



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 01.09.71 (P. 177156)

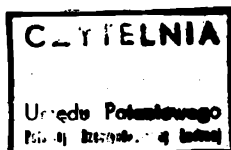
Pierwszeństwo: 02.09.70 Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 15.04.73

Opis patentowy opublikowano: 31.10.1977

MKP C07d 29/38

Int. Cl.² C07D 211/68



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-karboksyowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych estrów kwasu 1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydylometylo-karboksyowego, ich soli addycyjnych z kwasami i czwartorzędowych związków amoniowych i ewentualnie ich optycznie czynnych antypodów.

Nowym związkom odpowiada wzór ogólny 1, w którym R_1 oznacza wodór, grupę alkilową o 1—8 atomach węgla ewentualnie podstawioną grupę fenylową lub grupę alkenylową 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 może tworzyć 5- lub 6-cioczłonowy 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 obie grupy R_4 i R_5 stanowią grupy fenylowe, wówczas mogą one być ze sobą związane w położeniu orto wprost lub przez mostek tlenowy.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez reakcję karbinolu o wzorze ogólnym 2, w którym R_1' oznacza ewentualnie podstawioną pierścieniem fenylowym grupę alkilową o 1—8 atomach węgla lub grupę alkenylową o 3 lub 4 atomach węgla, z estrem kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 3, w którym R' oznacza niższą grupę alkilową i R ma wyżej podane znaczenie, w obecności zasadowego katalizatora, np. alkoholu metalu alkalicznego.

2

Dla wytworzenia związku o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza wodór, można najpierw otrzymany związek w znany sposób odalkilować, np. przez reakcję z fosgenem i następnie poddać hydrolizie utworzony związek N-chlorokarbonylowy.

Otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 można w znany sposób przeprowadzić w ich sole addycyjne z kwasami lub sole czwartorzędowe. Dla wytworzenia soli stosuje się zwłaszcza takie kwasy, które dają fizjologicznie dopuszczalne sole, jak kwasy chlorowcowodorowe, kwas siarkowy, kwas metanosulfonowy, kwas octowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas maleinowy itd. Wytwarzanie soli czwartorzędowych zachodzi przez reakcję związku o wzorze ogólnym 1 ze związkiem odpowiednim do czwartorzędowania, np. halogenkiem alkilu, estrami kwasu siarkowego lub estrami kwasu metanosulfonowego.

Związki o wzorze ogólnym 1 mogą występować w postaci racematów. Rozszczepienie na optycznie czynne antypody prowadzi się za pomocą optycznie czynnych kwasów, np. kwasu L/+-względnie D/—/-winowego, w znany sposób. Korzystnie można wytwarzać pożądane optycznie czynne związki z odpowiednich optycznie czynnych związków wyjściowych, wyżej opisanym sposobem.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki są częściowo nowe i można znanymi jako takie metodami wytwarzać. Np. związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się przez redukcję czwartorzę-

dowego pirydylokarbinolu o wzorze ogólnym 6, w którym R_6 oznacza ewentualnie podstawioną grupę alkilową i X oznacza, np. chlorowec, borowodorkiem sodowym.

Otrzymywane sposobem według wynalazku nowe związki 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 zahamowanie 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 w 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 α -fenyloalkanoctowego 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 dyspensujące. Tabletki otrzymuje się przez zmieszanie substancji czynnej lub substancji czynnych ze znanymi środkami pomocniczymi, np. obojętnymi środkami rozcieńczającymi, takimi jak węgiel wapniowy, fosforan wapniowy, lub cukier mlekowy, środki rozkruszające, takie jak skrobia kukurydziana lub środki wiążące, jak skrobia lub żelatyna, środki polsığzowe, takie jak stearynian magnezowy lub talk i/lub środki do uzyskania efektu przedłużonego działania, takie jak karboksyopolimetylen, karboksymetyloceluloza, ftalan acetylocelulozy lub polioctan winyli.

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 rdzeń może również składać się z kilku warstw. Tak samo powłoka drażetek może składać się z 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, cyklamian, gliceryna lub cukier, jak również środki polepszające smak, np. substancje zapachowe, takie jak wa-

nilina 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-hydroksybenzoesan.

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.

1-metylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydylo-karbinol (produkt wyjściowy)

W ciągu 1 godziny wkrapla się w temperaturze –5 do 0°C mieszając roztwór 22,8 g (0,6 mola) borowodorku sodowego w 50 ml n/10 roztworu ługu sodowego do roztworu 102 g (0,5 mola) bromku 1-metylo-4-hydroksymetylo-pirydyniowego (temperatura topnienia 118–120°C) w 600 ml metanolu. Po zakończonym dodawaniu roztwór reakcyjny miesza się jeszcze przez 1 godzinę w temperaturze 0°C i zależa w próżni w wysokim stopniu, w temperaturze zewnętrznej łaźni wodnej wynoszącej 60°C. Pozostałość zadaje się 40% roztworem węgla potasu i parokrotnie ekstrahuje eterem. Wyszuszony nad Na_2SO_4 roztwór eterowy odparowuje się i otrzymuje surowy karbinol, który rektyfikuje się w próżni. Wydajność 45,1 g (71% wydajności teoretycznej), temperatura wrzenia 86–88°C/0,2 mm Hg.

Celem wytworzenia chlorowodorku 43,7 g zasady rozpuszcza się w octanie etylu i podczas chłodzenia lodem wprowadza chlorowódor. Wytrącone kryształy odciąga się i przekryształizowuje z etanolu. Wydajność: 51,8 g (92% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 152–154°C.

W analogiczny sposób wytwarza się następujące produkty wyjściowe:

1). 1-etylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydylo-karbinol, temperatura wrzenia 129–132°C/14 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 136–138°C (alkohol),

2). 1-propylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydylo-karbinol, temperatura wrzenia 139–142°C/17 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 165–167°C (alkohol),

3). 1-izopropylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydylo-karbinol, temperatura wrzenia 137–139°C/17 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 170–171°C (alkohol/eter),

4). 1-n-butylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydylo-karbinol, temperatura wrzenia 146–149°C/17 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 153–156°C (acetonitryl),

5). 1-n-pentylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydylo-karbinol, temperatura wrzenia 159–163°C/17 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 150–151°C (acetonitryl/acetone),

6). 1-n-heksylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydylo-karbi-

tanokarboksyłowego, o temperaturze topnienia 154—155°C (acetonitryl/eter),

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

chlorowodorek estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu α -fenylo- γ -metylo-walerianowego o temperaturze topnienia 125—127°C (octan etylu),

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

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

cytrynian estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu α -fenylo-masłowego o temperaturze topnienia 122—124°C (izopropanol),

chlorowodorek estru 1-izopropylu-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu α -fenylo-cyklopentano-octowego, o temperaturze topnienia 143—145°C (octan etylu),

chlorowodorek estru 1-etylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu α -fenylo-cykloheksylo-octowego, o temperaturze topnienia 168—170°C,

cytrynian estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu α -fenylo- β -metylowalerianowego, o temperaturze topnienia 142—144°C (rozkład),

chlorowodorek estru 1-izobutylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu α -fenylo-cyklopentano-octowego, o temperaturze topnienia 171—174°C,

chlorowodorek estru 1-benzylu-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu α -fenylo-cyklopentano-octowego, o temperaturze topnienia 185—187°C.

Przykład XII. Metylobromek estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu α -fenylo-cyklopentano-octowego

15,7 g (0,05 mola) estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu α -fenylo-cyklopentano-octowego poddaje się reakcji z 7,13 g (0,075 mola) bromku metylu w 50 ml acetonitrylu. Po 4 godzinach reakcji wytrącone kryształy odciąga się i przekształca w acetonitrylu aż do stałej temperatury topnienia. Wydajność: 15,3 g (75% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 185—187°C.

Analogicznie jak w przykładzie XII otrzymuje się:

Przykład XIII. Metylobromek estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu α -cyklopentylo-fenyloglikolowego przez reakcję estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu α -cyklopentylo-fenyloglikolowego z bromkiem metylu. Temperatura topnienia: 200—203°C (acetonitryl).

Przykład XIV. Metylobromek estru 1-etylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu benzylowego przez reakcję estru 1-etylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu benzylowego z bromkiem metylu. Temperatura topnienia: 145—147°C (acetonitryl).

Przykład XV. Metylobromek estru 1-allylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu benzylowego przez reakcję estru 1-allylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu benzylowego z bromkiem metylu. Temperatura topnienia: 153—155°C (acetonitryl).

Przykład XVI. Metylobromek estru 1'-metylo-1',2',3',6'-tetrahydropirydylo-4'-metyłowego kwasu 1-fenylo-cyklopentanokarboksyłowego przez reakcję estru 1'-metylo-1',2',3',6'-tetrahydropirydylo-4'-metyłowego kwasu 1-fenylo-cyklopentanokarboksyłowego z bromkiem metylu. Temperatura topnienia: 184—186°C (acetonitryl).

Przykład XVII. Metylobromek estru 1-etylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu heksahydrobenzylowego przez reakcję estru 1-etylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu heksahydrokarboksylowego z bromkiem metylu. Temperatura topnienia: 177—179°C (acetonitryl/eter).

Przykład XVIII. Metylobromek estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu dwucyklopentylooctowego przez reakcję estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu dwucyklopentylooctowego z bromkiem metylu. Temperatura topnienia: 216—218°C (acetonitryl).

Przykład XIX. Metylobromek estru 1-izopropylu-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu benzylowego przez reakcję estru 1-izopropylu-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu benzylowego z bromkiem metylu. Temperatura topnienia: 146—148°C (acetonitryl/octan etylu).

Przykład XX. Metylobromek estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu α -fenylo-cykloheksano-octowego

16,37 g (0,05 mola) estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu α -fenylo-cykloheksano-octowego wprowadza się w reakcję w temperaturze pokojowej z 7,13 g (0,075 mola) bromku metylu w 250 ml acetonu. Po 3 godzinach reakcji wytrącone kryształy odciąga się i przekształca w etanol/eter z dodatkiem węgla aktywnego. Wydajność: 16,8 g (79,6% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 200—202°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki czwartorzędowe:

metylobromek estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu dwufenylooctowego o temperaturze topnienia 155—158°C,

metylobromek estru 1-etylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu α -fenylo-cykloheksylo-octowego, o temperaturze topnienia 202—204°C (rozkład),

metylobromek estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu benzylowego, o temperaturze topnienia 224—228°C.

Przykład XXI. Chlorowodorek estru 1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu α -fenylo-cyklopentano-octowego

Roztwór 15,65 g (0,05 mola) estru 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metyłowego kwasu α -fenylo-

-cyklopentanooctowego w 40 ml absolutnego toluenu zadaje się powoli w temperaturze pokojowej roztworem 5,25 g (0,053 mola) fosgeny w 35 ml absolutnego toluenu i pozostawia przez 48 godzin w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalnik oddestylowuje się w temperaturze 60°C w próżni, pozostałość rozpuszcza w eterze i odsącza części nierozpuszczalne. Eterowy roztwór przemywa się 2 n kwasem solnym i wodą i po wysuszeniu nad bezwodnym siarczanem sodowym zateża w próżni. Pozostały ester 1-chloro-karbonylo-1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowy kwasu α -fenylo-cyklopentanooctowego (14,65 g = 81% wydajności teoretycznej) poddaje się hydrolizie przez ogrzewanie z 70 ml wody, przy czym występuje wydzielanie się CO₂. Jak tylko olej całkowicie przejdzie do roztworu gorący wodny roztwór przesącza się przez węgiel i zateża w próżni do sucha. Surowy chlorowodorek oczyszcza się przez kilkakrotne przekrystalizowanie z acetonitrylu z dodatkiem węgla.

Wydajność: 7,1 g (42,2% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia: 162—164°C.

Przykład XXII. Chlorowodorek estru 1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu /+/- względnie /-/- α -fenylocyklopentanooctowego.

76 g (0,25 mola) racemicznego estru 1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu α -fenylo-cyklopentanooctowego i 38,2 g (0,25 mola kwasu L/+/-winowego rozpuszcza się na gorąco w 400 ml alkoholu. Wytrącone przy oziębianiu kryształy przekrystalizowuje się najpierw 2 razy z mieszaniny metanolu i etanolu (1 : 1) i następnie z czystego metanolu aż do osiągnięcia stałej temperatury topnienia i wartości skręcania. Wydajność: 36,7 g, temperatura topnienia: 160—162°C, $[\alpha]_D^{25} +28^\circ$ (c=5, DMSO).

Z ługów macierzystych otrzymuje się poprzez zasadę za pomocą kwasu D/-/-winowego winian lewoskrętnej zasady, którą przekrystalizowuje się z metanolu aż do uzyskania stałej temperatury topnienia i wartości skręcania. Wydajność: 24 g, temperatura topnienia: 160—162°C, $[\alpha]_D^{25} -28^\circ$ (c=5, DMSO).

Obydwa winiany traktuje się stężonym amoniakiem otrzymując wolne enancjomeryczne zasady, które się w znany sposób przeprowadza w chlorowodorki. Otrzymuje się:

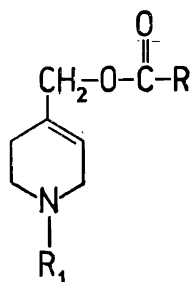
a) chlorowodorek estru 1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu /+/- α -fenylo-cyklopentanooctowego, o temperaturze topnienia: 121,5—123,5°C (aceton/eter), $[\alpha]_D^{25} +30,5^\circ$ (c=5, alkohol),

b) chlorowodorek estru 1,2,3,6-tetrahydropirydylo-4-metylowego kwasu /-/- α -fenylo-cyklopentanooctowego, o temperaturze topnienia: 120—122°C (aceton/eter), $[\alpha]_D^{25} -30^\circ$ (c=5, alkohol).

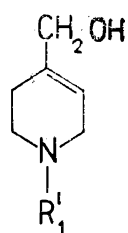
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych estrów kwasu 1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydylo-metylo-karboksyłowego o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza wodór, ewentualnie podstawioną grupą fenyłową grupę alkilową o 1—8 atomach węgla lub grupę alkeniową o 3 lub 4 atomach węgla i R oznacza grupę o wzorze 4 lub 5, w których to wzorach R₂ oznacza grupę hydroksyloową lub alkilenową, tworzącą razem z R₃ 5- lub 6-cioczłonowy pierścień, R₃, R₄ oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 5 lub 6 atomach węgla lub grupę fenyłową, przy czym w przypadku gdy obie grupy R₄ i R₅ oznaczają grupy fenyłowe, mogą one w położeniu orto być związane ze sobą wprost lub przez mostek tlenowy, oraz ich soli addycyjnych z kwasami i soli czwartorzędowych i ewentualnie ich optycznie czynnych antypodów, **znamienny tym**, że karbinol o wzorze ogólnym 2, w którym R₁' oznacza ewentualnie podstawioną grupę fenyłową grupę alkilową o 1—8 atomach węgla lub grupę alkeniową o 3 lub 4 atomach węgla, wprowadza się w reakcję z estrem kwasu karboksyłowego o wzorze ogólnym 3, w którym R' oznacza niższą grupę alkilową i R ma wyżej podane znaczenie, w obecności zasadowego katalizatora, takiego jak alkoholian metalu alkalicznego i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie rozszczepia się na optyczne antypody, ewentualnie w znany sposób odalkilowuje i przeprowadza w jego sole addycyjne z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

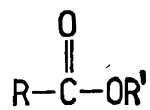
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się optycznie czynne produkty wyjściowe.



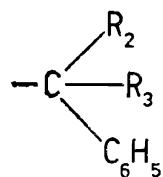
WZÓR 1



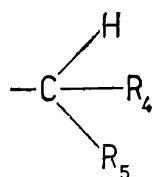
WZÓR 2



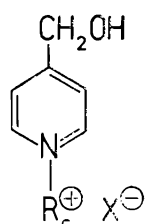
WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6

Cena zł 10,—