

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 890277 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **890277**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D211/70

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **19.01.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **19.01.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.07.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

21.01.1988 DE 3801659

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Boehringer Ingelheim KG, Postfach 200, 55216 Ingelheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Walther, Gerhard, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Weber, Karl-Hainz, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Stransky, Werner, 6535 Gau-Algesheim, SAKSA, (DE)

4 •Kuhn, Franz Josef, BRD, SAKSA, (DE)

5 •Lehr, Erich, Germany, SAKSA, (DE)

6 •Müller, Enzo, BRD, SAKSA, (DE)

7 •Arzt, Günter Schingnitz, BRD, SAKSA, (DE)

8 •Ensinger, Helmut, 6507 Ingelheim am Rhein, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Tetrahydropyridiini-johdokset

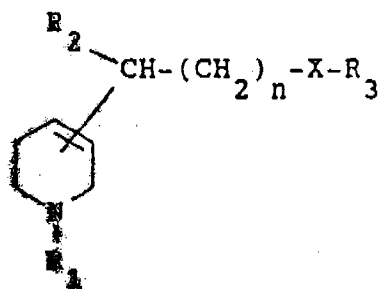
Tetrahydropyridinderivat

Tetrahydropyridiini johdannaiset. - Tetrahydropyridinderivat.

Keksintö koskee uusia tetrahydropyridiini johdannaissia,
 5 menetelmää niiden valmistamiseksi ja niiden käyttöä lääke-
 aineina.

Uudet yhdisteet vastaavat yleistä kaavaa

10



I

15

jossa

20 R_1 tarkoittaa vetyä, haaroittunutta tai haaroittumatonta
 alkyyliryhmää, joka sisältää 1-3 hiiliatomia, allyyliryhmää
 tai propargyyliryhmää,

R_2 tarkoittaa vetyä tai metyyliryhmää,

25

R_3 tarkoittaa haaroittunutta tai haaroittumatonta alkyyli-
 ryhmää, joka sisältää 1-4 hiiliatomia, allyyliryhmää tai
 propargyyliryhmää,

30 X tarkoittaa happea tai rikkiä ja

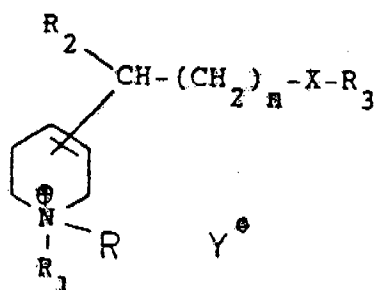
n tarkoittaa lukua 0 tai 1, mahdollisesti rasemaatteina
 tai optisesti aktiivisina yhdisteinä sekä mahdollisesti
 niiden happoadditiosuoloina kuten myös niiden kvartaarisi-
 35 na yhdisteinä.

Etusijalla ovat yhdisteet, joita esittää yleinen kaava I, jossa R_1 tarkoittaa metyyliä, R_2 vetyä, R_3 metyyliä, etyyliä tai n-propyyliä ja $n = 0$.

- 5 Edelleen etusijalla ovat yleisen kaavan I yhdisteet, joissa 4-asema on korvautunut.

Edullisissa yleisen kaavan I

10



15

kvartaarisissa yhdisteissä R on metyyli tai etyyli, jolloin Y^- on vastaava anioni, mieluummin halogeeni.

20

Esimerkkejä 1-4 hiiliatomia sisältävistä alkyyliryhmistä ovat mm. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyylili, sek. butyyli ja isobutyylili. Halogeeni tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia.

25

4-(metoksietyyli)-1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiini on tunnettu (CA 68 P 105016s), sen käyttöä lääkeaineena ei kuitenkaan ole tähän mennessä selostettu.

- 30 Yleisen kaavan I yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia.

- Niinpä ne osoittavat sitoutumiskokeissa affiniteettia muskariinisiin reseptoreihin ja muskariiniagonistisiin GTP-jaksoihin (GTP = guanosiinitrifosfaatti). (Birdsall,
- 35

N. I. M., E. C. Hulme ja J. M. Stockton 1984 julkaisussa T.I.P.S. Supplement, Proc. Internat. Symposium on Subtypes of Muscarinic Receptors, Ed. Hirschowitz, Hammer, Giacchetti, Keirns, Levine; Elsevier, s. 4-8).

5

Reseptorisitoutumistutkimukset suoritettiin seuraavan kirjallisuusviitteen mukaisesti. A. Closse, H. Bittiger, D. Langenegger ja A. Wanner, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 335: 372-377 (1987).

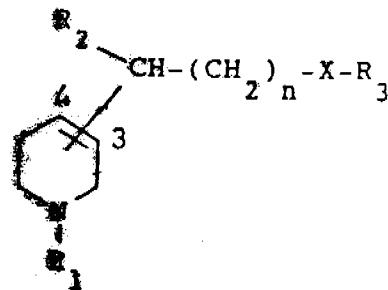
10 Tulokset esitetään taulukossa A.

Taulukko A: Reseptorisitoutumistutkimukset

Radioligandi: L(+)-cis-[2-metyyli-³H]-N,N,N-trimetyyli-
1,3-dioksolaani-4-metaaniammoniumjodidi NET-647, yhtiö

5 NEN (New England Nuclear; Du Pont).

Elin: Aivokuori (rotta).



I

20

Esi- merkki	R ₁	R ₂	R ₃	n	Korvautumis- asema	X	Ki [nmol/l]
25							
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
30							
4 MA	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅	0	4	-S-	8,3
10 OX	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅	0	3	-S-	690
OX	-CH ₃	-H	-CH ₃	1	4	-O-	3900

35 MA = maleinaatti, OX = oksalaatti

Farmakologisissa koemalleissa osoitettiin kolinerginen vaikutus in vitro ja in vivo. Siten esimerkiksi 4-metoksimetyyli-1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiini ja 4-etoksimetyyli-1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiini annoksen
 5 ollessa 1 ja 3 mg/kg laskimonsisäisesti sekä 1-metyyli-4-metyylitiometyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiini annoksen ollessa 0,1 ja 0,3 mg/kg laskimonsisäisesti osoittavat kolinomimeettisille aineille tyypillisen arousal-reaktion valveilla olevan kaniinin EEG:ssä (aivosähkökäyrä).

10

Muskariinisina agonisteina (kolinomimeettisina aineina) aineet sopivat sairauksien hoitoon kolinergisten järjestelmien vajaatoiminnassa.

15 Farmakologisten tulosten perusteella yhdisteet sopivat esim. seuraavien sairauksien hoitoon: Alzheimerintauti, vanhuuden tylsistyminen, ajatushäiriöt, lisäksi yhdisteitä voidaan käyttää muistitoiminnan parantamiseen.

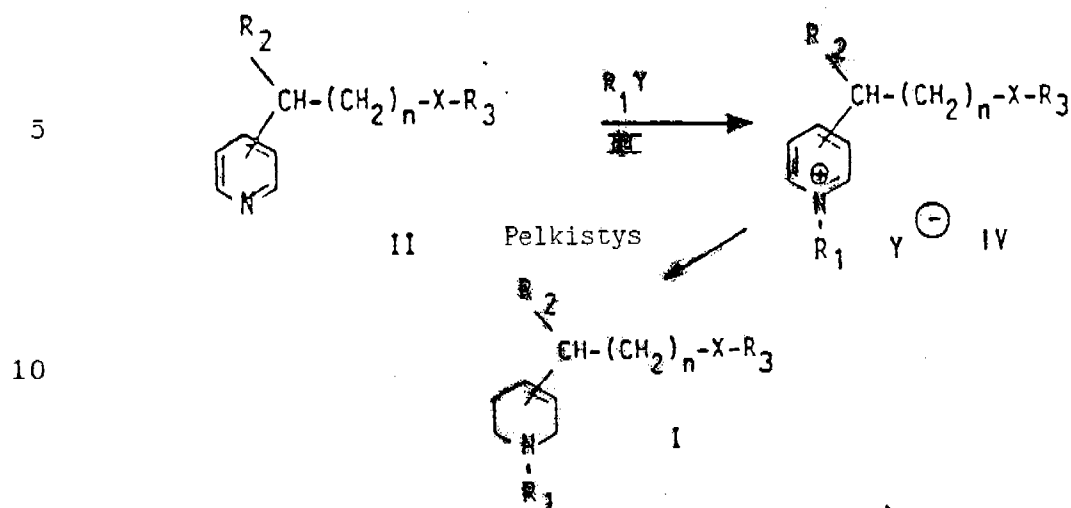
20 Yleisen kaavan I esittämät kvartaariset yhdisteet sopivat erityisesti perifeeriseen käyttöön, kuten esimerkiksi viherkaihin hoitoon.

Yleisen kaavan I esittämiä yhdisteitä voidaan valmistaa

25 vastaavien tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Yleisen kaavan I yhdisteitä, joissa R_1 ei ole vety, voidaan valmistaa seuraavan reaktiokaavan I mukaisesti.

Reaktiokaava I:



- 15 Lähtien tunnetuista tai vastaavan menetelmän mukaisesti valmistettavissa olevista pyridiini johdannaisista, joita esittää yleinen kaava II, jossa n:llä, X:llä, R₂:lla ja R₃:lla on edellä mainitut määritykset, N-alkylointi tapahtuu käyttäen alkylointiainetta, jota esittää kaava R₁Y, jossa R₁:llä on edellä mainittu merkitys ja Y on sopiva anioni, esimerkiksi vaihtoreaktion avulla
- 20

a) vastaavien alkyylihalogenidien, erityisesti alkyylibromidien tai alkyylijodidien kanssa,

25

b) vastaavien alkyyli- tai aryyli sulfonihappoestereiden, erityisesti metaani- tai p-toluolisulfonihappoestereiden kanssa,

- 30 c) vastaavien rikkihappoestereiden, esim. dimetyylisulfaatin kanssa

asetonissa, asetonitriilissä, toluolissa, etanolissa ym. lämpötilan ollessa huoneenlämpötilan ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä.

35

- Kvartaaristen yhdisteiden IV pelkistäminen yleisen kaavan I yhdisteiksi tapahtuu samoin tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi käyttäen kompleksisten metallihydridien menetelmää (esim. Andor Hajos, Komplexe Hydride, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1966, s. 208 tai s. 431), esim. käyttäen natriumboorihydridiä, sopivissa liuottimissa, mieluummin pelkistäminen suoritetaan käyttäen natriumboorihydridiä alkoholeissa, kuten metanolissa tai etanolissa lämpötilan ollessa 0–25°C.
- 10 Kaavan I yhdisteitä, joissa $R_1 = H$, saadaan poistamalla metyyliä kaavan I yhdisteistä ($R_1 = -CH_3$), esimerkiksi fosgeenin kanssa tapahtuvan vaihtoreaktion avulla toluolissa ja seuraavaksi välituotteina syntyvien N-kloorikarbonyyliyhdisteiden hydrolyysin avulla (R. Banholzer ym., Arzneimittelforschung 35 (I), 217–228 (1985)).
- Yleisen kaavan I kvartaarisia yhdisteitä voidaan valmistaa kuten kvartaarisia suoloja IV kaavan I yhdisteiden ja alkylointireagenssien välisen vaihtoreaktion avulla.
- Yleisen kaavan I yhdisteitä voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmänä muiden keksinnönmukaisten vaikuttavien aineiden kanssa, mahdollisesti myös yhdistelmänä muiden farmakologisesti aktiivisten aineiden, esim. muiden aivotointia aktivoivien aineiden kanssa. Sopivia käyttömuotoja ovat esimerkiksi tabletit, kapselit, puikot, liuokset, mehut, emulsiot tai dispergoituvat jauheet.
- 30 Vastaavia tabletteja voidaan saada esimerkiksi sekoittamalla vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavia aineita ja tunnettuja apuaineita, esimerkiksi inerttejä laimennusaineita, kuten kalsiumkarbonaattia, kalsiumfosfaattia tai maitosokeria, hajotusaineita, kuten maissitärkkelystä tai algiini-
- 35 happoa, sideaineita, kuten tärkkelystä tai gelatiinia,

voiteluaineita, kuten magnesiumstearaattia tai talkkia, ja/tai aineita varastovaikutuksen saavuttamiseksi, kuten karboksimeetyyliselluloosaa, selluloosa-asetaatitfalaattia tai polyvinyyliasetaattia. Tabletit voivat koostua myös
5 useammista kerroksista.

Vastaavasti rakeita voidaan valmistaa päällystämällä tablettien tapaan valmistetut ytimet tavanomaisesti rakeiden päällystämiseen käytettävillä aineilla, kuten kollidonilla
10 tai sellakalla, arabikumilla, talkilla, titaanioksidilla tai sokerilla. Varastovaikutuksen saavuttamiseksi tai yhteensopimattomuuden välttämiseksi ydin voi koostua myös useammista kerroksista. Samoin rakeen päällyste voi koostua useammista kerroksista varastovaikutuksen saavutta-
15 miseksi, jolloin voidaan käyttää edellä tablettien yhteydessä mainittuja apuaineita.

Keksinnön mukaisten vaikuttavien aineiden tai vaikuttavien aineiden yhdistelmien mehut voivat sisältää vielä lisäksi
20 makeutusaineen, kuten sakkariinin, sykramaatin, glyseriinin tai sokerin, sekä makua parantavan aineen, esimerkiksi aromiaineen, kuten vanilliinin tai appelsiiniuutteen. Lisäksi ne voivat sisältää suspendointiapuaineita tai sakeutusaineita, kuten natriumkarboksimeetyyliselluloosaa,
25 kostutusaineita, esimerkiksi rasva-alkoholien ja etyleenioksidin muodostamia kondensaatiotuotteita, tai suoja-aineita, kuten p-hydroksibentsoaattia.

Injektioliuokset valmistetaan tavanomaisesti, esim. lisää-
30 mällä säilöntäaineita, kuten p-hydroksibentsoatteja, tai stabilointiaineita, kuten etyleenidiamiinitetraetikkahapon alkalisuoloja, ja saaduilla liuoksilla täytetään injektiopullot tai ampullit.

Yhden tai useamman vaikuttavan aineen tai vaikuttavien
 aineiden yhdistelmän sisältäviä kapseleita voidaan valmis-
 taa esimerkiksi sekoittamalla vaikuttavat aineet inerttien
 kantajien, kuten maitosokerin tai sorbiitin kanssa ja
 5 kapseloimalla ne gelatiinikapseleihin.

Sopivia puikkoja on mahdollista valmistaa esimerkiksi
 sekoittamalla puikkoihin tarkoitettuja kantaja-aineita,
 kuten neutraalirasvoja tai polyetyleeniglykolia tai niiden
 10 johdannaisia.

Hoidollisesti tehokas yksittäisannos on 1-100 mg.

Seuraavat esimerkit kuvaavat tätä keksintöä rajoittamatta
 15 kuitenkin sen piiriä:

Farmaseuttiset formulointiesimerkit

A) Tabletit	tablettia kohden
20	
Vaikuttava aine	80 mg
Maitosokeri	140 mg
Maissitärkkelys	240 mg
Polyvinyylipyrrolidoni	15 mg
25	
Magnesiumstearaatti	<u>5 mg</u>
	480 mg

Hienoksi jauhettu vaikuttava aine, maitosokeri ja osa
 maissitärkkelystä sekoitetaan keskenään. Seos seulotaan,
 30 minkä jälkeen se kostutetaan polyvinyylipyrrolidonin
 vesiliuoksella, vatkataan, rakeistetaan kosteana ja kuiva-
 taan. Rakeistettu tuote, jäljelle jäänyt maissitärkkelys
 ja magnesiumstearaatti seulotaan ja sekoitetaan keskenään.
 Seos puristetaan sopivan muotoisiksi ja kokoisiksi table-
 35 teiksi.

B) Tabletit

tablettia kohden

	Vaikuttava aine	60 mg
	Maissitärkkelys	190 mg
5	Maitosokeri	55 mg
	Mikrokiteinen selluloosa	35 mg
	Polyvinyylipyrrolidoni	15 mg
	Natriumkarboksimeetyylitärkkelys	23 mg
	Magnesiumstearaatti	<u>2 mg</u>
10		380 mg

Hienoksi jauhettu vaikuttava aine, osa maissitärkkelystä, maitosokeri, mikrokiteinen selluloosa ja polyvinyylipyrrolidoni sekoitetaan keskenään, seos seulotaan ja muodostetaan rakeistetuksi tuotteeksi jäljelle jääneen maissitärkkelyksen ja veden kanssa, rakeistettu tuote kuivataan ja seulotaan. Siihen lisätään natriumkarboksimeetyylitärkkelys ja magnesiumstearaatti, sekoitetaan ja puristetaan sopivan kokoisiksi tableteiksi.

20

C) Ampullit

	Vaikuttava aine	50 mg
	Natriumkloridi	10 mg
25	Kahdesti tislattu vesi	q. s. ad 1,0 ml

Vaikuttava aine ja natriumkloridi liuotetaan kahdesti tislattuun veteen ja ampullit täytetään steriilisti liuoksella.

D) Tipat

	Vaikuttava aine	5,0 g
	p-hydroksibentsoehappometyyliesteri	0,1 g
5	p-hydroksibentsoehappopropyliesteri	0,1 g
	Kivennäisistä puhdistettu vesi	q. s. ad 100,0 ml

Vaikuttava aine ja säilöntäaine liuotetaan kivennäisistä
 puhdistettuun veteen ja liuos suodatetaan ja kaadetaan
 10 pulloihin, kuhunkin 100 ml.

Esimerkki 1

4-metoksimetyyli-1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiini

a) 4-metoksimetyyli-1-metyylipyridiumjodidi

15

Liuokseen, jossa on 4,8 g (0,039 moolia) 4-metoksimetyyli-
 pyridiiniä 25 ml:ssa asetonitriiliä, sekoitetaan 6,6 g
 (0,047 moolia) metyylijodidia, ja seosta sekoitetaan viisi
 tuntia huoneenlämpötilassa. Seuraavaksi saostetaan osit-
 20 tain saostunut kvartaarinen suola lisäämällä etikkaesteriä.
 Saadaan 9,1 g (88 % teoreettisesta saannosta) 4-metoksime-
 tyyli-1-metyylipyridiumjodidia, jonka sulamispiste on 105-
 108°C.

25 Analyysitarkoituksiin kelpaavan metojodidin sulamispiste
 on 106-108°C (CH₃CN).



30	Laskettu	C	36,25	H	4,57	H	5,28	J	47,87
	Havaittu		36,02		4,60		5,26		47,69

b) Liuokseen, jossa on 38,4 g (0,145 moolia) 4-metoksime-
 tyyli-1-metyylipyridiumjodidia 380 ml:ssa metanolia, lisä-
 35 tään sekoittaen 10-15°C:n lämpötilassa 13,15 g (0,348

moolia) natriumboorihydridiä annoksittain. Reaktioseosta sekoitetaan seuraavaksi vielä kaksi tuntia huoneenlämpötilassa, se tehdään happamaksi 2N suolahapolla ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännökseen sekoitetaan 40 %:sta vesipi-
 5 toista kaliumkarbonaattiliuosta ja seosta uutetaan eetterillä. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivatun orgaanisen faasin haihdutuksessa jäljelle jäävä öljy tislataan.

Saanto: 17,6 g väritöntä öljyä (86 % teoreettisesta saan-
 10 nosta); kiehumispiste 70-72°C/2 kPa.

¹H NMR (ydinmagneettinen resonanssi) (CDCl₃; 90 MHz)
 6 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);
 15 2,33 (s, 3H, NCH₃); 2,18 (m, 2H, CH₂-C=).

Vastaavan 4-metoksimetyyli-1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridiinimaleinaatin (1:1) sulamispiste on 86-87°C (etikkaesteri).

20

Esimerkki 2

4-etoksimetyyli-1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiini

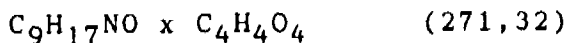
Liuosta, jossa on 5,9 g (0,043 moolia) 4-etoksimetyylipyri-
 25 diiniä ja 7,33 g (0,052 moolia) metyylijodidia 50 ml:ssa
 asetonitriiliä, sekoitetaan 14 tuntia huoneenlämpötilassa.
 Seuraavaksi reaktioliuos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös
 (12,1 g) liuotetaan 120 ml:an metanolia ja pelkistetään
 esimerkin 1 b) mukaisesti 3,94 g:lla natriumboorihydridiä.

30

Saanto: 4,7 g (70 % teoreettisesta saannosta); kiehumis-
 piste 82-83°C/2 kPa.

4,7 g 4-etoksimetyyli-1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyri-
 35 diiniä ja 3,5 g maleiinihappoa liuotetaan lämmittäen etik-

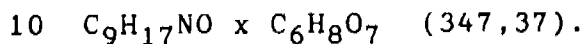
kaesteriin. Jäähdytettäessä saadaan 4,7 g maleinaattia (sulamispiste 88-89°C).



5

Laskettu	C	57,55	H	7,80	N	5,16
Havaittu		57,71		7,62		5,09

Sitraatti: Sulamispiste 124-126°C (asetonitriili)



Esimerkki 3

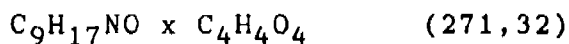
1-etyyli-4-metoksimetyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiini

- 15 6,5 g (0,053 moolia) 4-metoksimetyyilipyridiinia ja 9,9 g etyylijodidia kuumennetaan 65 ml:ssa aseetonitriiliä tunnin ajan paluuvirrassa. Kun liuotin on tislattu pois, jäljelle jäänyt kvartaarinen suola sekoitetaan metanoliin ja pelkistetään esimerkin 1 b) mukaisesti natriumboorihydri-
- 20 dillä. Saadaan 7,8 g (95,2 % teoreettisesta saannosta) otsikon yhdistettä (kiehumispiste 85°C/2 kPa).

Vastaavan maleinaatin sulamispiste on 85-87°C (etikkaest-

ri).

25



Laskettu	C	57,55	H	7,80	N	5,16
Havaittu		57,50		7,83		5,31

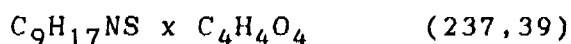
30

Esimerkki 4

4-[(etyylitio)metyyli]-1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiini

- 35 8,2 g (0,054 moolia) 4-[(etyylitio)metyyli]pyridiinia

- liuotetaan 60 ml:an asetonitriiliä ja sitten lisätään 9,1 g metyylijodidia. 12 tunnin kuluttua reaktioseos haihdutetaan tyhjössä. Toteutetaan jäännöksen vaihtoreaktio esimerkin 1 b) mukaisesti natriumboorihydridin kanssa metanolissa ja jatketaan työskentelyä. Saatu raakatuote tislataan (5,2 g, 56,3 % teoreettisesta saannosta, kiehumispiste 118-120°C/2 kPa) ja seuraavaksi kromatografoidaan käyttäen neutraalia alumiinioksidia kloroformin ollessa eluenttina. Saadaan 4,4 g 4-[(etyylitio)metyyli]-1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiinia, joka muutetaan maleinaatiksi (sulamispiste 102-105°C, etikkaesteristä) käyttäen ekvivalenttista määrää maleiinihappoa.



15

Laskettu	C	54,33	H	7,37	N	4,87	S	11,16
Havaittu		54,25		7,13		4,95		11,08

Esimerkki 5

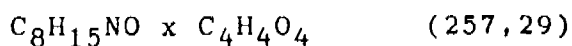
- 20 3-metoksimetyyli-1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiini

- 17,8 g (0,067 moolia) 3-metoksimetyyli-1-metyyli-pyridiniumjodidi (sulamispiste 57-59°C/isopropanoli) pelkistetään esimerkin 1 b) mukaisesti 6,1 g:lla (0,16 moolia) natriumboorihydridiä metanolissa. Raakatuote tislataan alennetussa paineessa (kiehumispiste 63-73°C/2 kPa) ja puhdistetaan seuraavaksi pylväskromatografian avulla (AL₂O₃/etikkaestერი).

- 30 ¹H NMR (ydinmagneettinen resonanssi) (CDCl₃; 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=).

- 35 Maleiinihappoisen suolan sulamispiste on 62-64°C (etikkaes-

teri/eetteri).



5	Laskettu	C	56,02	H	7,44	N	5,44
	Havaittu		55,86		7,67		5,57

Esimerkki 6

1,1-dimetyyli-4-metoksimetyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridi-
10 niumbromidi

6,8 g (0,072 moolia) metyylibromidia 30 ml:ssa asetonitriiliä tiputetaan liuokseen, jossa on 5,1 g (0,036 moolia) 4-metoksimetyyli-1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiiniä
15 50 ml:ssa asetonitriiliä. Tunnin kuluttua saostuva metobromidi imetään pois ja kiteytetään uudelleen asetonitriilistä.

Saanto: 4,8 g (56,3 % teoreettisesta saannosta); sulamispiste 139-142°C (asetonitriili).
20



	Laskettu	C	45,77	H	7,68	N	5,93	Br	33,84
25	Havaittu		45,66		7,55		5,77		33,72

Vastaavien menetelmien mukaisesti saadaan seuraavia yhdisteitä:

30 Esimerkki 7

1,1-dimetyyli-4-[(etyylitio)metyyli]-1,2,3,6-tetrahydropyridiniumjodidi

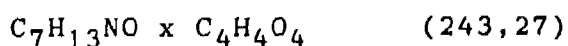
Sulamispiste: 132-133°C (asetonitriili)

Laskettu	C	38,34	H	6,44	N	4,47	S	10,24
Havaittu		38,64		6,68		4,48		10,23

Esimerkki 8

5 4-metoksimetyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiini

Fumaraatti: sulamispiste 115-117°C (metanoli/eetteri)



10

Laskettu	C	54,31	H	7,04	N	5,76
Havaittu		54,15		6,87		5,72

1H NMR (ydinmagneettinen resonanssi) (CD_3OD ; 90 MHz)

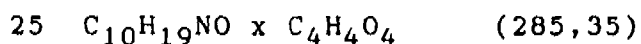
- 15 6 6,75 (s, 2H, Fu); 5,82 (m, 1H, CH=); 3,87 (m, 2H, OCH_2);
3,72 (m, 2H, NCH_2); 3,32 (m, 2H, NCH_2); 3,31 (s, 3H, OCH_3);
2,30 (m, 2H, $CH_2-C=$).

Esimerkki 9

20 1-metyyli-4-propoksimetyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiini

Kiehumispiste 103-104°C/2 kPa;

maleinaatti: sulamispiste 89-91°C (etikkaesteri/eetteri).



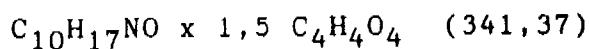
Laskettu	C	58,93	H	8,12	N	4,91
Havaittu		58,98		8,10		4,89

30 Esimerkki 10

4-allylioksimetyyli-1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiini

Kiehumispiste 103°C/3 kPa;

fumaraatti: sulamispiste 86-88°C (asetonitriili).



Laskettu	C	56,30	H	6,79	N	4,10
Havaittu		56,03		6,86		4,28

5

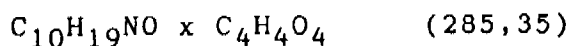
Esimerkki 11

4-isopropoksimetyyli-1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiini

10

Kiehumispiste 90-91°C/2 kPa;

maleinaatti: sulamispiste 108-109°C (etikkaesteri)



15

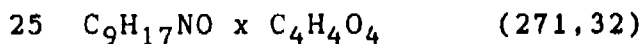
Laskettu	C	58,93	H	8,12	N	4,91
Havaittu		58,76		8,09		4,90

Esimerkki 12

20 4-[1-(metoksi)etyyli]-1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiini

Kiehumispiste 76-78°C/3 kPa;

fumaraatti: sulamispiste 94-96°C (asetoni).



Laskettu	C	57,55	H	7,80	N	5,16
Havaittu		57,62		7,94		5,10

30 Esimerkki 13

1-metyyli-4-[(metyylitio)metyyli]-1,2,3,6-tetrahydropyridiini

Kiehumispiste 105-106°C/2 kPa;

35 maleinaatti: sulamispiste 82-85°C (etikkaesteri).

^1H NMR (ydinmagneettinen resonanssi) (CD_3OD ; 400 MHz)
 6 5,28 (2, 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, $\text{CH}_2\text{-C=}$); 2,00 (s, 3H, SCH_3).

5

Esimerkki 14

1-metyyli-4-[(propyyliitio)metyyli]-1,2,3,6-tetrahydropyri-
 diini

10 Kiehumispiste $127\text{--}128^\circ\text{C}/2\text{ kPa}$;

oksalaatti: sulamispiste $152\text{--}154^\circ\text{C}$ (asetonitriili).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NS} \times \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (275,37)

15	Laskettu	C	52,34	H	7,69	N	5,09	S	11,64
	Havaittu		52,82		7,87		5,21		11,65

Esimerkki 15

1-etyyli-4-[(etyyliitio)metyyli]-1,2,3,6-tetrahydropyridiini

20

Kiehumispiste $125\text{--}126^\circ\text{C}/3\text{ kPa}$;

oksalaatti: sulamispiste $132\text{--}134^\circ\text{C}$ (asetonitriili).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NS} \times \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (275,37)

25

	Laskettu	C	52,34	H	7,69	N	5,09	S	11,64
	Havaittu		52,61		7,89		5,24		11,55

Esimerkki 16

30 3-[(etyyliitio)metyyli]-1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyri-
 diinioksalaatti

Sulamispiste $116\text{--}117^\circ\text{C}$ (metanoli/eetteri).

35 $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NS} \times \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (261,35)

Laskettu	C	50,55	H	7,33	N	5,36	S	12,27
Havaittu		50,34		7,33		5,58		12,21

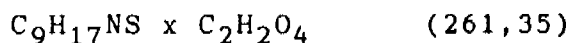
Esimerkki 17

- 5 1-metyyli-4-[2(metyylitio)etyyli]-1,2,3,6-tetrahydropyri-
diini

Kiehumispiste 121-122°C/2 kPa;

oksalaatti: sulamispiste 110-112°C (asetonitriili).

10



Laskettu	C	50,55	H	7,33	N	5,36	S	12,27
Havaittu		50,46		7,48		5,45		12,31

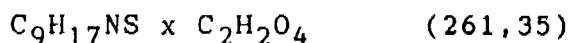
15

Esimerkki 18

- 1-metyyli-4-[1(metyylitio)etyyli]-1,2,3,6-tetrahydropyri-
diini

- 20 Kiehumispiste 104-106°C/2 kPa;

oksalaatti: sulamispiste 134-136°C (asetonitriili).

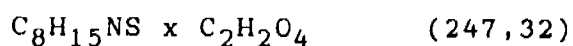


25 Laskettu	C	50,55	H	7,33	N	5,36	S	12,27
Havaittu		50,74		7,46		5,50		12,19

Esimerkki 19

- 3-[(metyylitio)metyyli]-1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyri-
30 diinioksalaatti

Sulamispiste 119-121°C (asetonitriili/etikkaesteri).



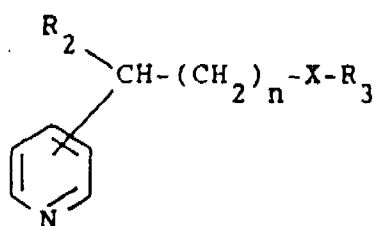
35

Laskettu	C	48,56	H	6,93	N	5,66	S	12,97
Havaittu		48,45		6,97		5,64		13,03

Lähtöyhdisteiden valmistus

5

10



I. 4-[1(metoksi)etyyli]-pyridiini

15

Liuos, jossa on 8,4 g (0,068 moolia) 4-(1-hydroksietyyli)-pyridiiniä 20 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania, lisätään pisaroittain suspensioon, jossa on 2 g (0,083 moolia) natriumhydridiä (3,3 g 60 %:sta öljysuspensiota; 20 pesty toluolissa) 80 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania. Vedyn vapautumisen päätyttyä lisätään 18–20°C:n lämpötilassa 23 g (0,16 moolia) metyylijodidia ja annetaan reagoida kaksi tuntia. Reaktioseos haihdutetaan, jäännökseen sekoitetaan 40 %:sta kaliumkarbonaatin vesiliuosta 25 ja seosta uutetaan eetterillä. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Kun raaka- tuote on tislattu 82–85°C:n lämpötilassa ja 2 kPa:n paineessa, saadaan 5,2 g (55,6 g teoreettisesta saannosta) 30 otsikon yhdistettä.

30

II. 4-isopropoksimetyylipyridiini

3,4 g natriumia liuotetaan 120 ml:an isopropanolia ja lisätään 11 g (0,067 moolia) 4-kloorimetyylipyridiinihydro- 35 kloridia. Reaktioseosta kuumennetaan typen alla sekoittaen

10 tuntia paluuvirtaan, jäädyttämisen jälkeen seos tehdään heikosti happamaksi laimennetulla suolahapolla ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös tehdään emäksiseksi 40 %:sella kaliumkarbonaattiliuoksella ja liuosta uutetaan 5 eetterillä. Vedettömällä natriumsulfaatilla tapahtuneen kuivaamisen jälkeen orgaaninen faasi haihdutetaan. Raaka-tuote tislataan seuraavaksi.

Saanto: 5 g (49,3 % teoreettisesta saannosta); kiehumis-
10 piste 95-97°C/2 kPa.

III. 4-[(etyylitio)metyyli]-pyridiini

Liuokseen, jossa on 19 g (0,28 moolia) natriumetylaattia
15 200 ml:ssa absoluuttista etanolia, sekoitetaan 8,7 g (0,14 moolia) etyylimerkaptaania ja seosta sekoitetaan 15 minuut-tia huoneenlämpötilassa. Seuraavaksi lisätään 23 g (0,14 moolia) 4-kloorimetyylipyridiinihydrokloridia. Kolmen tunnin reaktioajan jälkeen seos tehdään heikosti happamaksi
20 2N suolahapolla, liuotin tislataan pois, jäännös tehdään emäksiseksi 40 %:sella kaliumkarbonaattiliuoksella ja seosta uutetaan eetterillä. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Tislat-taessa jäännös tyhjössä saadaan 17,4 g (81 % teoreettisesta
25 saannosta) 4-[(etyylitio)metyyli]-pyridiinia.
Kiehumispiste 122-123°C/2 kPa.

IV. 4-[2(metyylitio)etyyli]-pyridiini

30 Liuokseen, jossa on 13,6 g (0,2 moolia) natriumetylaattia 150 ml:ssa absoluuttista etanolia, lisätään 23 g (0,165 moolia) 4-merkaptioetyylipyridiinia (kirjallisuus: L. Bauer ja L. A. Gardella, Jr., J. Org. Chem. 26: 82 (1961)) ja 15 minuutin kuluttua lisätään pisaroittain 28,1 g (0,2
35 moolia) metyyljodidia 15-18°C:n lämpötilassa. Reaktio-

seosta sekoitetaan 30 minuuttia huoneenlämpötilassa, seos tehdään heikosti happamaksi 2N suolahapolla ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös tehdään emäksiseksi 40 %:sella kalium-karbonaattiliuoksella ja sitä uutetaan eetterillä. Vedet-
5 tömällä natriumsulfaattilla tapahtuneen kuivaamisen jälkeen orgaaninen faasi haihdutetaan ja jäljelle jäävä öljy tislataan tyhjössä.

Kiehumispiste 133-134°C/2 kPa.

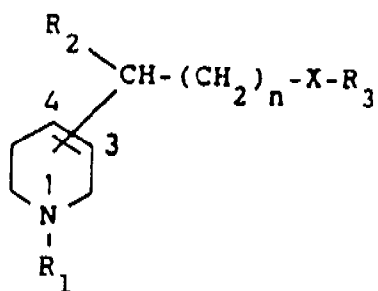
- 10 V. 4-[1(metyylitio)etyyli]-pyridiinia saadaan esimerkin III mukaisesti 4(1-kloori-etyyli)-pyridiinistä (kirjallisuus: DE-OS 3 334 937 A 1) ja natriumtiometylaatista. Kiehumispiste 113-116°C/2 kPa.

Esimerkit taulukkomuodossa

Taulukko 1:

5

10



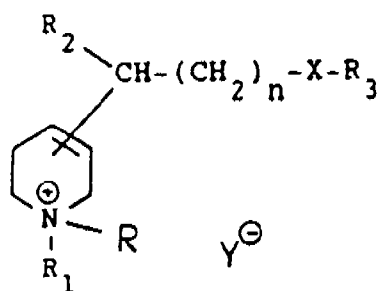
I

15	Esi-		R ₁	R ₂	R ₃	n	Korvautumis-	
	merkki						asema	X
20	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
25	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
30								

Taulukko 2:

5

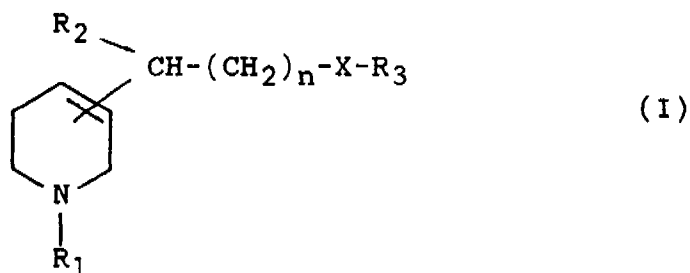
10



15	Esi-							Korvautumis-	X
	merkki	R ₁	R ₂	R ₃	R	Y	n	asema	
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

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti vaikuttavien tetrahydropyridiini johdannaisten valmistamiseksi, jolla on yleinen kaava I



jossa

R_1 on vety, haaroittunut tai haaroittumaton alkyyliryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia;

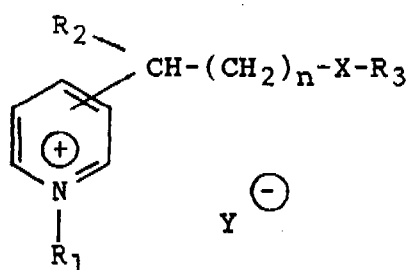
R_2 on vety tai metyyliryhmä;

R_3 on haaroittunut tai haaroittumaton alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, allyyliryhmä tai propargyyli-

ryhmä; X on happi tai rikki ja

n on luku 0 tai 1,

mahdollisesti niiden happoadditiosuoloina tai kvartäärisinä yhdisteinä, lukuunottamatta 4-(metoksietyyli)-1-metyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiiniä, t u n n e t t u siitä, että pyridiini johdannainen, jolla on yleinen kaava



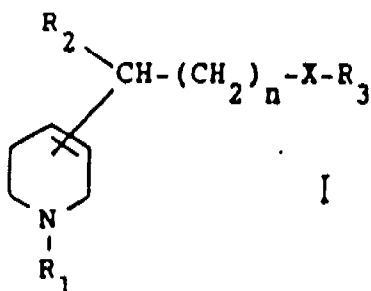
jossa

R_1 :llä, R_2 :lla, R_3 :lla, X:llä ja n:llä on edellä mainitut merkitykset, pelkistetään kompleksisella metallihydridillä, sen jälkeen poistetaan mahdollisesti metyyli yleisen kaavan I

yhdisteestä, jossa R_1 on metyyli, jotta saadaan yhdistettä, jossa R_1 on vety, sen jälkeen tapahtuu mahdollisesti erottaminen tetrahydropyridiini johdannaisten optisesti aktiivisiksi suoloiksi ja/tai muuttaminen niiden farmakologisesti turvallisiksi happoadditiosuoloiksi tai niiden kvarternaarisiksi suoloiksi.

Patentkrav

1. Nya tetrahydropyridinderivater med den allmänna formeln



där R_1 avser väte eller en förgrenad eller oförgrenad alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer, en allylgrupp eller en propargylgrupp;

R_2 avser väte eller en metylgrupp;

R_3 avser en förgrenad eller oförgrenad alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, en allylgrupp eller en propargylgrupp;

X avser syre eller svavel och

n avser talet 0 eller 1;

eventuellt som rasemater eller optiskt aktiva föreningar,

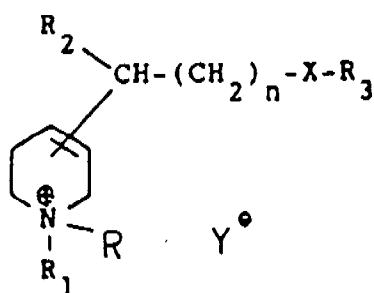
ävensom eventuellt deras syraadditionssalter och deras kvaternära föreningar, förutsatt, att då det är fråga om en fri bas,

då R_1 och $R_3 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, X = syre och $n = 1$, kan substituenten icke vara i para-ställning i förhållande till kvävet.

2. Nya tetrahydropyridinderivater med den allmänna formeln I enligt patentkrav 1, då i formeln I R_1 avser metyl, R_2 väte, R_3 metyl, etyl eller n-propyl och $n = 0$.

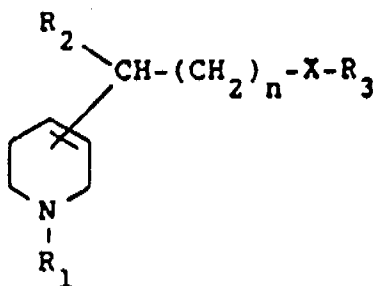
3. Nya tetrahydropyridinderivater med den allmänna formeln I enligt patentkrav 1 eller 2, varvid substituenten är i 4-ställning.

4. Kvaternära tetrahydropyridinderivater med den allmänna formeln I enligt patentkrav 1, 2 eller 3, varvid i den allmänna formeln I



till ringkvävet är ansluten en metyl- eller etylgrupp som övrig substituent R och Y avser en anjon.

5. Användning av tetrahydropyridinderivater, varvid nämnda tetrahydropyridinderivater har den allmänna formeln I



- där R_1 avser väte eller en förgrenad eller oförgrenad alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer, en allylgrupp eller en propargylgrupp;

R_2 avser väte eller en metylgrupp

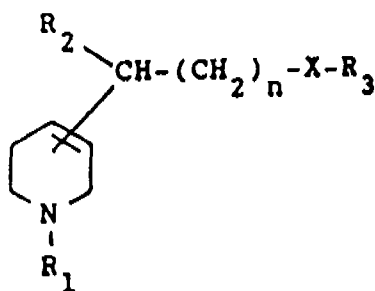
R_3 avser en förgrenad eller oförgrenad alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, en allylgrupp eller en propargylgrupp;

X är syre eller svavel och

n avser ett tal 0 eller 1,

eventuellt som rasemater eller optiskt aktiva föreningar ävensom eventuellt deras syraadditionssalter och deras kvaternära föreningar i form av läkemedel.

6. Förfarande för framställning av tetrahydropyridinderivater, varvid nämnda tetrahydropyridinderivater har den allmänna formeln I



där R_1 avser väte, en förgrenad eller oförgrenad alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer, en allylgrupp eller en propargylgrupp;

R_2 avser väte eller en metylgrupp;

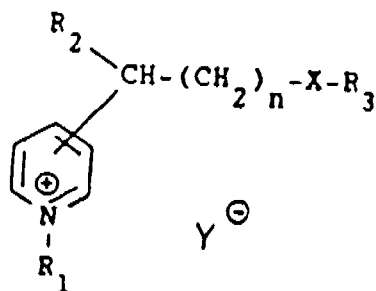
R_3 avser en förgrenad eller oförgrenad alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, en allylgrupp eller en propargylgrupp;

X är syre eller svavel och

n är ett tal 0 eller 1,

som deras rasemater eller optiskt aktiva föreningar ävensom deras syraadditionssalter och deras kvaternära föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett pyridinderivat med

den allmänna formeln



där R_1 , R_2 , R_3 , X och n har ovannämnda betydelser, reduceras med en komplexisk metallhydrid, därefter avlägsnas eventuellt metyl från en förening med den allmänna formeln I, där R_1 är metyl för att erhålla en förening, där R_1 är väte, därefter sker eventuellt isolering till tetrahydropyridinderivaternas optiskt aktiva salter och/eller överföring till deras farmakologiskt lämpliga syraadditionssalter eller till deras kvaternära salter.

7. Ett en förening med den allmänna formeln I enligt patentkrav 1, 2, 3 eller 5 samt andra vanliga farmakologiskt drägliga hjälp- och bärämnen innehållande läkemedelspreparat.

8. Användning av en förening med den allmänna formeln I enligt patentkrav 1, 2, 3 eller 5 för framställning av ett läkemedel med kolinomimetisk effekt.

TUTKIMUSRAPORTTI

[illegible]

PATENTTIVIRAS- TOJEN JULK.	LUOKKA	TYYPPI **)	HUOM!
1) DE-A-1929921 HASTORACE	12 p '01	A	
2) FI-1880/69	COTD 29/38	A	
3) US-P-4467095	COTD 21/70	A	
4) FI-A-68/66	COTD 29/40	A	
5)			
6)			
7)			
8)			
9)			

- *) TUTKIMUS KESKEYTETTY ESTEEN LÖYTYMISEN TAKIA
**) MERKITSE A, JOS TEKNIIKAN TASOA

KÄÄNNÄ!

PATENTTIVIRAS- TOJEN JULK.	LUOKKA	TYYPPI **)	HUOM!
10)			
11)			
12)			
13)			
14)			
15)			
16)			
17)			
18)			
19)			

MUITA JULKAISUJA / ON-LINE TUTKIMUS, JOS TEHTY (TIETOKANTA,
HAKUSANAT YM.)

HELSINKI

27.5.92
PÄIVÄYS

Elina Antela
ALLEKIRJOITUS