má teplotu tání 89 až 91 °C (ethyl-ester kyseliny octové a ether).

Molekulová hmotnost: 285,35

Analýza pro $C_{10}H_{17}NO \times C_4H_4O_4$

vypočteno C 58,93, H 8,12, N 4,91

nalezeno C 58,98, H 8,10, N 4,89.

Příklad 10

4-allyloxymethyl-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Teplota varu je 103 °C při tlaku 30 kPa, fumarát má teplotu tání 86 až 88 °C (acetonitril).

Molekulová hmotnost: 341,37

Analýza pro $C_{10}H_{17}NO \times 1,5 C_4H_4O_4$

vypočteno C 56,30, H 6,79, N 4,10

nalezeno C 56,03, H 6,86, N 4,28.

Příklad 11

4-isopropoxymethyl-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Teplota varu je 90 až 91 °C při tlaku 20 kPa, maleinát má teplotu tání 108 až 109 °C (ethylester kyseliny octové).

Molekulová hmotnost: 235,35

Analýza pro $C_{10}H_{19}NO \times C_4H_4O_4$

vypočteno C 58,93, H 8,12, N 4,91

nalezeno C 58,76, H 8,09, N 4,90.

Příklad 12

4-[1-(methoxy)ethyl]-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Teplota varu 76 až 78 °C při tlaku 30 kPa, fumarát má teplotu tání 94 až 96 °C (aceton).

Molekulová hmotnost: 271,32

Analýza pro $C_9H_{17}NO \times C_4H_4O_4$

vypočteno C 57,55, H 7,80, N 5,16

nalezeno C 57,62, H 7,94, N 5,10.

Příklad 13

1-methyl-4-[(methylthio)methyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Teplota varu 105 až 106 °C při tlaku 20 kPa, maleinát má teplotu tání 82 až 85 °C (ethyl-ester kyseliny octové).

1H NMR-spektrum (CD_3OD , 400 MHz) δ

5,28 (s, 2H, Ma), 5,65 (m, 1H, CH=), 3,82 (m, 2H, NCH_2), 3,43 (m, 2H, NCH_2), 3,10 (s, 2H, SCH_2), 2,96 (s, 3H, $N-CH_3$), 2,58 (m, 2H, $CH_2-C=$), 2,00 (s, 3H, SCH_3).

Příklad 14

1-methyl-4-[(propylthio)methyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Teplota varu 127 až 128 °C při tlaku 20 kPa, oxalát má teplotu tání 152 až 154 °C (acetonitril).

Molekulová hmotnost: 257,37

Analýza pro $C_{10}H_{19}NS \times C_2H_2O_4$

vypočteno C 52,34, H 7,69, N 5,09, S 11,64

nalezeno C 52,82, H 7,87, N 5,21, S 11,65.

Příklad 15

1-ethyl-4-[(ethylthio)methyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Teplota varu je 125 až 126 °C při tlaku 30 kPa, oxalát má teplotu tání 132 až 134 °C (acetonitril).

Molekulová hmotnost: 275,37

Analýza pro $C_{10}H_{19}NS \times C_2H_2O_4$

vypočteno C 52,34, H 7,69, N 5,09, S 11,64

nalezeno C 52,61, H 7,89, N 5,24, S 11,55.

Příklad 16

3-[(ethylthio)methyl]-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinoxalát

Teplota tání je 116 až 117 °C (methanol/ether).

Molekulová hmotnost: 261,35

Analýza pro $C_9H_{17}NS \times C_2H_2O_4$

vypočteno C 50,55, H 7,33, N 5,36, S 12,27

nalezeno C 50,34, H 7,33, N 5,58, S 12,21.

Příklad 17

1-methyl-4-[2-(methylthio)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Teplota varu je 121 až 122 °C při tlaku 20 kPa, oxalát má teplotu tání 110 až 112 °C (acetonitril).

Molekulová hmotnost: 261,35

Analýza pro $C_9H_{17}NS \times C_2H_2O_4$

vypočteno C 50,55, H 7,33, N 5,36, S 12,27

nalezeno C 50,46, H 7,48, N 5,45, S 12,31.

Příklad 18

1-methyl-4-[1-(methylthio)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Teplota varu je 104 až 106 °C při tlaku 20 kPa, oxalát má teplotu tání 134 až 136 °C (acetonitril).

Molekulová hmotnost: 261,35

Analýza pro $C_9H_{17}NS \times C_2H_2O_4$

vypočteno C 50,55, H 7,33, N 5,36, S 12,27

nalezeno C 50,74, H 7,46, N 5,50, S 12,19.

Příklad 19

3-[(methylthio)methyl]-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinoxalát

Teplota tání je 119 až 121 °C (acetonitril/ethylester kyseliny octové).

Molekulová hmotnost: 247,32

Analýza pro $C_{10}H_{15}NS \times C_2H_2O_4$

vypočteno C 48,56, H 6,93, N 5,66, S 12,97

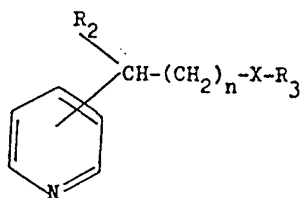
nalezeno C 48,45, H 6,97, N 5,64, S 13,03.

Příklad 20

1-methyl-4-propargyloxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Teplota tání citrátu je 133 až 135 °C.

Výroba výchozích látek obecného vzorce



I. 4-[1-(methoxy)ethyl]-pyridin

Roztok 3,4 g, 0,068 molu 4-(1-hydroxyethyl)pyridinu ve 20 ml absolutního tetrahydrofuranu se po kapkách přidá k suspenzi 2 g, 0,083 molu hydridu sodíku (3,3 g, 60% olejové disperze, promyté v toluenu) v 80 ml absolutního tetrahydrofuranu. Po ukončeném vylučování vody se přidá při teplotě 18 až 20 °C celkem 23 g, 0,16 molu methyljodidu a směs se

nechá reagovat 2 hodiny. Pak se reakční směs odpaří, odparek se smísí se 40% vodným roztokem uhličitanu draselného a směs se extrahuje etherem. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří do sucha. Po destilaci surového produktu při teplotě 82 až 85 °C a tlaku 20 kPa se ve výtěžku 55,6 % získá 5,2 g výsledného produktu.

II. 4-isopropoxymethylpyridin

3,4 g sodíku se rozpustí ve 120 ml isopropanolu a pak se přidá 11 g, 0,067 molu 4-chlormethylpyridinhydrobromidu. Reakční směs se pak za stálého míchání v dusíkové atmosféře zahřívá 10 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, slabě se okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a pak se odpaří za sníženého tlaku.

Získaný odparek se alkalizuje přidáním 40% roztoku uhličitanu draselného a pak se extrahuje etherem. Po vysušení bezvodým síranem sodným se organická fáze odpaří. Takto získaný surový produkt se pak destiluje.

Tímto způsobem se ve výtěžku 49,3 % teoretického množství získá 5 g výsledného produktu s teplotou varu 95 až 97 °C při tlaku 20 kPa.

III. 4-[(ethylthio)methyl]-pyridin

Roztok 19 g, 0,28 molu ethoxidu sodíku ve 200 ml absolutního ethanolu se smísí s 0,7 g, 0,14 molu ethylmerkaptanu a vzniklá směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti. Po této době se přidá 23 g, 0,14 molu 4-chlormethylpyridinhydrochloridu. Po reakční době 3 hodiny se směs slabě okyslí přidáním 2N kyseliny chlorovodíkové, rozpouštědlo se oddestiluje, získaný odparek se alkalizuje přidáním 40% vodného roztoku uhličitanu draselného a pak se extrahuje etherem. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a pak se odpaří. Odparek se nechá destilovat ve vakuu, čímž se ve výtěžku 81 % teoretického množství získá celkem 17,4 g 4-[(ethylthio)methyl]pyridinu.

Teplota tání je 122 až 123 °C při tlaku 20 kPa.

IV. 4-[2-(methylthio)ethyl]pyridin

K roztoku 13,6 g, 0,2 molu ethoxidu sodíku ve 150 ml absolutního ethanolu se přidá 23 g, 0,165 molu 4-merkptoethylpyridinu popsaného v publikaci L. Bauer a L. A. Gardella, Jr, J. Org. Chem., 26, 82 (1961) a v průběhu 15 minut se pak při teplotě 15 až 18 °C po kapkách přidá 28,1 g, 0,2 molu methyljodidu.

Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, pak se slabě okyslí 2N kyselinou chlorovodíkovou a pak se odpaří ve vakuu. Získaný odparek se alkalizuje přidáním 40% vodného roztoku uhličitanu draselného a pak se extrahuje etherem. Po vysušení bezvodým síranem sodným se organická fáze odpaří a získaný olejovitý odparek se nechá destilovat ve vakuu.

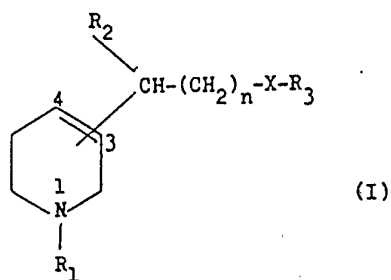
Teplota varu je 133 až 134 °C při tlaku 20 kPa.

V. 4-[1-(methylthio)ethyl]pyridin

Tuto látku je možno získat analogickým způsobem jako v odstavci III, vychází se ze 4-(1-chlorethyl)pyridinu, popsaného v DOS 3 334 937 A 1 a thiomethoxidu sodíku.

Teplota varu je 113 až 116 °C při tlaku 20 kPa.

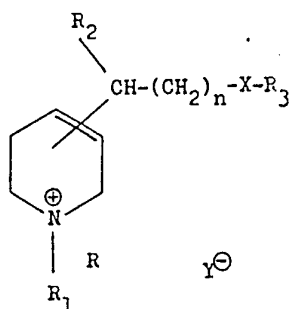
Shrnutí příkladové části je uvedeno v tabulce 1.



příklad	R ₁	R ₂	R ₃	n	poloha substi- tuentu	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	S
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	1	4	S
18	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0	4	S
19	-CH ₃	-H	-CH ₃	0	3	S

Údaje o výsledných látkách, získaných způsobem podle příkladů 6 a 7 jsou uvedeny v následující tabulce 2.

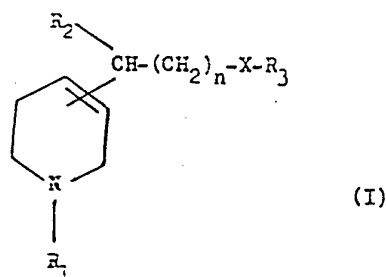
Tabulka 2



příklad	R ₁	R ₂	R ₃	R	Y	n	poloha substi- tuentu	X
6	-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₃	-Br	0	4	O
7	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-I	0	4	S

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby tetrahydropyridinových derivátů obecného vzorce I



kde

R₁ znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 3 atomech uhlíku,

R₂ znamená atom vodíku nebo methyl,

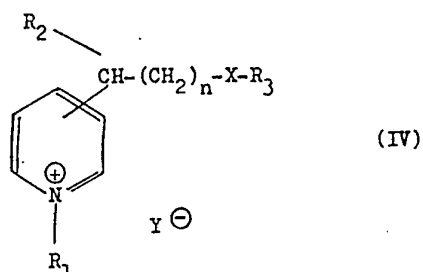
R₃ znamená alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, allylový zbytek nebo propargylový zbytek,

X znamená atom kyslíku nebo síry a

n znamená celé číslo 0 nebo 1,

přičemž v případě, že R₁ a R₃ znamenají methyl, R₂ znamená vodík, X znamená atom kyslíku a n = 1, není substituent v poloze para,

jakož i racemátů nebo opticky aktivních sloučenin nebo jejich adičních solí s kyselinami nebo kvarterní deriváty, vyznačující se tím, že se pyridinový derivát obecného vzorce IV



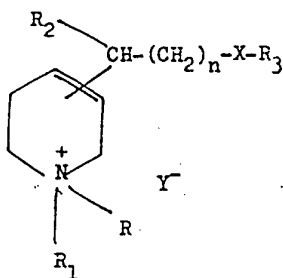
kde R_1 , R_2 , R_3 , X a n mají svrchu uvedený význam a

Y^- znamená anion jodidový, bromidový, $CH_3SO_3^-$, $CH_3SO_4^-$ nebo $p-CH_3-C_6H_4SO_3^-$,
redukuje působením komplexního hydridu kovu,

načež se popřípadě při výrobě sloučenin obecného vzorce I,

v nichž R_1 znamená atom vodíku demethyluje sloučenina obecného vzorce I, v němž R_1 znamená methylový zbytek,

- načež se popřípadě získané výsledné produkty rozdělí na opticky aktivní sloučeniny a/nebo
- se popřípadě takto získané výsledné látky převedou na adiční soli s kyselinami, přijatelné z farmakologického hlediska nebo
- se získané produkty převedou na některou ze svých kvarterních solí obecného vzorce



kde R znamená methyl nebo ethyl a

ostatní substituenty mají svrchu uvedený význam,

reakcí derivátu obecného vzorce I s methyljodidem nebo ethyljodidem v acetonitrilu, acetonu, toluenu nebo ethanolu.