

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

**300 658**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 405/06 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 409/06 (2006.01)  
C07D 409/14 (2006.01)  
A61K 31/343 (2006.01)  
A61K 31/444 (2006.01)  
A61K 31/4525 (2006.01)  
A61K 31/4535 (2006.01)  
A61K 31/4545 (2006.01)  
A61P 25/16 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-2302**  
(22) Přihlášeno: **29.12.2000**  
(30) Právo přednosti: **06.01.2000 FR 2000/113**  
(40) Zveřejněno: **16.10.2002**  
(Věstník č. 10/2002)  
(47) Uděleno: **01.06.2009**  
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **08.07.2009**  
(Věstník č. 27/2009)  
(86) PCT číslo: **PCT/FR2000/003741**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/049684**

(56) Relevantní dokumenty:

WO 97/01536 A; US 3821234 A; DE 198 26 841 A; GB 2 310 376 A; WO 92/19594 A.

(73) Majitel patentu:

Sanofi-Aventis, Paris, FR

(72) Původce:

Baroni Marco, Vanzago, IT  
Bourrie Bernard, Saint Gely du Fesc, FR  
Cardamone Rosanna, Como, IT  
Casellas Pierre, Montpellier, FR

(74) Zástupce:

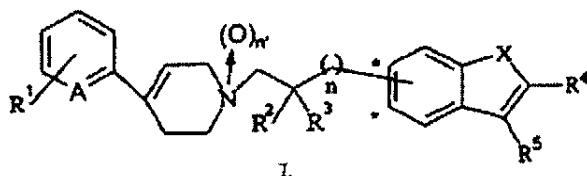
Ing. Eduard Hakr, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**Tetrahydropyridinový derivát, způsob jeho  
přípravy, farmaceutická kompozice tento  
derivát obsahující a použití tohoto derivátu pro  
přípravu léčiv**

(57) Anotace:

Vynález se týká tetrahydropyridinového derivátu obecného vzorce I, ve kterém  $R^1$  znamená H nebo atom halogenu nebo  $CF_3$ ,  $R^2$  a  $R^3$  znamenají H nebo methylovou skupinu, n a n' znamenají 0 nebo 1, hvězdička znamená polohu připojení, A znamená N nebo CH, X znamená S nebo O,  $R^4$  a  $R^5$  znamenají H nebo  $C_1$ - $C_6$ -alkylovou skupinu, a jeho soli a solvátů, jakož i způsobů přípravy tohoto derivátu, farmaceutické kompozice tento derivát obsahující jako účinnou látku a použití tohoto derivátu pro přípravu léčiv pro léčení nemocí spojených s imunitními a zánětlivými poruchami.



**CZ 300658 B6**

**Tetrahydropyridinový derivát, způsob jeho přípravy, farmaceutická kompozice tento derivát obsahující a použití tohoto derivátu pro přípravu léčiv**

5 Oblast techniky

Vynález se týká tetrahydropyridinového derivátu, způsobů jeho přípravy, farmaceutické kompozice, která tento derivát obsahuje jako účinnou látku a použití tohoto derivátu pro přípravu léčiv.

10

Dosavadní stav techniky

V patentovém dokumentu WO92/07831 jsou popsány tetrahydropyridiny substituované benzo-furan-6-yl-alkylovou skupinou nesoucí v alkylovém řetězci trojnou vazbu a mající dopaminer-  
15 gní účinnost.

Nyní bylo zjištěno, že některé tetrahydropyridiny substituované benzofuryl-alkylovou nebo ben-zothienyl-alkylovou skupinou mají výraznou účinnost na modulaci faktoru TNF-alfa (Tumour  
20 Necrosis Factor).

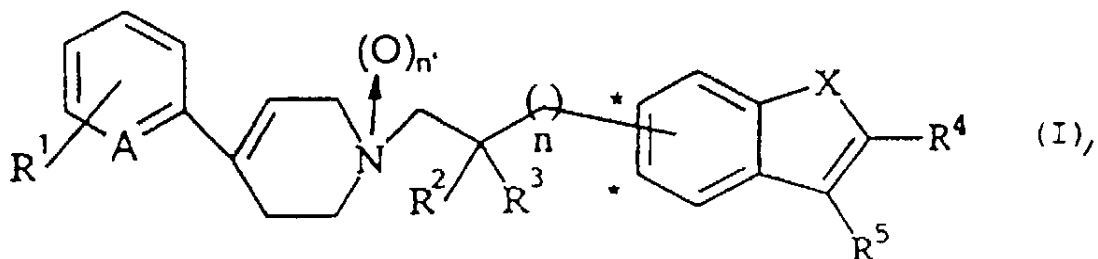
20

Faktor TNF-alfa je cytokinem, který v nedávné době vyvolal zájem jako mediátor imunity, zánětu, buněčné proliferace, fibrózy, atd.. Hladina tohoto mediátoru je výrazně zvýšena v zánětem zasažené synoviální tkáni a tento mediátor plní důležitou úlohu při patogenezi auto-  
25 imunity (Annu. Rep. Med. Chem., 1997, 32:241-250).

25

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je tetrahydropyridinový derivát obecného vzorce I



30

ve kterém

R¹ znamená atom vodíku nebo atom halogenu nebo skupinu CF₃,

35

R² a R³ znamenají nezávisle jeden na druhém atom vodíku nebo methylovou skupinu,

n a n' znamenají nezávisle jeden na druhém 0 nebo 1,

\* znamená polohy připojení,

40

Λ znamená N nebo CH,

X znamená atom síry nebo atom kyslíku,

45

R⁴ a R⁵ znamenají nezávisle jeden na druhém atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,

jakož i jeho soli a solváty.

Výhodný je tetrahydropyridinový derivát obecného vzorce I, ve kterém  $n$  znamená nulu.

Výhodný je tetrahydropyridinový derivát obecného vzorce I, ve kterém  $R^1$  je v poloze 3 benzen.

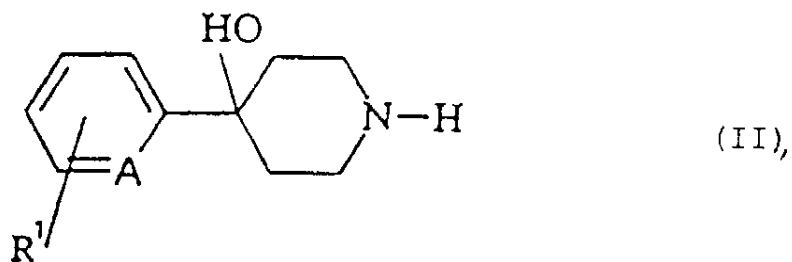
Výhodný je tetrahydropyridinový derivát obecného vzorce I, ve kterém  $R^2$  a  $R^3$  každý znamená atom vodíku.

Výhodný je tetrahydropyridinový derivát obecného vzorce I, ve kterém  $R^1$  znamená skupinu  $CF_3$ .

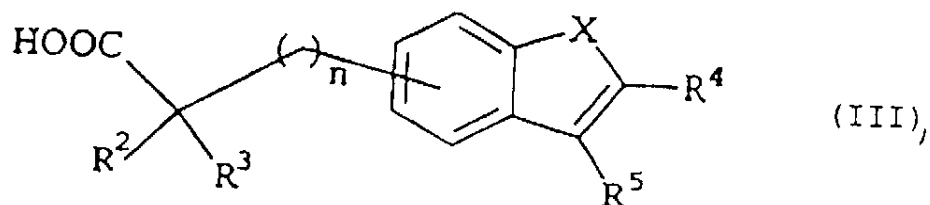
Výhodný je tetrahydropyridinový derivát obecného vzorce I, ve kterém  $R^4$  a  $R^5$  každý znamená methylovou skupinu.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy výše definovaného tetrahydropyridinového derivátu obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se

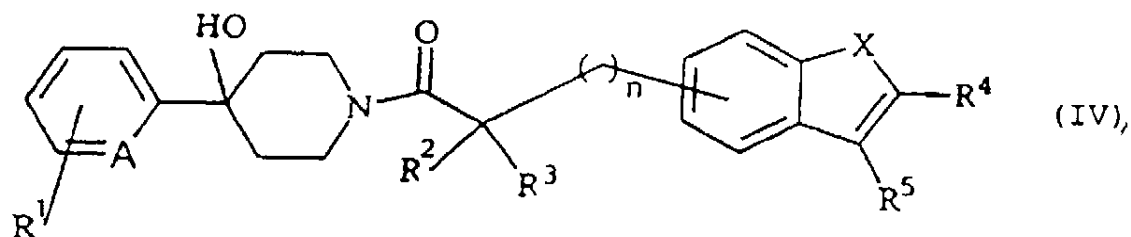
a) uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



ve kterém  $A$  a  $R^1$  mají významy uvedené výše, s funkčním derivátem kyseliny obecného vzorce III

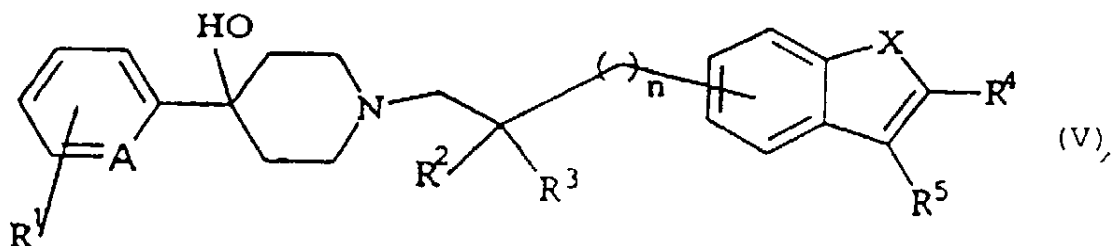


ve kterém  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $n$  a  $X$  mají významy uvedené výše, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $A$ ,  $n$  a  $X$  mají významy uvedené výše,

b) redukuje se karbonylová skupina sloučeniny obecného vzorce IV za vzniku piperidinolového meziproduktu obecného vzorce V

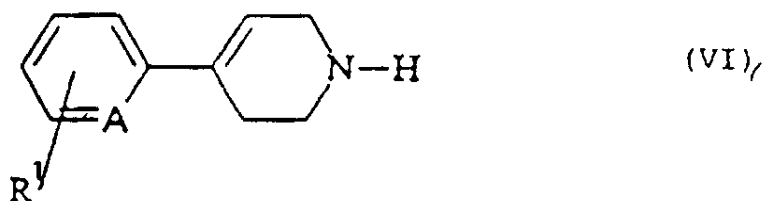


ve kterém  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , A, n a X mají uvedené výše,

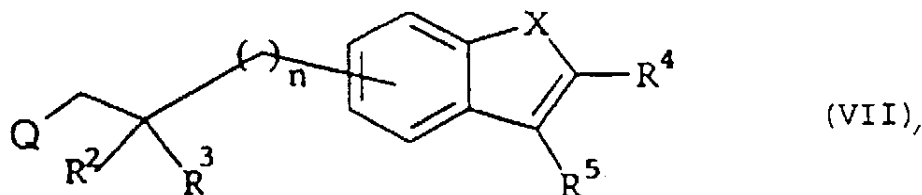
c) dehydratuje se piperidinolový meziprodukt obecného vzorce V za vzniku tetrahydropyridinového derivátu obecného vzorce I,

d) izoluje se takto získaný tetrahydropyridinový derivát obecného vzorce I a případně se převede na některou z jeho solí nebo na některý z jeho solvátů nebo na jeho N-oxid.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy výše definovaného tetrahydropyridinového derivátu obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se kondenzuje tetrahydropyridin obecného vzorce VI



ve kterém A a  $R^1$  mají významy uvedené výše, se sloučeninou obecného vzorce VII



Ve kterém  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , a X mají výše uvedené významy a Q znamená odlučitelnou skupinu, a takto získaný tetrahydropyridinový derivát obecného vzorce I se izoluje a případně převede na některou z jeho solí nebo na jeho solvátů nebo na některý z jeho N-oxid.

Předmětem vynálezu je rovněž farmaceutická kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že jako účinnou látku obsahuje tetrahydropyridinový derivát výše definovaného obecného vzorce I nebo některou z jeho farmaceuticky přijatelných solí nebo některý z jeho farmaceuticky přijatelných solvátů.

Výhodně farmaceutická kompozice podle vynálezu obsahuje 0,01 až 50 mg výše definované účinné látky.

Předmětem vynálezu je rovněž použití tetrahydropyridinového derivátu výše definovaného obecného vzorce I nebo některé z jeho farmaceuticky přijatelných solí nebo některého z jeho farmaceuticky přijatelných solvátů pro přípravu léčiv určených pro

léčení nemocí spojených s imunitními a zánětovými poruchami, aterosklerózy, autoimunitních onemocnění, nemocí, které způsobují demyelinizaci neuronů, astmatu, revmatoidní artritidy, fibrotických onemocnění, pulmonární idiopatické fibrózy, cystické fibrózy, glomerulonefritidy, revmatoidní spondylitidy, osteoartritidy, dny, kostní a chrupavčité resorpce, osteoporózy, Page-  
 5 tovy nemoci, mnohotného myelomu, uveoretinitidy, septických šoků, septikémie, endotoxinických šoků, reakce štěpů proti hostiteli, odmítnutí štěpů, respiračního tísnového syndromu u dospělých osob, silikózy, asbestózy, pulmonární sarkoidózy, Crohnovy nemoci, ulcerativní kolitidy, laterální amyotrofni sklerózy, Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby, roztroušené tuberkulózy kůže, hemodynamických šoků, ischemických patologií, postischemických reperfučních  
 10 lézí, malárie, mykobakteriálních infekcí, meningitidy, lepry, virových infekcí, oportunních infekcí spojených s AIDS, tuberkulózy, lupénky, a topické a kontaktní dermatózy, diabetu, kachexie, rakoviny a lézí způsobených ozářením.

Pod pojmem „alkylová skupina obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů“ je zde třeba rozumět jedno-  
 15 valenční uhlovodíkovou skupinu s nasyceným přímým nebo rozvětveným řetězcem.

Pod pojmem „atom halogenu“ je zde třeba rozumět atom zvolený z množiny zahrnující atom chloru, atom bromu, atom jodu a atom fluoru.

20 Soli sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I zahrnují jak adiční soli s farmaceuticky přijatelnými minerálními nebo organickými kyselinami, jakými jsou například hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, hydrogensulfát, dihydrogenfosfát, citrát, maleát, tartrát, fumarát, glukonát, methansulfonát a 2-naftalensulfonát, tak i adiční soli, které umožňují separaci nebo vhodnou krystalizaci sloučenin obecného vzorce I, jakými jsou například pikrát, oxalát nebo adiční soli  
 25 s opticky aktivními kyselinami, jakými jsou například kyseliny kamforsulfonové, kyseliny mandlové nebo substituované kyseliny mandlové.

Součástí vynálezu tvoří i opticky čisté stereoizomery, jakož i směsi s libovolným poměrem izomerů sloučenin obecného vzorce I existující v důsledku asymetrického uhlíku v případě, kdy jeden  
 30 z  $R^2$  a  $R^3$  znamená methylovou skupinu a druhý z uvedených obecných substituentů znamená atom vodíku.

Jako vhodný funkční derivát kyseliny obecného vzorce III lze použít volnou kyselinu, která je případně aktivována (například tri(dimethylamino)benzotriazol-1-yloxyfosfoniumhexafluorofos-  
 35 fátém [BOP]), anhydrid, směsný anhydrid, aktivní ester nebo halogenid kyseliny, výhodně bromid kyseliny. Z aktivních esterů je obzvláště výhodný p-nitrofenylester, i když methoxyfenylester, tritylester, benzhydrylester a obdobné estery jsou rovněž vhodné.

Reakční stupeň a) může být vhodně proveden v organickém rozpouštědle při teplotě mezi  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$   
 40 a teplotou varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Může být výhodné provést uvedenou reakci za chladu v případě, že tato reakce je exotermní, jako je tomu v případě, kdy se jako funkční derivát kyseliny obecného vzorce III použije chlorid.

45 Jako reakční rozpouštědlo se výhodně pouze halogenované rozpouštědlo, jakým je methylenchlorid, dichlorethan, 1,1,1-trichlorethan, chloroform a obdobná halogenovaná rozpouštědla, i když mohou být rovněž použita jiná organická rozpouštědla slučitelná s použitými reakčními složkami, jako například dioxan, tetrahydrofuran nebo uhlovodík, jakým je například hexan.

50 Uvedená reakce může být vhodně provedena v přítomnosti činidla vázajícího protony, jakým je například uhličitán alkalického kovu nebo terciární amin, jakým je například triethylamin.

Redukční stupeň b) může být vhodně proveden obvyklými technikami za použití příslušných redukčních činidel, jakými jsou dimethylsulfuriumboran ( $[(\text{CH}_3)_2\text{S}-\text{BH}_3]$ ), aluminiumhydridy,

nebo lithiualuminiumhydrid, v inertním organickém rozpouštědle při teplotě mezi 0 °C a teplotou varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Pod pojmem „inertní organické rozpouštědlo“ se zde rozumí rozpouštědlo, které nevstupuje do interakce s danou reakcí. Takovými rozpouštědly jsou například ethery, jako například diethylether, tetrahydrofuran (THF), dioxan nebo 1,2-dimethoxyethan.

Při výhodné formě provedení se použije dimethylsulfuriumboran v přebytku vzhledem k výchozí sloučenině obecného vzorce II při teplotě varu pod zpětným chladičem a případně pod inertní atmosférou. Redukce se obvykle ukončí po několika hodinách.

Dehydratační stupeň c) se snadno provede například za použití směsi kyseliny octové a kyseliny sírové při teplotě mezi okolní teplotou a teplotou varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem anebo za použití kyseliny paratoluensulfonové v organickém rozpouštědle, jakým je například benzen, toluen nebo chlorbenzen.

Jako odlučitelnou skupinu Q lze například použít atom halogenu nebo každou skupinu, která je schopna kondenzace s aminem. Uvedená kondenzační reakce se provede obvyklým způsobem smíšením výchozích sloučenin obecného vzorce VI a obecného vzorce VII v organickém rozpouštědle, jakým je alkohol, například methanol nebo butanol, v přítomnosti báze, jakou je uhlíčan alkalického kovu, při teplotě mezi okolní teplotou a teplotou varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem.

Požadovaná sloučenina se izoluje konvenčními izolačními technikami ve formě volné báze nebo ve formě některé z jejích solí. Volná báze může být převedena na některou z jejích solí pouhou solifikací v organickém rozpouštědle, jakým je alkohol, výhodně ethanol nebo isopropanol, ether, jako například 1,2-dimethoxyethan, ethylacetát, aceton nebo uhlovodík, jako například hexan. Volná báze může být převedena konvenčními metodami na N-oxid, například působením kyseliny 3-chlorperoxybenzoové.

Výchozí sloučeniny obecných vzorců II, III, VI a VII jsou buď známými sloučeninami, nebo mohou být připraveny způsoby, které jsou analogické se způsoby přípravy obdobných již známých sloučenin.

Sloučeniny podle vynálezu mají zajímavé vlastnosti týkající se inhibice faktoru TNF- $\alpha$ .

Tyto vlastnosti jsou prokázány pomocí testu, při kterém se měří účinek molekul na syntézu faktoru TNF- $\alpha$  indukovanou u myši Balb/c lipopolysacharidem (LPS) Escherichia Coli (055:B5, Sigma, St Louis, Mo).

Testované produkty se podávají orálně skupinám po 5 myších samičkách Balb/c (Charles River, Francie) starých 7 až 8 týdnů. Po hodině se intravenózně podá LPS (10  $\mu$ g/myš). 1,5 hodiny po tomto podání se odebere pokusným zvířatům krev. Vzorky se odstředí a plazma se oddělí a přechovává při teplotě -80 °C. Faktor TNF- $\alpha$  se měří za použití komerčních souprav (R & D, Abingdon, Velká Británie).

Při tomto testu se ukázalo, že reprezentativní sloučeniny podle vynálezu jsou účinné při inhibici syntézy faktoru TNF- $\alpha$ , a to do konce ve velmi nízkých dávkách.

V důsledku této účinnosti a nízké toxicity mohou být sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli nebo solváty použity při léčení nemocí spojených s imunitními a zánětovými poruchami.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty se podávají orálně nebo parenterálně, výhodně orálně.

Ve farmaceutických kompozicích podle vynálezu pro orální podání může být účinná látka podána v jednotkových aplikačních dávkách ve směsi s klasickými farmaceutickými nosiči zvířatům nebo lidským bytostem za účelem léčení výše uvedených chorobných stavů. Takové vhodné jednotkové aplikační formy obsahují například případně rozlomitelné tablety, želatinové tobolky, prášky, granule a orální roztoky nebo suspenze.

V případě, že se připravuje pevná kompozice ve formě tablet, potom se hlavní účinná látka smísí s farmaceutickým nosičem, jakým je například želatina, škrob, laktóza, stearát hořečnatý, talek a arabská guma. Tyto tablety mohou být buď povlečeny sacharózou, nebo jinými vhodnými látkami nebo zpracovány tak, aby měly prolongovaný nebo zpožděný účinek a aby uvolňovaly plynulým způsobem předem stanovené množství účinné látky.

Přípravek ve formě želatinových tobolek se získá smíšením účinné látky s ředidlem a zavedením získané směsi do měkkých nebo tvrdých želatinových tobolek.

Přípravek ve formě sirupu nebo elixíru může obsahovat účinnou látku v kombinaci se sladidlem, které je výhodně nekalorické, a methylparabenem a propylparabenem ve funkci antiseptik, jakož i s čínidlem poskytujícím příslušnou chuť a barvivem.

Prášky nebo granule dispergovatelné ve vodě mohou obsahovat účinnou látku ve směsi s dispergačními činidly nebo smáčedly nebo se suspendačními činidly, jejichž zástupce je například polyvinylpyrrolidon, jakož i se sladidly a látkami korigujícími chuť.

Účinná látka může být formulována rovněž ve formě mikrokapsli, případně v kombinaci s jedním nebo několika nosiči nebo s jednou nebo několika přísadami.

Ve farmaceutických kompozicích podle vynálezu může být účinná látka také ve formě inkluzního komplexu v cyklodextrinech, jejich etherech nebo esterech.

Množství účinné látky určené k podání bude vždy záviset na míře pokročilosti nemoci, jakož i na věku a hmotnosti pacienta. Nicméně jednotkové dávky obecně obsahují 0,001 až 100 mg, lépe 0,01 až 50 mg, přednostně 0,1 až 20 mg a výhodně 0,5 až 10 mg, účinné látky.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrativní funkci a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků a obsahem popisné části.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

5-(2-(4-(3-Trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)benzothiofen a jeho oxalát

1a) 5-(2-(4-Hydroxy-4-(3-trifluormethylfenyl)piperidino)ethyl)benzothiofen

Směs, 1,47 g (0,006 mol) 4-hydroxy-4-(3-trifluormethylfenyl)piperidinu, 30 ml methylenchloridu, 2,25 ml (0,0162 mol) triethylaminu, 1,15 g (0,006 mol) kyseliny benzothiofen-5-octové (připravené způsobem popsaným v J. Med. Chem. 1997, 40(7) :1 049-72) a 2,7 g (0,006 mol) BOP se míchá po dobu 3 hodin při okolní teplotě. Ke směsi se přidá ethylacetát, směs se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, potom vodou, dále roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nakonec ještě vodou. Organická fáze se vysuší nad síranem sodným, zfiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Takto získaný surový produkt rozpuštěný ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu (THF) se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin, načež se přidá 1,1 ml roztoku  $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$

a 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se ochladí na teplotu 0 °C, načež se k ní po kapkách přidá 20 ml methanolu. Směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut, načež se odpaří methanol a zbytek se vyjme ve směsi NH<sub>4</sub>OH a ethylacetátu v objemovém poměru 1:1. Organická fáze se vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a zbaví rozpouštědla odpařením. Surový reakční produkt se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené ethylacetátem.

Získá se 0,9 g požadovaného produktu.

- 10 1b) 5-(2-(4-(3-Trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)benzothiofen a jeho oxalát

Zahříváním 0,8 g (0,0042 mol) kyseliny paratoluensulfonové a 45 ml chlorbenzenu se oddestiluje 25 ml rozpouštědla. Připraví se Markussanova aparatura pod dusíkovou atmosférou a ke směsi se po ochlazení přidá 0,9 g (0,0022 mol) produktu z předcházejícího stupně rozpuštěného ve 25 ml chlorbenzenu. Směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, načež se směs nalije do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Fáze se rozdělí, organická fáze se vysuší nad síranem sodným, zfiltruje se a zbaví rozpouštědla odpařením. Získá se požadovaná sloučenina ve formě báze a připraví se oxalátová sůl této báze pomocí roztoku isopropanolu nasyceného kyselinou oxalovou.

Teplota tání oxalátu: 195 až 197 °C.

## 25 Příklad 2

5-(2-(4-(3-Trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)benzofuran a jeho oxalát

### 30 2a) Kyselina benzofuran-5-octová

Smísí se 5 g (0,033 mol) kyseliny 4-hydroxyfenyloctové s 30 ml dimethylsulfoxidu (DMSO) a k získané směsi se přidá 5,7 ml 50% vodného roztoku hydroxidu sodného. Po 10 minutách při okolní teplotě se přidá 5,16 ml (0,033 mol) bromacetaldehyddimethylacetalu a směs se zahřívá na teplotu 110 °C po dobu 4 hodin. Směs se potom nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje diethyletherem, načež se organická fáze vysuší nad síranem sodným a zbaví rozpouštědla odpařením. Smísí se 7,85 g (0,029 mol) takto získaného produktu s 50 ml absolutního ethanolu a k získané směsi se přidá 1,5 mmol kyseliny p-toluensulfonové. Směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Odpaří se ethanol a zbytek se vyjme 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného až k dosažení neutrální hodnoty pH, načež se organická fáze vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a zbaví rozpouštědla odpařením. 6,57 g kyseliny polyfosforečné a 40 ml benzenu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se po 15 minutách přidá 7,06 g výše uvedeným způsobem získaného produktu rozpuštěného ve 4 ml benzenu a směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Benzen se odstraní, zbytek se promyje vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nakonec roztokem chloridu sodného. Získá se požadovaný produkt, který se přečistí mřížkovou chromatografií za použití eluční soustavy tvořené směsí hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 9:1.

Získá se 0,93 g požadovaného produktu.

- 50 2b) 5-(2-(4-(3-Trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)benzofuran a jeho oxalát

Postupuje se stejně jako v příkladu 1a) a 1b), přičemž se však použije produkt ze stupně 2a) namísto kyseliny benzothiofen-5-octové a získá se požadovaná sloučenina.

Teplota tání oxalátu: 189 až 191 °C.

### Příklad 3

6-(2-(4-(3-Trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)benzofuran a jeho oxalát

#### 3a) Kyselina benzofuran-6-octová

Postupuje se stejně jako v příkladu 2a), přičemž se však použije kyselina 3-hydroxyfenyloctová namísto kyseliny 4-hydroxyfenyloctové a získá se požadovaná sloučenina.

3b) 6-(2-(4-(3-Trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)benzofuran a jeho oxalát

Postupuje se stejně jako v příkladu 1a) a 1b), přičemž se však použije produkt ze stupně 3a) namísto kyseliny benzothiofen-5-octové a získá se požadovaná sloučenina.

Teplota tání oxalátu: 179 až 181 °C.

### Příklad 4

2,3-Dimethyl-5-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)benzofuran a jeho oxalát

#### 4a) Kyselina 2,3-dimethylbenzofuran-5-octová

Smísí se 5 g kyseliny 4-hydroxyfenyloctové (0,033 mol) a 100 ml bezvodého ethanolu, načež se k získané směsi přidá 1,6 mmol kyseliny p-toluensulfonové. Směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Ethanol se odpaří a zbytek se vyjme ethyletherem, promyje 5% roztokem hydrogenuhlčitanu sodného až k dosažení neutrální reakce, organická fáze se vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a zbaví rozpouštědla odpařením. 6 g (0,033 mol) takto získaného produktu ve 150 ml bezvodého acetonu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Přidá se 4,45 g (0,033 mol) krotylbromidu, 9,33 g uhlčitanu draselného a 480 mg jodidu sodného, načež se získaná směs zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin. Uhlčitan draselný se odfiltruje, aceton se odpaří a zbytek se vyjme ethyletherem a promyje vodou. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se zahřívá na teplotu 220 °C bez rozpouštědla po dobu 30 minut. 500 mg takto získaného produktu se rozpustí ve 20 ml methylenchloridu a přidá se 0,548 g jodu a 0,124 mikrolitru chloridu cíničitého. Směs se míchá po dobu 3 hodin, načež se nalije do směsi vody a ledu a získaná směs se neutralizuje 0,5N roztokem hydroxidu sodného. Organická fáze se promyje 5% vodným roztokem hydrogensířičitanu sodného a potom vodou. Takto získaný produkt se společně s 150 ml methanolu a 0,43 g hydroxidu sodného zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin. Rozpouštědlo se odpaří, přidá se 1N kyselina chlorovodíková až k dosažení kyselé hodnoty pH a provede se extrakce ethylacetátem. Získá se požadovaný produkt, který se přečistí mžikovou chromatografií za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 7:3.

4b) 2,3-Dimethyl-5-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)benzofuran a jeho oxalát

Postupuje se stejně jako v příkladu 1a) a 1b), přičemž se však použije produkt ze stupně 4a) namísto kyseliny benzothiofen-5-octové a získá se požadovaná sloučenina.

Teplota tání oxalátu: 206 až 208 °C.

## Příklad 5

2-Methyl-5-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)benzofuran a jeho oxalát

5a) Kyselina 2-methylbenzofuran-5-octová

Postupuje se stejně jako v příkladu 4a), přičemž se však použije allylbromid namísto krotylbromidu a získá se požadovaná sloučenina.

5b) 2-Methyl-5-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)benzofuran a jeho oxalát

Postupuje se stejně jako v příkladu 1a) a 1b), přičemž se však použije produkt ze stupně 5a) namísto kyseliny benzothiofen-5-octové a získá se požadovaná sloučenina.

Teplota tání oxalátu: 161 až 163 °C.

## Příklad 6

3-Methyl-5-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)benzofuran a jeho oxalát

6a) Kyselina (3-methylbenzofuran-5-yl)octová

5 g (0,027 mol) ethyl-4-hydroxyfenylacetátu, 120 ml acetonu, 7,8 g uhličitanu draselného, 400 mg jodidu sodného a 2,19 ml chloracetonu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Uhličitan draselný se odfiltruje, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se vyjme diethyletherem a promyje vodou. 3,64 g získaného produktu se smísí s 25 ml 2,2-dimethoxypropanu a k získané směsi se přidá 0,4 mmol kyseliny p-toluensulfonové. Směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu tří hodin. Přidá se ethylacetát a směs se promyje 5% roztokem hydrogenuhlčitanu sodného. 4,2 g kyseliny polyfosforečné a 24 ml benzenu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem a po 15 minutách se přidá 3,66 g výše uvedeným způsobem získaného produktu rozpuštěného ve 4 ml benzenu a získaná směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Odežene se benzen, zbytek se promyje vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nakonec roztokem chloridu sodného. Produkt se přečistí mžikovou chromatografií za použití eluční soustavy tvořené směsí hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 9:1. Takto získaný produkt se smísí s roztokem 22 g hydroxidu draselného v 5,5 ml methanolu a získaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se vyjme 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje methylenchloridem. Fáze se rozdělí a organická fáze se vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a zbaví rozpouštědla odpařením. Získá se požadovaná sloučenina.

6b) 3-Methyl-5-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)benzofuran a jeho oxalát

Postupuje se stejně jako v příkladu 1a) a 1b), přičemž se však použije produkt ze stupně 6a) namísto kyseliny benzothiofen-5-octové a získá se požadovaná sloučenina.

Teplota tání oxalátu: 197 až 198°C.

## Příklad 7

6-(2-(4-(3-Trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)benzothifen a jeho oxalát

- 5 Postupuje se stejně jako v příkladu 1a) a 1b), přičemž se však použije kyselina benzothiofen-6-octová namísto kyseliny benzothiofen-5-octové a získá se požadovaná sloučenina.

Teplota tání oxalátu: 200 až 201 °C.

10

## Příklad 8

2,3-Dimethyl-6-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)benzofuran a jeho oxalát

15

Postupuje se stejně jako v příkladu 1a) a 1b), přičemž se však použije kyselina 2,3-dimethylbenzofuran-5-octová namísto kyseliny benzothiofen-5-octové a získá se požadovaná sloučenina.

20

Teplota tání oxalátu: 196 až 198 °C.

## Příklad 9

25

2,3-Dimethyl-6-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)benzothiofen a jeho oxalát

Postupuje se stejně jako v příkladě 1a) a 1b), přičemž se však použije kyselina 2,3-dimethylbenzothiofen-5-octová namísto kyseliny benzothiofen-5-octové a získá se požadovaná sloučenina.

30

Teplota tání oxalátu: 194 až 196 °C.

35

## Příklad 10

2,3-Dimethyl-5-(2-(4-(3-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)benzofuran a jeho oxalát

40

10a) 2-(2,3-dimethylbenzofuran-5-yl)ethyl-methansulfonát

45

K suspenzi 3,06 g lithialuminiumhydridu ve 30 ml tetrahydrofuranu se pod dusíkovou atmosférou přidá roztok 6,3 g kyseliny 2,3-dimethylbenzofuran-5-octové ve 125 ml tetrahydrofuranu. Směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin, načež se k reakční směsi přidá 100 ml vody. Sůl se odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku k získání oleje. Získaný olej se rozpustí ve 35 ml methylenchloridu, k získanému roztoku se přidá 3,5 ml triethylaminu a směs se ochladí na teplotu 0 až 5 °C. Přidá se 1,4 ml mesylchloridu a směs se míchá při okolní teplotě po dobu 2 hodin. Směs se promyje vodou, vysuší a zbaví rozpouštědla odpařením za sníženého tlaku. Získaný produkt se přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 8:2, přičemž se získá požadovaný produkt.

50

10b) 2,3-Dimethyl-5-(2-(4-(3-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)benzofuran  
a jeho oxalát

0,65 g (2,4 mmol) produktu popsaného v předcházejícím stupni se rozpustí ve 20 ml butanolu.  
K získanému roztoku se přidá 0,52 g (2,4 mmol 4-(3-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu  
a 0,34 g (2,4 mmol) uhličitanu draselného a získaná směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným  
chladičem po dobu 5 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se promyje vodou. Zbytek se extra-  
huje methylenchloridem a organická fáze se vysuší a zbaví rozpouštědla odpařením. Zbytek se  
přečistí na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu  
v objemovém poměru 8:2, přičemž se získá požadovaný produkt. Oxalát se připraví pomocí ace-  
tonu nasyceného kyselinou oxalovou.

Teplota tání oxalátu: 203 až 205 °C.

15

#### Příklad 11

2,3-Dimethyl-6-(2-(4-(6-chlorpyrid-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)benzofuran  
a jeho oxalát

20

11a) 2-(2,3-Dimethylbenzofuran-6-yl)ethyl-methansulfonát

Postupuje se stejně jako v příkladu 10a), přičemž se však použije kyselina 2,3-dimethylbenzo-  
furan-6-octová namísto kyseliny 2,3-dimethylbenzofuran-5-octové a získá se požadovaná slou-  
čenina.

25

11b) 2,3-Dimethyl-6-(2-(4-(6-chlorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)benzo-  
furan a jeho oxalát

Postupuje se stejně jako v příkladu 10b), přičemž se však použije produkt z předcházejícího  
stupně namísto produktu získaného ve stupni 10a) a 4-(6-chlorpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-  
pyridinu se použije namísto 4-(3-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu. Získá se požadovaná  
sloučenina.

35 Teplota tání oxalátu: 199 až 200 °C.

#### Příklad 12

40 2,3-Dimethyl-6-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)ethyl)benzofuran-  
N-oxid

K roztoku 0,2 g (0,5 mmol) 2,3-dimethyl-6-(2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-  
pyrid-1-yl)ethyl)benzofuranu v 25 ml methylenchloridu o teplotě 0 až 5 °C se přidá 0,086 g  
kyseliny 3-chlorperoxybenzoové. Směs se míchá při teplotě 0 až 5 °C po dobu 2 hodin, načež se  
promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a fáze se rozdělí. Organická  
fáze se vysuší, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí chromatograficky za pou-  
žití eluční soustavy tvořené směsí methanolu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:1, přičemž se  
získá požadovaný produkt.

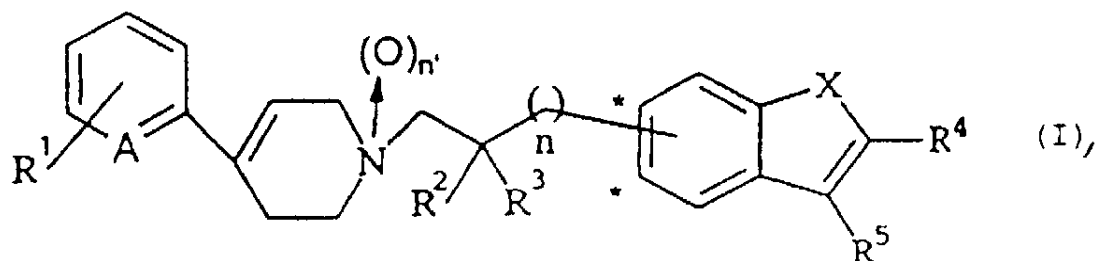
50

Teplota tání: 83 až 86 °C.

## PATENTOVÉ NÁROKY

5

**1. Tetrahydropyridinový derivát obecného vzorce I**



ve kterém

10 R<sup>1</sup> znamená atom vodíku nebo atom halogenu nebo skupinu CF<sub>3</sub>,

$R^2$  a  $R^3$  znamenají nezávisle jeden na druhém atom vodíku nebo methylovou skupinu,

$n$  a  $n'$  znamenají nezávisle jeden na druhém 0 nebo 1,

15

\* znamená polohy připojení.

A znamená N nebo CH,

20 X znamená atom síry nebo atom kyslíku,

R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> znamenají nezávisle jeden na druhém atom vodíku nebo alkyllovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,

25      jakož i jeho soli a solváty.

2. Tetrahydropyridinový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém n znamená nulu.

30 **3.** Tetrahydropyridinový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém  $R^1$  je v poloze 3 benzenu.

4. Tetrahydropyridinový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém  $R^2$  a  $R^3$  každý znamená atom vodíku.

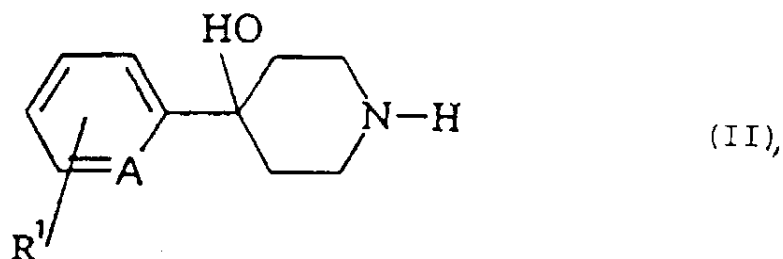
35 **5.** Tetrahydropyridinový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R<sup>1</sup> znamená skupinu CF<sub>3</sub>.

6. Tetrahydropyridinový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém  $R^4$  a  $R^5$  každý znamená methylovou skupinu.

40

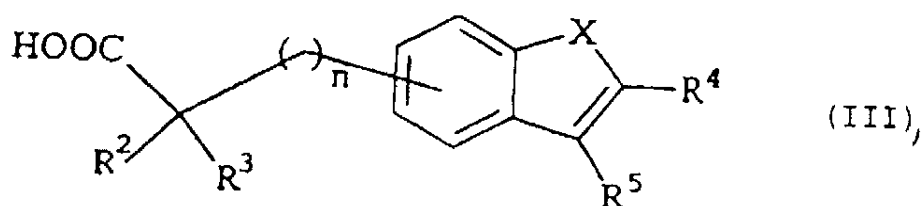
7. Způsob přípravy tetrahydropyridinového derivátu podle nároku 1 obecného vzorce I a jeho solí a solvátů, **v y z n a ě n ý t í m**, že se

a) uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



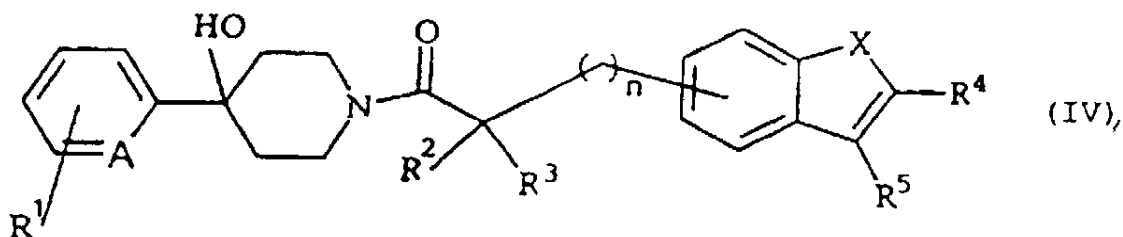
5

ve kterém A a R¹ mají významy uvedené v nároku 1, funkčním derivátem kyseliny obecného vzorce III



10

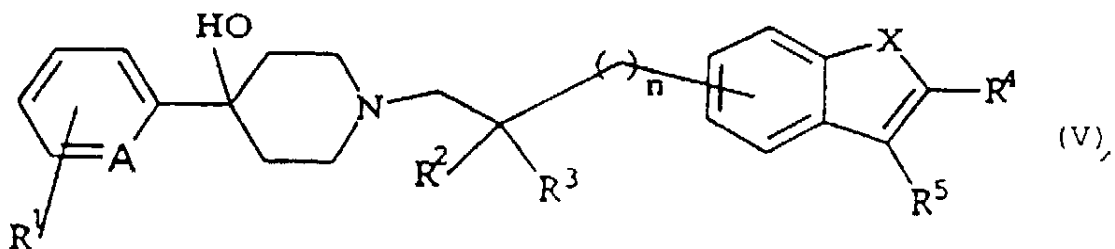
ve kterém R², R³, R⁴, R⁵, n a X mají významy uvedené v nároku 1, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV,



ve kterém R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A, n a X mají významy uvedené v nároku 1,

15

b) redukuje se karbonylová skupina sloučeniny obecného vzorce IV za vzniku piperidinolového meziprojektu obecného vzorce V,



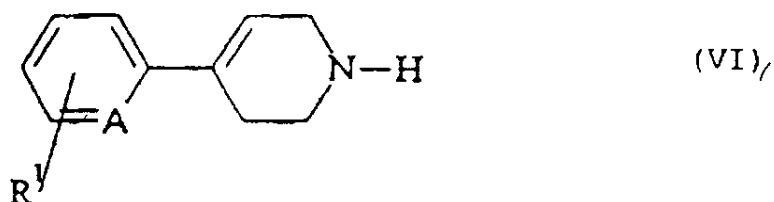
ve kterém R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A, n a X mají významy uvedené v nároku 1,

20

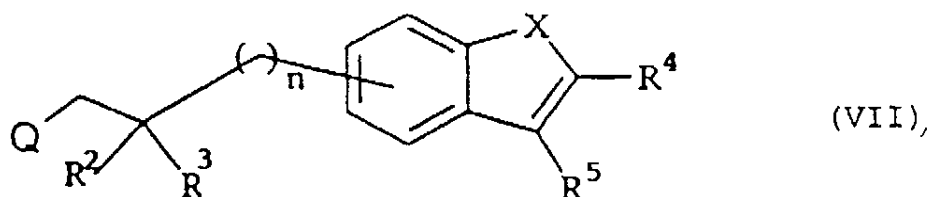
c) dehydratuje se piperidinolový meziprodukt obecného vzorce V za vzniku tetrahydropyridinového derivátu obecného vzorce I,

d) izoluje se takto získaný tetrahydropyridinový derivát obecného vzorce I a případně se převede na některou z jeho solí nebo na některý z jeho solvátů nebo na jeho N-oxid.

8. Způsob přípravy tetrahydropyridinového derivátu podle nároku 1 obecného vzorce I a jeho solí a solvátů, **v y z n a ě n ý t í m**, že se kondenzuje tetrahydropyridin obecného vzorce VI



ve kterém A a R<sub>1</sub> mají významy uvedené v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce VII



ve kterém R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, n a X mají výše uvedené významy a Q znamená odlučitelnou skupinu, a takto získaný tetrahydropyridinový derivát obecného vzorce I se izoluje a případně převede na některou z jeho solí nebo na některý z jeho solvátů nebo na jeho N-oxid.

9. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě n á t í m**, že jako účinnou látku obsahuje tetrahydropyridinový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 nebo některou z jeho farmaceuticky přijatelných solí nebo některý z jeho farmaceuticky přijatelných solvátů.

10. Farmaceutická kompozice podle nároku 9, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje 0,01 až 50 mg účinné látky.

11. Použití tetrahydropyridinový derivátu obecného vzorce I podle nároku 1 nebo některé z jeho farmaceuticky přijatelných solí nebo některého z jeho farmaceuticky přijatelných solvátů pro přípravu léčiv určených pro léčení nemocí spojených s imunitními a zánětovými poruchami, aterosklerózy, autoimunitních onemocnění, nemocí, které způsobují demyelinizaci neuronů, astmatu, revmatoidní artritidy, fibrotických onemocnění, pulmonální idiopatické fibrózy, cystické fibrózy, glomerulonefritidy, revmatoidní spondylitidy, osteoartritidy, dny, kostní a chrupavčité resorpce, osteoporózy, Pagetovy nemoci, mnohotného myelomu, uveoretinitidy, septických šoků, septikémie, endotoxinických šoků, reakce štěpů proti hostiteli, odmítnutí štěpů, respiračního tísnového syndromu u dospělých osob, silikózy, asbestózy, pulmonální sarkoidózy, Crohnovy nemoci, ulcerativní kolitidy, laterální amyotrofni sklerózy, Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby, roztroušené tuberkulózy kůže, hemodynamických šoků, ischemických patologií, postischemických reperfučních lézí, malárie, mykobakteriálních infekcí, meningitidy, lepry, virových infekcí, oportunních infekcí spojených s AIDS, tuberkulózy, lupénky, atopické a kontaktní dermatózy, diabetu, kachexie, rakoviny a lézí způsobených ozářením.

Konec dokumentu