



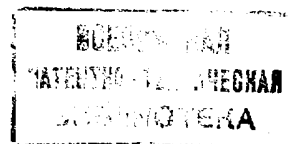
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1628856** **A3**

(51) ⁵ C 07 D 211/70//A 61 K
31/445

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

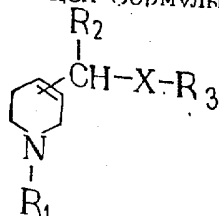
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 4613246/04
(22) 18.01.89
(31) Р 3801659.1
(32) 21.01.88
(33) DE
(46) 15.02.91. Бюл. № 6
(71) Берингер Ингельгейм КГ (DE)
(72) Герхард Вальтер, Карл-Гейнц Вебер, Вернер Странски, Франц Йозеф Кун, Эрих Лер, Энцио Мюллер, Гюнтер Шингнит и Гельмут Энзингер (DE)
(53) 547.822.1.07(088.8)
(56) Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol, 1987, 335, s. 372-377.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИДИНА ИЛИ ИХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ ИЛИ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ
(57) Изобретение относится к гетероциклическим соединениям, в частности

к получению производных тетрагидропиридина ф-лы $R_1-N-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH(R_2)-X-R_3$, где R_1 - H, низший C_1-C_3 -алкил; R_2 - H, CH_3 ; R_3 - низший C_1-C_4 -алкил, аллил; X - O, S, или их кислотно-аддитивных или четвертичных солей, которые обладают способностью связывать мускариновые рецепторы. Цель - разработка способа получения указанных соединений. Получение ведут восстановлением соединения $CH(R_2)-X-R_3-CH=CH-CH=CH-CH=N(R_1)Y^-$, где R_1, R_2, R_3 и X - указано выше; Y^- - анион, комплексным гидридом металла с последующим выделением целевого продукта в свободном виде и в виде кислотно-аддитивной или четвертичной соли.

Изобретение относится к области получения новых производных тетрагидропиридина общей формулы



где R_1 - водород, низший C_1-C_3 -алкил;
 R_2 - водород, метил;
 R_3 - низший C_1-C_4 -алкил, аллил;
X - кислород или сера,
или их кислотно-аддитивных или четвертичных солей, обладающих способностью связывать мускариновые рецепторы.

Пример 1. 4-Метоксиметил-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

А. Йодид 4-метоксиметил-1-метилпиридина.

К раствору 4,8 г (0,039 моль) 4-метоксиметил-пиридина в 25 мл ацетонитрила добавляют 6,6 г (0,047 моль) метилйодида и в течение 5 ч при комнатной температуре размешивают. Затем частично осажденную четвертичную соль осаждают добавлением этилацетата. Получают 9,1 г (88% от теоретического) йодида-4-метоксиметил-1-метил-пиридина с т.пл. 105-108°C.

Чистый по анализу метойодид имеет т.пл. 106-108°C (CH_3CN).

(19) **SU** (11) **1628856** **A3**

Найдено, %: С 36,02; Н 4,60;
N 5,26; J 47,69.

$[C_8H_{12}NO]^+J^-(265,10)$.

Рассчитано, %: С 36,35; Н 4,57;
N 5,28; J 47,87.

Б. К раствору 38,4 г (0,145 моль) йодида 4-метоксиметил-1-метил-пиридиния в 380 мл метанола, размешивая, при 10-15°C порциями прибавляют 13,15 г (0,348 моль) борана натрия. Затем реакцию смесь дополнительно перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. К остатку добавляют 40%-ный водный раствор карбоната калия и экстрагируют добавлением простого эфира. Оставшееся после сгущения высушенной над безводным сульфатом натрия органической фазы масло подвергают перегонке. Выход 17,6 г, бесцветное масло (86% теории); т.кип. 70-72°C/20 мбар. Соответствующий малеинат 4-метоксиметил-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (1:1) имеет т.пл. 86-87°C (этилацетат).

Пример 2. 4-Этоксиметил-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

Раствор 5,9 г (0,043 моль) 4-этоксиметилпиридина и 7,33 г (0,052 моль) метилйодида в 50 мл ацетонитрила перемешивают в течение 14 ч при комнатной температуре и затем реакционный раствор в вакууме упаривают. Получают 12,1 г йодида 4-этоксиметил-1-метил-пиридиния, который растворяют в 120 мл метанола и аналогично примеру 1Б восстанавливают с помощью 3,94 борана натрия. Выход 4,7 г (70% теории), т.кип. 82-83°C/20 мбар.

4,7 г 4-этоксиметил-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина и 3,5 г малеиновой кислоты, нагревая, растворяют в этилацетате. Охлаждением получают 4,7 г малеината с т.пл. 88-89°C.

Найдено, %: С 57,71; Н 7,62;
N 5,09.

$C_9H_{17}NOxC_4H_4O_4$ (271,32).

Рассчитано, %: С 57,55; Н 7,80;
N 5,16.

Цитрат: т.пл. 124-126°C (ацетонитрил).

$C_9H_{17}NOxC_6H_8O_7$ (347,37).

Пример 3. 1-Этил-4-метоксиметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

6,5 г (0,053 моль) 4-метоксиметилпиридина и 9,9 г этилийодида нагревают с обратным холодильником в течение 60 мин в 65 мл ацетонитрила. После отгонки растворителя оставшуюся чет-

вертичную соль, йодид 1-этил-4-метоксиметил-пиридиния, поглощают в метаноле и аналогично примеру 1Б восстанавливают бораном натрия. Получают 7,8 г (95,2% теории) указанного соединения с т.кип. 85°C/20 мбар. Соответствующий малеинат имеет т.пл. 85-87°C (этилацетат).

Найдено, %: С 57,50; Н 7,83;
N 5,31.

$C_9H_{17}NOxC_4H_4O_4$ (271,32).

Рассчитано, %: С 57,55; Н 7,80;
N 5,16.

Пример 4. 4-[(Этилтио)метил]-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

8,2 г (0,054 моль) 4-[(Этилтио)метил]пиридина растворяют в 60 мл ацетонитрила и прибавляют 9,1 г метилйодида. По истечении 12 ч реакционную смесь сгущают в вакууме. Остаток, т.е. йодид 4-(Этилтиометил)-1-метилпиридина, аналогично примеру 1Б подвергают взаимодействию с бораном натрия в метаноле и перерабатывают. Полученный сырой продукт перегоняют (5,2 г; 56,3% теории; т.кип. 118-120°C/20 мбар) и затем подвергают хроматографии на нейтральной окиси алюминия с использованием хлороформа в качестве элюента. Получают 4,4 г 2-[(Этилтио)метил]-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина, который добавлением 1 эквивалента малеиновой кислоты переводят в малеинат (т.пл. 102-105°C) из этилацетата.

Найдено, %: С 54,25; Н 7,13;
N 4,95; S 11,08.

$C_9H_{17}NSxC_4H_4O_4$ (237,39).

Рассчитано, %: С 54,33; Н 7,37;
N 4,87; S 11,16.

Пример 5. 3-Метоксиметил-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

17,8 г (0,067 моль) йодида 3-метоксиметил-1-метил-пиридиния (т.пл. 57-59°C/изопропанол) восстанавливают аналогично примеру 1Б с помощью 6,1 г (0,16 моль) борана натрия в метаноле. Сырой продукт перегоняют при пониженном давлении (т.кип. 63-73°C/20 мбар) и затем очищают путем хроматографии на колонне (Al₂O₃/этилацетат). Малеиновокислая соль имеет т.пл. 62-64°C (этилацетат/простой эфир).

Найдено, %: С 55,86; Н 7,67;
N 5,57.

$C_8H_{15}NOxC_4H_4O_4$ (257,29).

Рассчитано, %: С 56,02; Н 7,44;
N 5,44.

Пример 6. Бромид 1,1-диметил-4-метоксиметил-1,2,3,6-тетрагидропиридиния.

6,8 г (0,072 моль) метилбромида в 30 мл ацетонитрила каплями прибавляют к раствору 5,1 г (0,036 моль) 4-метоксиметил-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина в 50 мл ацетонитрила.

По истечении часа полученный метобромид отсасывают и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход 4,8 г (56,3% теории); т.пл. 139–142°C (ацетонитрил).

Найдено, %: С 45,66; Н 7,55; N 5,77; Br 33,72.

$[C_9H_{13}NO]^+Br^-$ (236,17).

Рассчитано, %: С 45,77; Н 7,68; N 5,93; Br 33,84.

Пример 7. Йодид 1,1-диметил-4-(этилтио)метил-1,2,3,6-тетрагидропиридиния.

Повторяют пример 6 с той разницей, что используют метилйодид и 4-(этилтио)метил-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин. Т.пл. 132–133°C (ацетонитрил).

Найдено, %: С 38,64; Н 6,68; N 4,48; S 10,23.

Рассчитано, %: С 38,34; Н 6,44; N 4,47; S 10,24.

Аналогично примерам 1–5 получают следующие соединения.

Пример 8. 4-Метоксиметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин из йодида 4-метоксиметил-пиридиния.

Фумарат, т.пл. 115–117°C (метанол/простой эфир).

Найдено, %: С 54,15; Н 6,87; N 5,72.

$C_7H_{13}NOx_4H_4O_4$ (243,27).

Рассчитано, %: С 54,31; Н 7,04; N 5,76.

Пример 9. 1-Метил-4-пропокси-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин из йодида 1-метил-4-пропилоксиметилпиридиния. Т.кип. 103–104°C/20 мбар; малеинат: т.пл. 89–91°C (этилацетат/простой эфир).

Найдено, %: С 53,98; Н 8,10; N 4,89.

$C_{10}H_{19}NOx_4H_4O_4$ (285,35).

Рассчитано, %: С 58,93; Н 8,12; N 4,91.

Пример 10. 4-Аллилоксиметил-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин из йодида 1-метил-4-аллилоксиметил-пиридиния. Т.кип. 103°C/30 мбар; фумарат: т.пл. 86–88°C (ацетонитрил).

Найдено, %: С 56,03; Н 6,86; N 4,28.

$C_{10}H_{17}NOx_1,5C_4H_4O_4$ (341,37).

Рассчитано, %: С 56,30; Н 6,79; N 4,10.

Пример 11. 4-Изопропоксиметил-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин из 1-метил-4-изопропоксиметил-пиридиния. Т.кип. 90–91°C/20 мбар; малеинат: т.пл. 108–109°C (этилацетат).

Найдено, %: С 58,76; Н 8,09; N 4,90.

$C_{10}H_{19}NOx_4H_4O_4$ (285,35).

Рассчитано, %: С 58,93; Н 8,12; N 4,91.

Пример 12. 4-[1-(Метокси)этил]-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин из йодида 4-[1-(метокси)этил]-1-метил-пиридиния. Т.кип. 76–78°C/30 мбар; фумарат: т.пл. 94–96°C (ацетон).

Найдено, %: С 57,62; Н 7,94; N 5,10.

$C_9H_{17}NOx_4H_4O_4$ (271,32).

Рассчитано, %: С 57,55; Н 7,80; N 5,16.

Пример 13. 1-Метил-4-[(метилтио)метил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин из 1-метил-4-метилтиометил-пиридиния. Т.кип. 105–106°C/20 мбар; малеинат: т.пл. 82–85°C (этилацетат).

Пример 14. 1-Метил-4-[(пропилтио)метил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин из йодида 1-метил-4-пропилтио-метил-пиридиния. Т.кип. 127–128°C/20 мбар; оксалат: т.пл. 152–154°C (ацетонитрил).

Найдено, %: С 52,82; Н 7,87; N 5,21; S 11,65.

$C_{10}H_{19}NSx_2H_2O_4$ (275,37).

Рассчитано, %: С 52,34; Н 7,69; N 5,09; S 11,64.

Пример 15. 1-Этил-4-[(этилтио)метил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин из йодида 1-этил-4-этилтиометил-пиридиния. Т.кип. 125–126°C/30 мбар; оксалат: т.пл. 132–134°C (ацетонитрил).

Найдено, %: С 52,61; Н 7,89; N 5,24; S 11,55.

$C_{10}H_{19}NSx_2H_2O_4$ (275,37).

Рассчитано, %: С 52,34; Н 7,69; N 5,09; S 11,64.

Пример 16. Оксалат 3-[(этилтио)метил]-1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридина из 1-метил-3-этилтиометил-пиридиния. Т.пл. 116–117°C (метанол/простой эфир).

Рассчитано: %: С 50,55; Н 7,33;
N 5,36; S 12,27.

$C_9H_{17}NSxC_2H_2O_4$ (261,35).

Пример 17. Оксалат 3-[(метил-
тио)метил]1-метил-1,2,5,6-тетрагидро-
пиридина из 1-метил-3-метилтиометил-
пиридиния. Т.пл. 119-121°С (ацетонит-
рил/этилацетат).

Найдено, %: С 48,45; Н 6,97;

N 5,64; S 13,03.

$C_8H_{15}NSxC_2H_2O_4$ (247,32).

Рассчитано, %: С 48,56; Н 6,93;

N 5,66; S 12,97.

Соединения указанной общей форму-
лы можно применять для связывания
мускариновых рецепторов. Исследова-
ния проводились на коре головного моз-
га крыс в соответствии с методом
А.Клоссе и др. В качестве аналога по
структуре и назначению для сравнения
взят 4-(метоксиэтил)-1-метил-1,2,3,6-
тетрагидропиридин. Определялась кон-
станта торможения (K_1). Чем меньше
константа, тем лучше холиномимети-
ческое действие исследуемого соедине-
ния.

Результаты испытаний приведены
ниже:

Соединение по примерам	K_1 , нмоль/л	
1 (малеинат)	337	
2 (малеинат)	210	
9 (малеинат)	140	
13 (малеинат)	15	
4 (малеинат)	8,3	
17 (оксалат)	690	
Известное		

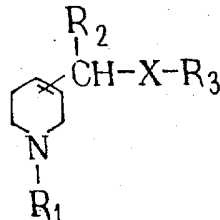
(малеинат)

3900

Соединения относятся к категории
малотоксичных веществ.

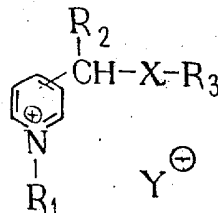
Формула изобретения

Способ получения производных тет-
рагидропиридина общей формулы



где R_1 - водород, низший C_1 - C_3 -алкил;
 R_2 - водород, метил;
 R_3 - низший C_1 - C_4 -алкил, аллил;
 X - кислород, сера,

или их кислотно-аддитивных или чет-
вертичных солей, отличающийся
тем, что, соединение общей фор-
мулы



где R_1, R_2, R_3 и X имеют указанные
значения;

Y - анион,

подвергают восстановлению комплекс-
ным гидридом металла с последующим
выделением целевого продукта в свобод-
ном виде или в виде кислотно-аддитив-
ной или четвертичной соли.

Составитель И.Бочарова

Редактор О.Спесивых

Техред М.Дидык

Корректор Н.Ревская

Заказ 351

Тираж 242

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина, 101