

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

92443

Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 01.09.71 (P. 177158)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 15.04.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 29/38

Int. Cl.<sup>2</sup> C07D 211/68

CZYTELNIJA

Biuro Patentowe  
ul. ... 100-000 Warszawa

Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem  
(Republika Federalna Niemiec)

## Sposób wytwarzania nowych estrów kwasu 1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydylometylo-karboksylowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych estrów kwasu 1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydylometylo-karboksylowego o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  oznacza wodór, grupę alkilową o 1—8 atomach węgla ewentualnie podstawioną atomem chloru, grupą nitrylową lub grupą hydroksylową albo grupą fenyłową lub grupę alkenylową lub alkinyłową o 3 lub 4 atomach węgla i  $R$  oznacza grupę o wzorze 4 lub 5, w których to wzorach  $R_2$  oznacza grupę hydroksylową lub alkilenową, która razem z  $R_3$  tworzy pierścień 5-cio- lub 6-cioczłonowy,  $R_3$ ,  $R_4$  oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 5 lub 6 atomach węgla lub grupę fenyłową i  $R_5$  oznacza grupę cykloalkilową o 5 lub 6 atomach węgla lub grupę fenyłową, przy czym w przypadku gdy obie grupy  $R_4$  i  $R_5$  oznaczają grupy fenyłowe, wówczas są one związane ze sobą w położeniu orto wprost lub przez mostek tlenowy, oraz ich soli addycyjnych z kwasami i soli czwartorzędowych i ewentualnie ich optycznie czynnych antypodów.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez redukcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym  $R$  i  $R_1$  mają wyżej podane znaczenie, za pomocą borowodoru sodowego.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 można przeprowadzić w znany sposób w ich sole addycyjne z kwasami lub w sole czwartorzędowe. Do wytwarzania soli stosuje się zwłaszcza kwasy, które tworzą fizjologicznie dopu-

2

szczalne sole, takie jak kwasy chlorowcowodorowe, kwas siarkowy, kwas octowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas maleinowy itd. Wytwarzanie soli czwartorzędowych zachodzi przez reakcję związku o wzorze ogólnym 1 z odpowiednim do czwartorzędowania związkiem np. halogenkiem alkilu, estrem kwasu siarkowego lub z estrem kwasu metanosulfonowego.

Związki o wzorze ogólnym 1 mogą występować jako racematy. Rozszczepienie na optycznie czynne antypody zachodzi za pomocą optycznie czynnych kwasów, np. kwasu L/+/-względnie D/-/-winowego, w znany sposób. Korzystnie można również stosując optycznie czynne produkty wyjściowe, otrzymać sposobem według wynalazku optycznie czynne związki.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki są po części nowe i można je znanymi jako takie sposobami wytwarzać, np. przez reakcję pirydyno-4-karbinolu z estrem kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 3, w którym  $R'$  oznacza niższą grupę alkilową i  $R$  ma wyżej podane znaczenie i następnie czwartorzędowanie bromkiem alkilu o wzorze  $R_1Br$ .

Otrzymywane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 są wartościowymi lekami, w szczególności o działaniu antycholinergicznym. W porównaniu z klasycznym środkiem spazmolitycznym, jak atropina, działanie ich jest wielokrotnie silniejsze, podczas gdy niepożądane działania uboczne, takie jak mydriasis, tachycardia i zahamowa-

nie wydzielania śliny zredukowane są do nieznacznej części ułamkowej. Te ostatnie cechy widoczne są dopiero przy doświadczeniach z wielokrotnością dawki terapeutycznej.

Z nowych związków trzeciorzędowe aminy o wzorze 1, zwłaszcza gdy grupa  $R_1$  oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, wykazują doskonały stosunek terapeutyczny pożądanego głównego działania do niepożądanych działań ubocznych. Czwartorzędowanie tych związków za pomocą niższej grupy alkilowej, zwłaszcza grupy metylowej, wzmacnia jeszcze znacznie terapeutyczne działanie, podczas gdy niepożądane działania uboczne praktycznie nie ulegają zwiększeniu. Szczególnie korzystne właściwości posiadają estry kwasu benzylowego lub estry kwasu  $\alpha$ -fenylocykloalkanoocetowego o wzorze ogólnym 1.

Stosuje się dawki 0,5—50 mg, zwłaszcza 1—20 mg.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku można stosować jako takie lub w kombinacji z innymi środkami farmaceutycznymi, takimi jak środki do narkozy lub środki uspokajające. Odpowiednimi formami użytkowymi są, np. tabletki, kapsułki, czopki, roztwory, emulsje lub proszki dyspergujące. Tabletki otrzymuje się przez zmieszanie substancji czynnej lub substancji czynnych ze znanymi środkami pomocniczymi, np. obojętnymi środkami rozcieńczającymi, takimi jak węglan wapniowy, fosforan wapniowy lub cukier mlekowy, środki rozkruszające, takie jak skrobia kukurydziana lub środki wiążące, jak skrobia lub żelatyna, środki poślizgowe, takie jak stearynian magnezowy lub talk i/lub środki do uzyskania efektu przedłużonego działania, takie jak karboksypolimetylen, karboksymetyloceluloza, ftalan acetylocelulozy lub polioctan winylu.

Tabletki mogą składać się z wielu warstw.

Drażetki wytwarza się przez powlekanie rdzeni wytworzonych analogicznie do tabletek, za pomocą środków zwykle używanych w powłokach drażetkowych, np. kolidonu lub szelaku, gumy arabskiej, talku, dwutlenku tytanu lub cukru. Dla uzyskania efektu przedłużonego działania lub dla uniknięcia niezgodności składników rdzeni może również składać się z kilku warstw. Tak samo powłoka drażetek może składać się kilku warstw w celu uzyskania przedłużonego działania, przy czym mogą być stosowane środki pomocnicze, wymienione wyżej przy tabletkach.

Roztwory substancji czynnych otrzymywanych sposobem według wynalazku lub kombinacji substancji czynnych mogą jeszcze dodatkowo zawierać środek słodzący, taki jak sacharyna, cyklaminy, gliceryna lub cukier, jak również środki polepszające smak, np. substancje zapachowe, takie jak wanilina lub ekstrakt pomarańczowy. Mogą one również zawierać pomocnicze substancje zawieszające lub środki zagęszczające, takie jak sól sodowa karboksymetylocelulozy, środki zwilżające, np. produkty kondensacji alkoholi tłuszczowych z tlenkiem etylenu lub substancje konserwujące, takie jak p-hydroksybenzoetan.

Kapsułki zawierające jedną lub kilka substancji czynnych lub kombinację substancji czynnych wytwarza się, np. przez zmieszanie substancji czynnych

z obojętnymi nośnikami, takimi jak cukier mlekowy lub sorbit, po czym kapsułkuje się w kapsułki żelatynowe.

Czopki wytwarza się, np. przez zmieszanie substancji czynnych z nośnikami takimi jak obojętne tłuszcze, glikol polietylenowy lub jego pochodne i odlanie w odpowiednich formach w podwyższonej temperaturze.

**Przykład I.** Metanosulfonian estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu  $\alpha$ -fenylo-cyklopentyllooctowego

390,3 g (1 mol) bromometanolanu estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu  $\alpha$ -fenylo-cyklopentyllooctowego rozpuszcza się w 2 litrach etanolu i mieszając oraz odpowiednio chłodząc (około 20°C) dodaje się porcjami w ciągu 1 godziny 57 g (1,5 mola) borowodoru sodowego. Następnie miesza się bez oziębiania jeszcze przez 3 godziny i pozostawia przez noc.

Po odsączeniu nierozpuszczalnych części pozostałość traktuje się toluenem i wodą. Fazę wodną ekstrahuje się 2 razy toluenem i połączone fazy toluenowe jeszcze raz ekstrahuje wodą. Celem oczyszczenia surowej zasady wytrząsa się ją kilkakrotnie z buforem o wartości pH 3, fazę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym i zateża. Wydajność: 85% (266 g).

Surową zasadę rozpuszcza się w 2 litrach octanu etylu i mieszając i chłodząc wkradla 80 g kwasu metanosulfonowego, rozpuszczonego w 500 ml octanu etylu (pH=2—3). Po odcignięciu i wysuszeniu otrzymuje się 274 g (80% wydajności teoretycznej) produktu, o temperaturze topnienia 128—130°C (z acetonu).

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące trzeciorzędowe aminy:

chlorowodorek estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu  $\alpha$ -fenylo- $\beta$ -metylomasłowego, o temperaturze topnienia 182—185°C.

metanosulfonian estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu  $\alpha$ -fenylo-cykloheksanoocetowego, o temperaturze topnienia 127—129°C.

chlorowodorek estru 1'-metylo-1',2',3',6'-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu 1-fenylo-cyklopentanokarboksylowego, o temperaturze topnienia 154—155°C (acetonitryl/eter),

chlorowodorek estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu dwufenylooctowego, o temperaturze topnienia 142—143°C (acetonitryl/eter), metanosulfonian estru 1'-metylo-1',2',3',6'-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu ksanteno-9-karboksylowego, o temperaturze topnienia 150—152°C (butanon),

chlorowodorek estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu  $\alpha$ -fenylo- $\gamma$ -metylowalerianowego, o temperaturze topnienia 125—127°C (octan etylu),

chlorowodorek estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu dwucyklopentyllooctowego, o temperaturze topnienia 147—148°C (aceton/eter),

winian estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu  $\alpha$ -butylo-cyklopentanooctowego, o temperaturze topnienia 103—106°C (acetonitryl),

cytrynian estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-

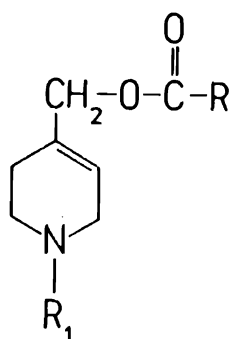
-4-metylowego kwasu  $\alpha$ -fenylomasłowego, o temperaturze topnienia 122—124°C (izopropanol), chlorowodorek estru 1-izopropilo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu  $\alpha$ -fenilo-cyklopentanooctowego, o temperaturze topnienia 143—145°C (octan etylu), chlorowodorek estru 1-etylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu  $\alpha$ -fenilo-cykloheksylooctowego, o temperaturze topnienia 168—170°C, cytrynian estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu  $\alpha$ -fenilo- $\beta$ -metylowalerianowego, o temperaturze topnienia 142—144°C (rozkład), chlorowodorek estru 1-etylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu benzylowego, o temperaturze topnienia 187—188°C, chlorowodorek estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu  $\alpha$ -cyklopentylo-fenylglikolowego, o temperaturze topnienia 145—147°C (aceton), chlorowodorek estru 1-propylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu benzylowego, o temperaturze topnienia 187—189°C (alkohol), chlorowodorek estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu benzylowego, o temperaturze topnienia 174—175°C, chlorowodorek estru 1-izopropilo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu benzylowego, o temperaturze topnienia 155—157°C (acetonitryl/eter), chlorowodorek estru 1-heksylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu benzylowego o temperaturze topnienia 146—148°C (aceton), chlorowodorek estru 1-allylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu benzylowego, o temperaturze topnienia 132—134°C (aceton/eter), metanosulfonian estru 1-(2-feniloetylo)-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu benzylowego, o temperaturze topnienia 155—156°C (acetonitryl), chlorowodorek estru 1-etylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu heksahydrobenzylowego, o temperaturze topnienia 168—170°C (aceton/octan etylu), chlorowodorek estru 1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu  $\alpha$ -fenilo-cyklopentanooctowego, o temperaturze topnienia 162—164°C, chlorowodorek estru (1- $\beta$ -hydroksyetylo)-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu  $\alpha$ -fenilo-cyklopentanooctowego, o temperaturze topnienia 124—124,5°C, chlorowodorek estru 1-izobutylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu  $\alpha$ -fenilo-cyklopentano-

octowego, o temperaturze topnienia 171—174°C (acetonitryl/eter), cytrynian estru 1-propargilo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu  $\alpha$ -fenilo-cyklopentanooctowego, o temperaturze topnienia 113—115°C (aceton/eter), chlorowodorek estru 1-(2'-cyanoetylo)-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu  $\alpha$ -fenilo-cyklopentanooctowego, o temperaturze topnienia 154—156°C (aceton/eter), chlorowodorek estru 1-benzylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu  $\alpha$ -fenilo-cyklopentanooctowego, o temperaturze topnienia 185—187°C (acetonitryl), chlorowodorek estru (1- $\beta$ -chloroetylo)-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu  $\alpha$ -fenilo-cyklopentanooctowego, o temperaturze topnienia 145—146°C.

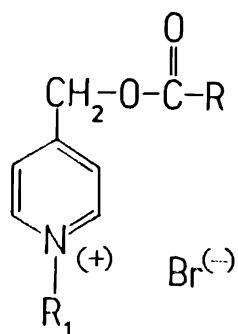
### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych estrów kwasu 1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylokarboksylowego o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  oznacza wodór, grupę alkilową o 1—8 atomach węgla ewentualnie podstawioną atomem chloru, grupą nitylową lub grupą hydroksylową albo fenylową, grupę alkenylową lub alkinyłową o 3 lub 4 atomach węgla i  $R$  oznacza grupę o wzorze 4 lub 5, w których to wzorach  $R_2$  oznacza grupę hydroksylową lub grupę alkilenową, która razem z  $R_3$  tworzy 5-cio lub 6-cio członowy pierścień,  $R_3$ ,  $R_4$  oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 5 lub 6 atomach węgla, lub grupę fenylową i  $R_5$  oznacza grupę cykloalkilową o 5 lub 6 atomach węgla lub grupę fenylową, przy czym w przypadku gdy grupy  $R_4$  i  $R_5$  oznaczają grupy fenylowe, wówczas mogą one być związane ze sobą w położeniu orto wprost lub przez mostek tlenowy, oraz ich soli addycyjnych z kwasami i soli czwartorzędowych i ewentualnie ich optycznie czynnych antypodów, **znamienny tym**, że ester o wzorze ogólnym 2, w którym  $R$  i  $R_1$  mają wyżej podane znaczenie, redukuje się za pomocą borowodoru sodowego w obojętnym rozpuszczalniku i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie rozszczepia na optycznie czynne antypody i przeprowadza w sól addycyjną z kwasem lub w czwartorzędowy związek amoniowy.

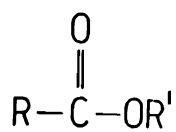
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się optycznie czynne związki wyjściowe.



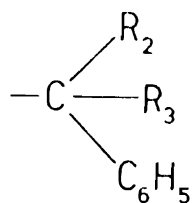
WZÓR 1



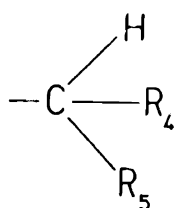
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5

WYDAWNICTWO