

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

292 404

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2001 - 4373

(22) Přihlášeno: 01.07.1997

(30) Právo přednosti:
08.07.1996 US 1996/021366

(40) Zveřejněno: 12.05.1999

(Věstník č. 5/1999)

(47) Uděleno: 21.07.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17.09.2003
(Věstník č. 9/2003)

(86) PCT číslo: PCT/US97/11320

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 98/001426

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 213/26

C 07 D 207/04

(73) Majitel patentu:

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., Collegeville,
PA, US;

(72) Původce vynálezu:

Myers Michael R., Reading, PA, US;
Maguire Martin P., Louisville, KY, US;
Spada Alfred P., Lansdale, PA, US;
Ewing William R., Downingtown, PA, US;
Pauls Henry W., Collegeville, PA, US;
Choi-Sledeski Yong-Mi, Collegeville, PA, US;

(74) Zástupce:

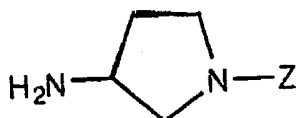
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

**3-Aminopyrrolidin-1-yltrifluormethylpyridinový
derivát**

(57) Anotace:

Je popsán 3-aminopyrrolidin-1-yltrifluormethylpyridinový
derivát obecného vzorce A, ve kterém Z znamená 4-
trifluormethylpyridin-2-yl nebo 5-trifluormethylpyridin-2-yl,
který nachází použití při přípravě farmaceuticky účinných
sloučenin.



(A)

3-Aminopyrrolidin-1-yltrifluormethylpyridinový derivát

Oblast techniky

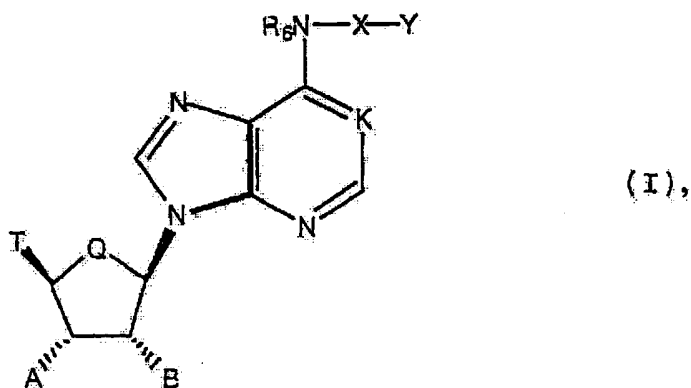
Tento vynález se týká nových 3-aminopyrrolidin-1-yltrifluormethylpyridinových derivátů, které nacházejí použití při syntéze adenosinových derivátů.

Dosavadní stav techniky

Adenosin se vyznačuje širokým rozsahem fyziologických a farmakologických účinků a způsobuje význačné změny funkcí orgánů. U zvířat i lidí dochází například po intravenózní injekci adenosinového nukleotidu k hypotenzii. Nežádoucí jsou také kardiovaskulární, ischemické a lipolytické hodnoty dosahované při podání této sloučeniny.

Nyní byla nalezena skupina adenosinových derivátů, které mají neočekávaně žádoucí anti-hypertenzní, kardioprotektivní, antiischemické a antilipolytické vlastnosti s jedinečným terapeutickým profilem.

Jde o adenosinové deriváty obecného vzorce I



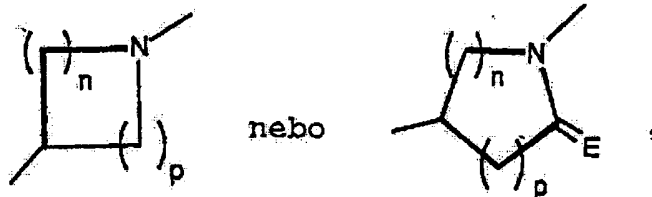
ve kterém

K znamená dusík, $N \rightarrow O$ nebo skupinu CH ,

Q znamená methylenovou skupinu nebo kyslík,

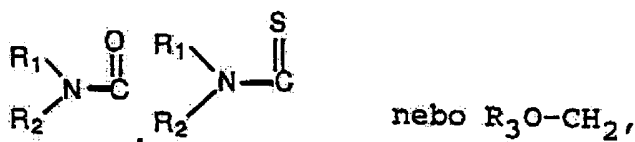
R_6 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, allylovou, 2-methylallylovou, 2-butenylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku a

X znamená skupinu vzorce



kde dusíkový atom kruhu ve významu X je substituován Y,

- E znamená kyslík nebo síru,
- Y znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku substituovanou fenylem nebo naftylem, alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku substituovanou substituovaným fenylem nebo naftylem, čtyř- až šestnáctičlennou heterocyklylovou skupinou obsahující alespoň jeden atom vybraný ze souboru zahrnujícího dusík, kyslík a síru, čtyř- až desetičlennou alespoň monosubstituovanou heterocyklylovou skupinou, obsahující alespoň jeden atom, který je vybrán ze souboru zahrnujícího dusík, kyslík a síru, kde substituenty jsou vybrány ze souboru zahrnujícího alkoxy skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, alkylaminoskupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, karbonylovou skupinu, kyanoskupinu, halogen, čtyř- až desetičlennou heterocyklylovou skupinu, obsahující alespoň jeden atom, který je vybrán ze souboru zahrnujícího dusík, kyslík a síru, trihalogenmethylovou skupinu, hydroxyskupinu, merkaptidylovou skupinu, alkylmerkaptidylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku a nitroskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku substituovanou čtyř- až desetičlennou heterocyklylovou skupinou, obsahující alespoň jeden atom, který je vybrán ze souboru zahrnujícího dusík, kyslík a síru, nebo alkylovou skupinou s 1 až 20 atomy uhlíku substituovanou čtyř- až desetičlennou alespoň monosubstituovanou heterocyklylovou skupinou obsahující alespoň jeden atom, který je vybrán ze souboru zahrnujícího dusík, kyslík a síru, kde substituenty jsou vybrány ze souboru zahrnujícího alkoxy skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, alkylaminoskupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbonylovou skupinu, kyanoskupinu, halogen, čtyř- až desetičlennou heterocyklylovou skupinu, obsahující alespoň jeden atom, který je vybrán ze souboru zahrnujícího dusík, kyslík a síru, trihalogenmethylovou skupinu, hydroxyskupinu, merkaptidylovou skupinu, alkylmerkaptidylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku a nitroskupinu,
- n a p znamenají vzájemně nezávisle nulu, 1, 2 nebo 3 za předpokladu, že součet $n + p$ činí nejméně 1,
- T znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, alkyl-C=O skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl-C=S skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku v alkylové části, halogen, karboxylovou skupinu, skupinu vzorce

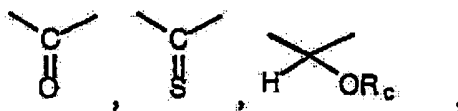


- R₁, R₂ a R₃ znamenají vzájemně nezávisle vodík, alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku,
- A znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku substituovanou alkoxy skupinou s 1 až 20 atomy uhlíku nebo OR',
- B znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku substituovanou alkoxy skupinou s 1 až 20 atomy uhlíku nebo OR',
- R' a R'' znamenají vzájemně nezávisle vodík, alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku substituovanou fenylem nebo naftylem, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku v alkylové části, dialkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl-C=O skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku

v alkoxylové části, fenyloxykarbonylovou nebo naftyloxykarbonylovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 20 atomy uhlíku v alkylové části, fenyloxykarbonylovou nebo naftyloxykarbonylovou skupinu, nebo pokud

5 A a B znamenají OR' nebo OR'',

R' a R'' mohou dohromady tvořit skupinu vzorce



kde R_c znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku,

10

nebo skupinu vzorce



kde R_d a R_e znamenají vzájemně nezávisle vodík, alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku nebo spolu s atomem uhlíku, na kterém jsou vázány, mohou tvořit 1,1-cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku,

15

nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo farmaceuticky přijatelné prekurzory léčiva, N-oxidy, hydráty nebo solváty.

20 Tyto deriváty lze připravit o sobě známými postupy, založenými na několika výrobních krocích. Výchozí látky přitom používané jsou většinou známé a obchodně dostupné a dají se připravit známými postupy nebo specifickými reakcemi.

Výše uvedené adenosinové deriváty obecného vzorce I jsou předmětem WO 9801426, kde jsou také popsány způsoby jejich přípravy.

25

Bylo nalezeno, že některé výchozí sloučeniny nepatří k dosavadnímu stavu techniky.

30 Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu jsou nové 3-aminopyrrolidin-1-yltrifluormethylpyridinové deriváty obecného vzorce A



(A),

35 ve kterém

Z znamená 4-trifluormethylpyridin-2-yl nebo 5-trifluormethylpyridin-2-yl.

Mezi zvláště výhodné deriváty patří 2-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-5-trifluormethylpyridin a 2-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-4-trifluormethylpyridin.

40

Způsob přípravy těchto sloučenin včetně základních pracovních opatření při tom používaných je zřejmý z dále zařazených experimentálních údajů.

- 5 Výše uvedené deriváty nacházejí použití při syntéze výchozích látek pro přípravu adenosinových derivátů obecného vzorce I.

Příklad provedení vynálezu

10

Příklad

- 15 20 g (232 mmol) (3S)-(–)-3-aminopyrrolidinu a 26 ml (255 mol, 1 ekv.) benzaldehydu se uvede do styku s 250 ml toluenu a reakční směs se zahřívá do varu pod zpětným chladičem asi 4,5 hodiny za použití Dean-Starkova nástavce. Po ochlazení na 0 °C se k reakční směsi přidá 55,7 g (255,2 mmol, 1 ekv.) di-terc-butylesteru kyseliny uhličitě a míchá se za teploty místnosti. Směs se odpaří ve vakuu, odparek se rozmíchá s roztokem hydrogensíranu draselného s následující trojí extrakcí etherem. Vodná vrstva se alkalizuje, potom extrahuje methylenchloridem. 20 Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, filtruje a filtrát se odpaří ve vakuu k získání N1-BOC-(3S)-(–)-3-aminopyrrolidinu.

- 34,25 g (183,9 mmol) výše uvedeného produktu se rozpustí ve 200 ml methylenchloridu a přidá se 25 ml (183,9 mmol, 1 ekv.) triethylaminu. Pod dusíkem se přikapává 34,7 ml (367,8 mmol, 2 ekv.) anhydridu kyseliny octové, reakční směs se míchá za teploty místnosti a roztřepe mezi roztokem hydrogenuhličitanu sodného a methylenchlorid. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje se a filtrát odpaří ve vakuu. Získaný produkt se čistí mžikovou chromatografií za eluování 2 až 8 % methanolu v methylen- 30 dichloridu za vzniku N1-BOC-(3S)-(–)-3-acetylaminopyrrolidinu.

- 39,2 g (171,7 mmol) výše uvedeného produktu rozpustí ve 400 ml methylenchloridu a za chlazení na 0 °C se pod dusíkem přikape 26,46 ml (343,4 mmol, 2 ekv.) kyseliny trifluoroctové. Reakční směs se zahřeje do varu pod zpětným chladičem, přidá se znovu 26 ml a pak ještě 10 ml kyseliny trifluoroctové, vše se zahřívá do varu pod zpětným chladičem další 3 hodiny, načež se 35 použitá kyselina trifluoroctová vydestiluje za vysokého vakua. Odparek se rozmíchá s alkalickou pryskyřicí Amberlite IRA-400, filtruje se a filtrát zředí methanolem, filtruje se pomalu uvedenou alkalickou pryskyřicí a odpařením filtrátu se získá (3S)-(–)-3-acetylaminopyrrolidin.

- 40 4 g (31,2 mmol) výše uvedeného produktu a 5,19 (40,6 mmol) 2-chlor-5-trifluormethylpyridinu se uvede do styku s 50 ml ethanolu a přidá se 13 ml (93,6 mmol, 3 ekv.) triethylaminu. Reakční směs zahřívá 18 hodin do varu pod zpětným chladičem, odpaří se za vakua a odparek se roztřepe mezi methylenchlorid a roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří ve vakuu. Odparek se čistí mžikovou chromatografií za eluování 2 až 5 % methanolem v methylen- 45 dichloridu. Jako pevná látka se získá 2-[(3S)-3-acetylaminopyrrolidin-1-yl]-5-trifluor-methylpyridin.

- 7,52 g (27,5 mmol) produktu získaného výše a 75 ml 6N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové se uvede do styku a vzniklá směs se zahřívá asi 18 hodin do varu pod zpětným 50 chladičem. Potom se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, neutralizuje se přidáním pevného hydrogenuhličitanu sodného a roztřepe mezi zředěný roztok hydroxidu sodného v methylenchlorid. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, filtruje se a filtrát se odpaří ve vakuu za vzniku 2-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-5-trifluormethylpyridinu.

55

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. 3-Aminopyrrolidin-1-yltrifluormethylpyridinový derivát obecného vzorce A



(A),

ve kterém

10

Z znamená 4-trifluormethylpyridin-2-yl nebo 5-trifluormethylpyridin-2-yl.

2. Derivát podle nároku 1, kterým je 2-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-5-trifluormethylpyridin nebo 2-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-4-trifluormethylpyridin.

15

Konec dokumentu

20