



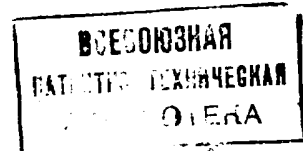
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1516009** **A3**

(51) 4 C 07 D 213/79

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- 1
- (21) 3654489/23-04
(62) 3555527/23-04
(22) 17.10.83
(23) 03.02.83
(31) 8203261
(32) 04.02.82
(33) GB
(46) 15.10.89. Бюл. № 38
(71) Дзе Велкам Фаундейшн Лимитед (GB)
(72) Джоффри Джордж Кокер и Джон Вилльям Аддисон Файндли (GB)
(53) 547.743.1.07(088.8)
(56) Патент США № 2712023, кл. 260-296, 1955.
- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПИРИДИЛОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ, ИЛИ ИХ СОЛЕЙ, ИЛИ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ, ИЛИ АМИДОВ
- (57) Изобретение касается гетероциклических соединений, в частности получения пиридиловых соединений общей формулы
- $$\text{CH}=\text{GH}-\text{CH}=\text{C}-(\text{R}_1, \text{C}(\text{O})\text{OH})-\text{N}=\text{C}-\text{CA}-(\text{C}_6\text{H}_4-\text{пара}-\text{R}_2)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_{n+2}$$
- где R_1 - $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; R_2 - C_1 - C_4 -алкил; А и В - каждый в отдельности

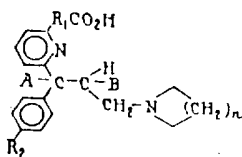
2

Н или АС-СВ означает $\text{C}=\text{C}$; $n = 1-3$, или их солей, или когда R_1 - группа $-\text{CH}=\text{CH}-$, а АС-СВ - группа $-\text{C}=\text{C}-$, или сложных эфиров, или амидов, проявляющих антигистаминную активность, что может быть использовано в медицине. Цель - создание новых более активных соединений указанного класса. Синтез ведут гидратацией соединения формулы

$$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_3)-\text{N}=\text{C}-\text{C}(\text{OH})-(\text{C}_6\text{H}_4-\text{пара}-\text{R}_2)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_{n+2}$$

где R_2 и n - см. выше; R_3 - C_1 - C_4 -алкил. Полученное соединение, где АС-СВ - группа $-\text{C}=\text{C}-$, в случае необходимости гидрируют с получением соединения, где АС-СВ - группа $-\text{CH}=\text{CH}-$ и R_1 - группа $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Целевой продукт выделяют в виде свободной кислоты или соли, или, когда АС-СВ - группа $-\text{C}=\text{C}-$ и R_1 - группа $-\text{CH}=\text{CH}-$, в виде сложного эфира или амида. Новые соединения по антигистаминной активности превосходят трипролидин (эффективная доза ЭД₅₀ = 0,17-0,44 мг/кг, против 5,77 для трипролидина) при токсичности ЛД₅₀ = 620-1000 мг/кг. 2 табл.

Изобретение относится к способам получения новых пиридиловых соединений общей формулы



где R_1 - группа $\text{CH}=\text{CH}$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$,
 R_2 - C_1 - C_4 -алкил;
А и В - каждый в отдельности водород или АС-ВС означает $\text{C}=\text{C}$,
 n - от 1 до 3,
или их солей, когда R_1 - группа $-\text{CH}=\text{CH}-$, а АС-СВ - группа $-\text{C}=\text{C}-$, или

(19) **SU** (11) **1516009** **A3**

сложных эфиров, или амидов, проявляющих антигистаминную активность.

Целью изобретения является получение новых пирролидиновых соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами при низкой токсичности.

Пример 1. (E)-3-{6-[3-Пирролидино-1-(4-толил)проп-1E-енил]-2-пирридил}акриловая кислота, (A).

Раствор 2-бром-6-(1,3-диоксолан-2-ил) пиридина (91 г) в толуоле (50 мл) добавляли в атмосфере азота к перемешиваемой смеси бутиллития (260 мл, 1,6 М) и толуола (1,1 л) при температуре от -60 до -70°C. Через 2 ч добавили раствор 1-пирролидино-3-(4-толил) пропан-3-она (полученный из 85 г соответствующего гидрохлорида и высушенный) в толуоле (200 мл) при -70°C и смесь перемешивали в течение еще 3 ч при этой же температуре. Раствору дали нагреться до -20° и обработали соляной кислотой (510 мл, 2 М). Отделенный водный слой промыли эфиром, подщелочили раствором гидрата окиси натрия (10М) при 0°C и экстрагировали толуолом. Выпаривание высушенных экстрактов дало масло (120 г). Его растворили в соляной кислоте (200 мл, 2М) и нагревали на паровой бане в течение 30 мин. Охлаждение, подщелачивание и повторное выделение дало 2-[1-окси-3-пирролидино-1-(4-толуол)пропил] пиридин-6-альдегид в виде масла (115 г). Неочищенный альдегид растворили в пиридине (133 мл) и подвергли реакции с малоновой кислотой (58 г) в присутствии пиперидина (2 мл) при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч. После выпаривания под вакуумом остаток растворили в небольшом объеме ледяной уксусной кислоты, добавили водой (2 л) и поставили кристаллизаться при 0°C. Твердый продукт этерифицировали метанолом и серной кислотой, получив метил-(E)-3-{6-[1-окси-3-пирролидино-1-(4-толил)пропил]-2-пирридил} акрилат в виде темного масла (27 г). Небольшой образец закристаллизовали из петролейного эфира в виде бесцветных призм, т.пл. 75-77°C. Смесь неочищенного сложного эфира (25 г) и концентрированной серной кислоты (50 мл) нагревали на масляной бане при 160°C в течение 20 мин. Повторным выделением и омылением получили (E)-3-{6-[3-пирроли-

дино-1-(4-толил)проп-1E-енил]-2-пирридил} акриловую кислоту (соединение А) в виде беловатых кристаллов, т.пл. 218-9°C (с разложением). Последующая перекристаллизация из изопропанола повышает т.пл. до 222-3°C.

Пример 2. (E)-3-{6-[3-Пирролидино-1-(4-толил)проп-1E-енил]-2-пирридил} акриламид оксалат.

Раствор соединения А (1,75 г) в безводном дихлорометане (15 мл), содержащем N-метилморфолин (0,31 г), охладили до -20°C и обработали изобутиловым эфиром хлормуравьиной кислоты (0,45 г). Спустя 2 мин в раствор пропускали медленный поток газообразного аммиака в течение 10 мин. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и обработали водой (10 мл). Органическую фазу отделили, промыли водой, высушили и выпарили досуха. Обработка остаточного амида (1,4 г) щавелевой кислотой (0,3 г) в изопропаноле дала целевое соединение в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 198-9°C (с разложением).

Пример 3. Этиловый эфир (E)-3-(6-[3-пирролидино-1-(4-толил)проп-1E-енил]-2-пирридил}акрилат щавелевой кислоты.

Раствор соединения А (0,5 г) в этаноле (25 мл), содержащем серную кислоту (0,5 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч и быстро выпарили до 10 мл под вакуумом. Раствор обработали льдом и избытком аммиачного раствора и экстрагировали эфиром. Добавили щавелевую кислоту (0,13 г) в этаноле (5 мл) к высушенному эфирному раствору и получили осадок щавелевокислой соли, которую перекристаллизовали из этилацетата в виде белых призм, т.пл. 155-6°C.

Пример 4. 3-{6-[3-Пирролидино-1-(4-толил)проп-1E-енил]-пирридил-проп-2E-ен} амидоуксусная кислота.

Раствор изобутилхлороформата (1,44 г) в безводном дихлорометане (5 мл) добавляли в перемешиваемый и охлаждаемый (-25°C) раствор соединения А (3,85 г) в дихлорометане (30 мл), содержащем N-метилморфолин (1,1 г). Через 2 мин добавили раствор хлоргидрата метилового эфира глициновой кислоты (1,15 г) и N-метилморфолин (1 г) в дихлоромета-

не (25 мл). Смесь выдерживали при 0°C в течение 1 ч, затем обработали раствором бикарбоната калия (12 мл, 2н.). Органическую фазу отделили, промыли водой, высушили и выпарили. Полученный таким образом маслянистый сложный эфир подвергли омылению, полученную кислоту закристаллизовали из водного изопропанола. Целевое соединение образовало бесцветные призмы, т.пл. 257-8°C (с разложением).

Пример 5. Изомеризация этилового эфира (E)-{6-[3-пирролидино-1-(4-толил)проп-1Е-енил]-2-пиридил} акриловой кислоты.

Вышеуказанный сложный эфир (13,9 г) смешали с 90%-ной серной кислотой (28 мл), смесь перемешивали при 130°C в течение 3 ч. После охлаждения смесь постепенно вылили в этанол (300 мл) при охлаждении. Затем раствор нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч и сконцентрировали примерно до одной трети его первоначального объема под вакуумом, а затем вылили в избыток толченого льда. Затем добавили водный аммиак, чтобы высвободить свободное основание, которое экстрагировали эфиром (500 мл), экстракт промыли водой (2·250 мл), рассолом (100 мл) и высушили. После фильтрования и концентрирования под вакуумом получили красный твердый продукт (11,9 г, 95%), растворили его в ацетонитриле (50 мл) и охладил в холодильнике, получив почти белое твердое вещество, которое отфильтровали и сполоснули небольшим количеством холодного ацетонитрила. Этот материал представлял собой существенно чистый E,E-изомер (7,5 г).

Пример 6. (E)-3-{6-[3-Пирролидино-1-(4-толил)проп-1Е-енил]-2-пиридил} акриловая кислота.

К раствору 2,6-дибромопиридина (52,14 г) в толуоле, охлажденному до -50°C, добавили при перемешивании в атмосфере азота н-бутиллитий (130 мл, 1,70 М раствор в гексане), причем во время добавления поддерживали температуру -50°C, раствор 3-пирролидино-1-(4-толил)-пропан-1-она (полученный из 50,72 г соответствующего хлоргидрата и азеотропно высушенный) в толуоле (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при -50°C в течение 1,5 ч перед тем, как ей дали нагреться до -30°C, и выдерживали при

этой температуре в течение 1,5 ч. Добавили соляную кислоту (2н., 300 мл), а затем воду (800 мл). Отделенный водный слой промыли эфиром и подщелочили раствором гидрата окиси натрия. Твердое вещество отфильтровали, высушили и дважды перекристаллизовали, получив 1-(4-толил)-1-[2-(6-бromo)-пиридил]-2-пирролидино-1-пропанол в виде белых кристаллов (43,0 г), т.пл. 124°C.

Вышеуказанный карбинол (43 г), этилакрилат (12,61 г), ацетат палладия (0,518 г), трифенилфосфин (1,55 г) и N-этилморфолин (140 мл) перемешивали при 145°C в течение 5 ч. После охлаждения реакционную смесь вылили в воду (800 мл) и продукт экстрагировали петролевым спиртом (60-80°C). Экстракты промыли водой, высушили и сконцентрировали под вакуумом, получив этиловый эфир (E)-3-{6-[1-(4-толил)-1-окси-3-пирролидино]-3-пиридил} акриловой кислоты в виде красной смолы (41,6 г)

Вышеуказанный карбинолсложный эфир (25,39 г) смешали с 90%-ной серной кислотой (50 мл), смесь перемешивали при 135°C в течение 3 ч. Охлажденную смесь вылили в этанол (760 мл) и раствор нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Раствор сконцентрировали примерно до одной трети своего объема под вакуумом, а затем вылили в лед (1 л). При охлаждении раствор нейтрализовали путем добавления небольшого избытка водного аммиака и продукт экстрагировали эфиром. Экстракты промыли водой, высушили и сконцентрировали под вакуумом, получив красное твердое вещество (21,1 г), которое состояло из смеси стереоизомеров (E, E:E, Z = 80:20) этилового эфира (E)-3-{6-[3-пирролидино-1-(4-толил)проп-1Е-енил]-2-пиридил} акриловой кислоты.

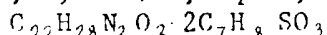
Вышеуказанную эфирную смесь (15 г) растворили в этаноле (250 мл) и добавили 1 н. водный раствор гидрата окиси натрия (60 мл). Затем спирт удалили на роторном испарителе под вакуумом. Остаток нейтрализовали путем добавления 1 н. водной серной кислоты (60 мл) и смесь высушили досуха концентрированием под

вакуумом. Остаток экстрагировали горячим изопропанолом (3×75 мл) и смешанные экстракты заморозили, Полученное кристаллическое твердое вещество отфильтровали и высушили, получив целевое соединение (4,57 г). Второй сбор (0,625 г) получили путем концентрирования маточного раствора. Смешанные выходы перекристаллизовали из изопропанола.

Пример 7. 3-[6-[3-Пирролидино-1-(4-толил)-пропил]-2-пиридил]-пропионовая кислота, дитозилат, 1,25 гидрат.

Суспензию 1 г (E)-3-[6-[3-пирролидино-1-(4-толил)-проп-1E-енил]-2-пиридил] акриловой кислоты в 100 мл метанола перемешивали в атмосфере водорода в присутствии 20 мг катализатора Адамса при комнатной температуре до прекращения поглощения газа (3 ч, чуть более 2 молярных эквивалентов). После фильтрования и испарения получили бесцветную смолу, однородную (ТСХ) и более полярную, чем исходная кислота. Обработкой п-толуолсульфокислотой получена кристаллическая сольватированная соль с удовлетворительными аналитическими и спектральными свойствами, т.пл., 147°C.

Вычислено, %: С 60,11; Н 6,51; N 3,89; S 8,89; H₂O 3,13.



Найдено, %: С 60,37; Н 6,7; N 3,85; S 8,63.

Потери при 120°C 3,05%. Тонкослойная хроматография основания, окись кремния, ССl₄: MeOH:AcOH (5:4:1), одно пятно, R_f 0,55.

Стандартными методами на основе (E)-3-[6-[3-пирролидино-1-(4-толил)-проп-1E-енил]-2-пиридил] акриловой кислоты получены соли, указанные в табл.1.

Антигистаминная активность.

Антигистаминная активность *in vitro*. Продольную мышцу выделили из неповрежденного илеума морской свинки (Hartley, самец 250-400 г) и поместили в баню для органов при натяжении 300 мг. После установления равновесия в течение 1 ч получали зависимости кумулятивная концентрация - реакция к гистамину.

После промывания ткани инкубировали в течение 1 ч с исследуемым соединением, а затем проводили опыт с второй зависимостью концентрация - реак-

ция к гистамину. Сдвиг вправо зависимости использовали для построения графиков Шильда. Регрессия $\log(dr-1)$ от $\log(B)$, где dr означает равноактивную реакцию в присутствии и в отсутствие антагониста, (B) означает молярную концентрацию антагониста, позволяет оценить pA_1 , т.е. отрицательный логарифм концентрации антагониста, из-за которого контрольная зависимость реакции от концентрации гистамина сдвигается вправо (см. табл.2)

Антигистаминная активность *in vivo*. Морских свинок (Hartley, самцы, 300-350 г) не кормили в течение 20 ч, а затем им вводили через рот или внутривенно дозу исследуемого соединения. Через один час после введения дозы морских свинок помещали в чистую пластиковую камеру, которую насыщали и непрерывно загазовывали 0,25%-ным гистамином из аэрозольного распылителя. Определяли признаки гистаминной анафилаксии у морских свинок (например кашель, чихание, сильные движения животом, цианозы или потеря ориентации). В исследуемых условиях контрольные животные коллапсировали в среднем в течение 33 с. Эффективную дозу ED₅₀ для защиты от гистамина рассчитывали на основании анализа. В этом опыте ED₅₀ показывает, что при конкретной дозе 50% животных полностью защищено от воздействия гистамина во время проведения испытания (через 1 ч после введения дозы) Полную защиту определяют как отсутствие гистаминных симптомов в течение 6 мин в аэрозольной камере.

Результаты антигистаминных испытаний:

45 Соединение	ED ₅₀ , мг/кг (перорально)
Трипирролидин	5,77
А	0,44
Б	0,17

50 В дополнение к этим результатам было найдено, что соединение А может обеспечить большую продолжительность антигистаминной активности (например, 11 мг/кг перорально представляет собой эффективную дозу защиты в течение 24 ч).

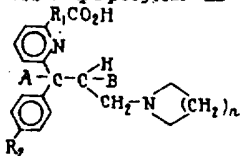
55 Токсичность предлагаемых соединений:

R_1
-CH=CH-
LD₅₀, мг/кг
1000
(внутрибрюшинно)
-CH₂-CH₂-
620
(перорально)

В первом случае обработке подвергались самцы крыс весом 183 г, во втором - самцы мышей весом 21 г.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения пиридиловых соединений общей формулы I



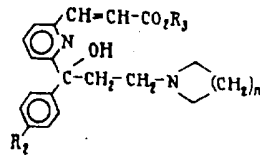
где R_1 - группа CH=CH или -CH₂-CH₂-,

R_2 - C₁-C₄-алкил,

A и B - каждый в отдельности водород или AC-CB означает C=C;

n = от 1 до 3,

или их солей, или когда R_1 - группа -CH=CH-, а AC-CB - группа -C=C-, или сложных эфиров, или амидов, о т л и ч а ю щ и й с я т е м , ч т о с о е д и н е н и е общей формулы II



где R_2 и n имеют указанные значения, R_3 - C₁-C₄-алкил,

15 подвергают дегидратации с последующим, в случае необходимости, гидрированием соединения I, где AC-CB - группа -C=C-, получением соединения I, где AC-CB - группа -CH=CH- и

20 R_1 - группа -CH₂-CH₂-, и целевой продукт выделяют в виде свободной кислоты или соли, или когда AC-CB - группа -C=C- и R_1 - группа -CH=CH-, в виде сложного эфира или амида.

25

Т а б л и ц а I

Соль	Т.пл. °C	C	H	Элементный анализ, %					
				Вычислено			Найдено		
				N	S	C	H	N	S
n-Тозилат	156-157	66,9	6,2	5,4	6,15	66,82	6,48	5,3	6,27
H ₂ SO ₄	157-160	59,18	5,87	6,27	-	59,24	5,87	6,21	-
0,5 H ₂ SO ₄	141-144	65,1	6,45	6,9	3,95	65,13	6,78	7,3	3,98
Моногидрат	.		H ₂ O 2,2				H ₂ O по- тери 2,12		
0,5 H ₃ PO ₄	201-204	62,9	6,7	6,7	P(3,7)	62,88	6,74	6,5	P(4,07)
0,5 H ₃ PO ₄	201-204	62,9	6,7	6,7	P(3,7)	62,88	6,74	6,5	P(4,07)
1,25 H ₂ O			H ₂ O 5,4				H ₂ O потери 4,81		
Бензолсульфо- нан	120-122	64,12	6,16	5,34	6,10	63,72	6,15	5,26	6,20
Моногидрат			H ₂ O 3,43				H ₂ O потери 3,37		
HCl моно- гидрат	123-125	65,58	6,75	6,95	Cl(8,80)	65,63	6,84	6,86	Cl(8,72)
Метансульфо- нат	180	60,9	6,5	6,2	7,1	61,05	6,70	6,13	7,20

Т а б л и ц а 2

Соединение	R ₁	R ₂	рА ₂
А	(E)-2-CH=CHCO ₂ H		8,6
Б	-2-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	9,2
	(E)-2-CH=CHCO ₂ Et	CH ₃	7,7
	(E)-2-CH=CHCONH ₂	CH ₃	8,49

Составитель И. Бочарова

Редактор И. Рыбченко

Техред А. Кравчук

Корректор Н. Король

Заказ 6299/59

Тираж 352

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