



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **224 815**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 02 04394**

(22) A bejelentés napja: **2000. 12. 29.**

(40) A közzététel napja: **2003. 05. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2006. 02. 28.**

(51) Int. Cl.: **C07D 409/06** (2006.01)

A61K 31/4525 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/FR 00/03741

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 0149684**

(30) Elsőbbségi adatok:

00/00113 **2000. 01. 06.** **FR**

(73) Jogosult:

Sanofi-Aventis, Párizs (FR)

(72) Feltalálók:

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

(74) Képviselő:

Mármárosi Tamásné, CHINOIN Gyógyszer és
Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Budapest

(54) **Tetrahidropiridinek, eljárás előállításukra, az ezeket tartalmazó**
gyógyászati készítmények és alkalmazásuk

(57) Kivonat

A találmány (I) általános képletű vegyületekre, a képletben

R₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy trifluor-metil-csoport;

R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport;

n és n' értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1;

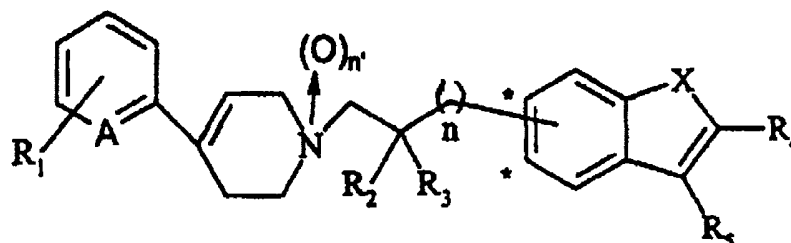
* jelenti a kapcsolódás helyét;

A jelentése –N= vagy –CH= csoport;

X jelentése kén- vagy oxigénatom;

R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

és a vegyületek sóira vagy szolvátjaira, a vegyületek előállítására alkalmas eljárásra, a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint a vegyületek alkalmazására vonatkozik.



(I)

HU 224 815 B1

Az aktában kiegészítő műszaki információ található.

A leírás terjedelme 10 oldal (ezen belül 2 lap ábra)

A találmány új tetrahidropiridinekre, előállításukra alkalmas eljárásra, a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre és a vegyületek alkalmazására vonatkozik.

A WO 92/07831 számú nemzetközi közrebocsátási iratban benzo-furán-6-il-alkil-csoporttal helyettesített tetrahidropiridineket ismertetnek, amelyek az alkiláncban hármass kötés tartalmaznak, és dopaminerg hatásúak.

Azt találtuk, hogy bizonyos tetrahidropiridinek, amelyek benzo-furil-alkil- vagy benzo-tienil-alkil-csoporttal helyettesítettek, erőteljes TNF-alfa- (Tumor Necrosis Factor) moduláló hatással rendelkeznek.

A TNF-alfa egy citokin, amely újabban az immunitás, gyulladás, sejtproliferáció és fibrózis mediátorként váltott ki érdeklődést. Ez a mediátor a gyulladt ízületi szövetben nagyon magas koncentrációban van jelen, és fontos szerepet játszik az autoimmunitás patogenezisében [Annu. Rep. Med. Chem., 32, 241–250 (1997)].

Ily módon a találmány egyik megvalósítási módja (I) általános képletű tetrahidropiridinekre és sóikra vagy szolvátjaikra vonatkozik, a képletben

R₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy trifluor-metil-csoport;

R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport;

n és n' értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1;

* jelenti a kapcsolódás helyét;

A jelentése –N= vagy –CH= csoport;

X jelentése kén- vagy oxigénatom;

R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport.

A jelen leírásban az „1–6 szénatomos alkilcsoport” egy vegyértékű csoportot jelent, amely egyenes vagy elágazó láncú telített 1–6 szénatomos szénhidrogén-csoport.

A jelen leírásban a „halogénatom” klór-, bróm-, jód- és fluoratomra utal.

Előnyösek azok a vegyületek, amelyekben n értéke 0.

További előnyös vegyületek azok, amelyekben az R₁ csoport a benzolgyűrű 3-as helyzetében kapcsolódik.

Előnyösek azok a vegyületek is, amelyekben R₁ jelentése trifluor-metil-csoport.

Az R₂ és R₃ helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó vegyületek szintén előnyösek.

Előnyösek továbbá azok a vegyületek, amelyekben R₄ és R₅ jelentése egyaránt metilcsoport.

A jelen találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek sói magukban foglalják a gyógyászatilag elfogadható szervetlen vagy szerves savakkal alkotott addíciós sókat, így a hidrokloridot, hidrobromidot, szulfátot, hidrogén-szulfátot, dihidrogén-foszfátot, citrátot, maleátot, tartarátot, fumarátot, glükonátot, metánszulfonátot, 2-naftalinszulfonátot, és azokat a sókat is, amelyek az (I) általános képletű vegyületek elválasztását vagy kristályosítását teszik lehetővé, így például a pikrátokat és oxalátokat, vagy az optikailag aktív sa-

vakkal, például kámforszulfonsavakkal és mandulasavval vagy helyettesített mandulasavakkal alkotott addíciós sókat.

Az aszimmetriás szénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeknek, amelyekben R₂ és R₃ egyike a jelentése metilcsoport és másikának a jelentése hidrogénatom, az optikailag tiszta sztereoizomerjei és az izomerek bármilyen arányú elegyei szintén a találmány részét képezik.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy

(a) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben A és R₁ jelentése a fenti, egy (III) általános képletű sav funkciós származékával reagáltatunk, a képletben R₂, R₃, R₄, R₅, n és X jelentése a fenti;

(b) a (IV) általános képletű vegyület karbonilcsoportját redukáljuk;

(c) az (V) általános képletű közbenső termék piperidinolt dehidratáljuk;

(d) az így kapott (I) általános képletű vegyületet elkülönítjük, és adott esetben sóvá vagy szolvátot vagy N-oxidá [n'=1 az (I) általános képletben] alakítjuk.

A (III) általános képletű sav megfelelő funkciós származékaként használhatjuk a szabad savat, amelyet adott esetben [például benzotriazol-1-il-oxi-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluor-foszfáttal, BOP] aktiválunk, a sav anhidridjét, vegyes anhidridjét, aktív észterét vagy halogénidjét, előnyösen bromidját. Az aktív észterek közül különösen a p-nitro-fenil-észtert részesítjük előnyben, de a metoxi-fenil-, tritil- és benzhidril-észterek, valamint a hasonló, észterek szintén megfelelőek.

Az (a) reakciólépést alkalmasan szerves oldószerben –10 °C és a reakcióelegy forráshőmérséklete közötti hőfokon valósítjuk meg.

A reakciót, amennyiben hőfejlődéssel jár, például amikor a (III) általános képletű sav funkciós származékaként kloridot használunk, előnyösen hideg körülmények között végezzük.

A reakcióhoz oldószerként előnyösen halogénezett oldószereket, így metilén-kloridot, diklór-metánt, 1,1,1-triklór-etánt, kloroformot és hasonlókat használunk, de más szerves oldószereket, amelyek a reagensekkel kompatibilisek, például dioxánt, tetrahidrofuránt vagy szénhidrogéneket, például hexánt szintén alkalmazhatunk.

A reakciót megfelelően savmegkötő anyag, például egy alkálifém-karbonát vagy egy tercier amin, például trietil-amin jelenlétében játszathatjuk le.

A (b) redukciós lépést megfelelően alkalmas redukálószerekkel, így boránkomplexekkel, például borán/dimetil-szulfid komplexszel [(CH₃)₂S–BH₃], alumínium-hidridekkel vagy a lítium és alumínium egy komplex hidridjével közömbös szerves oldószerben, 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőfokon végezzük a szokásos módszerekkel.

A „közömbös szerves oldószer” olyan oldószert jelent, amely a reakciót nem befolyásolja. Ilyen oldószerek többek között az éterek, például a dietil-éter, a tetrahidrofurán (THF), a dioxán vagy az 1,2-dimetoxietán.

Az egyik előnyös megvalósítási mód szerint az eljárást a kiindulási (II) általános képletű vegyületre vonatkoztatva feleslegben alkalmazott borán/dimetil-szulfid komplexszel végezzük a forrás hőmérsékletén, adott esetben közömbös atmoszféra alatt. A redukció rendszerint néhány óra alatt végbemegy.

A (c) lépés szerinti dehidratálást például ecetsav/kénsav eleggyel a környezet és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőfokon, vagy p-toluolszulfonsavval szerves oldószerben, így például benzolban, toluolban vagy klór-benzolban könnyen megvalósíthatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket (VI) általános képletű tetrahidropiridin, a képletben A és R₁ jelentése a fenti, és egy (VII) általános képletű vegyület kondenzációjával is előállíthatjuk, a képletben R₂, R₃, R₄, R₅, n és X jelentése a fenti, és Q jelentése kilépőcsoport, majd az így kapott (I) általános képletű vegyületet elkülönítjük, és adott esetben sóvá, szolváttá vagy N-oxidá alakítjuk.

A Q kilépőcsoport például halogénatom vagy bármely csoport lehet, amely az aminnal kondenzálni képes. A kondenzációs reakciót általában úgy valósítjuk meg, hogy a kiindulási (VI) és (VII) általános képletű vegyületeket szerves oldószerben, például alkoholban, így metanolban vagy butanolban, bázis, például alkálifém-karbonát jelenlétében, a környezet és a választott oldószer forráshőmérséklete közötti hőfokon keverjük.

A kívánt vegyületet hagyományos eljárásokkal szabad bázis vagy egy sója alakjában különítjük el. A szabad bázist egyszerű sóképzési reakcióval szerves oldószerben, például alkoholban, előnyösen etanolban vagy izopropanolban, éterben, így 1,2-dimetoxi-etánban, etil-acetátban vagy acetonban, vagy szénhidrogénben, így hexánban sóvá alakíthatjuk. A vegyületet a szokásos módszerekkel, például 3-klór-perbenzoesavval N-oxidá oxidálhatjuk.

A (II), (III), (VI) és (VII) általános képletű kiindulási vegyületek ismertek vagy ismert vegyületekhez hasonló módon előállíthatók.

A találmány szerinti vegyületek olyan tulajdonságokkal rendelkeznek, amelyek a TNF- α gátlása szempontjából előnyösek.

Ezeket a tulajdonságokat olyan tesztek segítségével vizsgáltuk, amelyek célja a molekuláknak Balb/c egerekben Escherichia coli (055:B5, Sigma, St. Louis, Mo) lipopoliszacharid (LPS) által indukált TNF- α -szintézist gátló hatásának mérése.

A vizsgálandó termékeket 5 darab 7-8 hetes Balb/c nőstény egérből (Charles River, Franciaország) álló csoportoknak orálisan adagoltuk. Egy órával később az LPS-t 10 μ g/egér mennyiségben intravénásan beadtuk. Az LPS beadása után 1,5 órával minden állatból vérmintát vettünk. A mintákat centrifugáltuk, a plazmát elkülönítettük és -80 °C-ra fagyasztottuk. A TNF- α -t kereskedelembe kapható kitekkel mértük (R and D, Abingdon, UK).

Ebben a vizsgálatban a találmányt képviselő vegyületek nagyon hatásosnak bizonyultak, a TNF- α -szintézist már nagyon kis dózisokban gátolták.

Ezen aktivitás és a kis toxicitás miatt az (I) általános képletű vegyületek és sóik vagy szolvátjaik immun- és gyulladásos rendellenességekkel kapcsolatos betegségek kezelésében valóban alkalmazhatók. Az (I) általános képletű vegyületek közelebbről ateroszklerózis, autoimmun betegségek, az idegsejtek demielinizációjához vezető betegségek (például sclerosis multiplex), asztma, reumás ízületi gyulladás, fibrózisos betegségek, idiopátiás pulmonális fibrózis, cisztás fibrózis, glomerulonephritis, reumás csigolyagyulladás, csontízületi gyulladás, köszvény, csont- és porcreszorpció, csonttrikulás, Paget-betegség, myeloma multiplex, uveoretinitis, szepszises sokk, szeptikémia, endotoxinsokk, graft-versus-host reakció, implantátumkilökődés, ARDS (adult respiratory distress syndrome), szilikózis, azbesztózis, pulmonális szarkoidózis, Crohn-betegség, fekélyes vastagbélgyulladás, izomsorvadásos laterális szklerózis, Alzheimer-betegség, Parkinson-betegség, lupus erythematosus disseminatus, hemodinamiás sokk, ischaemiás patológiai állapotok (szívinfarktus, miokardiális ischaemia, szívkoronária-érrendszer, angina, szívelégtelenség, szívroham), posztischaemiás reperfüziós sérülések, malária, műko-bakteriális fertőzések, agyhártyagyulladás, lepra, vírusos fertőzések (HIV, citomegalovírus, herpeszvírus), AIDS-szel kapcsolatos opportunist fertőzések, tuberkulózis, pszoriázis, atópiás és kontakt dermatózis, diabetes, cachexia, rák és sugárzás által közvetített sérülés kezelésére használhatók.

Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyszer-talag elfogadható sóikat, valamint szolvátjaikat orálisan vagy parenterálisan, előnyösen orálisan adagoljuk.

A találmány szerinti orális adagolásra alkalmas gyógyszer-talag készítményekben a hatóanyagot egység-adagolási formák alakjában, hagyományos gyógyszer-talag hordozókkal alkotott keverékként adagolhatjuk állatoknak és embereknek az említett rendellenességek kezelésére. Megfelelő adagolási egységformák például a tabletták, amelyek adott esetben törőrovátkával vannak ellátva, a zselatinkapszulák, porok, szemcsék és orális oldatok vagy szuszpenziók.

Amikor egy szilárd készítményt tabletták formájában állítunk elő, a fő hatóanyagot gyógyszer-talag elfogadható vívőanyaggal, például zselatinnal, keményítővel, laktózzal, magnézium-sztearáttal, talkummal vagy arambzégával keverjük. A tablettákat szacharóz- vagy más alkalmas bevonattal láthatjuk el, vagy úgy kezelhetjük, hogy nyújtott vagy késleltetett módon és folyamatosan adják le a hatóanyag egy előre meghatározott mennyiségét.

A zselatinkapszula-készítményeket úgy kapjuk, hogy a hatóanyagot hígítóanyaggal keverjük, és a kapott keveréket lágy- vagy keményzselatin-kapszulákba töltjük.

A szirup vagy elixír formájú készítmények a hatóanyagot édesítőszerrel, előnyösen kalóriamentes édesítőszerrel, metil-parabén és propil-parabén antiszeptikumokkal és ízesítő-, valamint alkalmas színezőanyag-gal együtt tartalmazhatják.

A vízben diszpergálható porok vagy szemcsék a hatóanyag mellett diszpergáló- vagy nedvesítőszeret

vagy szuszpendálószerkeket, így poli(vinil-pirrolidon)-t, valamint edesítőszerkeket és ízfokozókat is magukban foglalhatnak.

A hatóanyagokat mikrokapszulákká is formulálhatjuk adott esetben egy vagy több hordozóval vagy adalék anyaggal együtt.

A jelen találmány szerinti gyógyászati készítményekben a hatóanyag lehet ciklodextrinnel, azok étereivel vagy észterekkel alkotott zárványkomplex alakjában is.

Az adagolandó hatóanyag mennyisége, mint minden esetben, a betegség előrehaladtának mértékétől és a beteg korától és testtömegétől függ. Az egységdózisok általában 0,001–100 mg, még inkább 0,01–50 mg, előnyösen 0,1–20 mg és még előnyösebben 0,510 mg hatóanyagot tartalmaznak.

Az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatiilag elfogadható sója vagy szolvátja kombinálható legalább egy immunosuppresszánszal, például interferon β -1b-vel; adrenokortikotrop hormonnal, glükokortikoiddal, például prednizonnal vagy metil-prednizolonnal; interleukin-1-gátlókkal, metatrexáttal.

Az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatiilag elfogadható sója vagy szolvátja kombinálható például a rokvinimex (1,2-dihidro-4-hidroxi-N,1-dimetil-2-oxo-3-kinolinkarboxanilid), myloran (szarvasmarha-myelint tartalmazó termék az Autoimmun társaságtól), antegren (monoklonális humán antitest az Elan/Athena Neurosciences-től) és a rekombináns β -1b interferon közül választott legalább egy vegyülettel.

További lehetséges kombinációk azok, amelyek egy (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját vagy szolvátját egy káliumcsatorna-blokkolóval, például fampridinnel (4-amino-piridinnel) együtt tartalmaznak.

Egy további megvalósítási mód szerint a találmány (I) általános képletű vegyületeknek vagy gyógyászatiilag elfogadható sójának vagy szolvátjának alkalmazására vonatkozik immun- és gyulladásos rendellenességekkel kapcsolatos betegségek, különösen ateroszklerózis, autoimmun betegségek, az idegsejtek demielinizációjához vezető betegségek (például sclerosis multiplex), asztma, reumás ízületi gyulladás, fibrózisos betegségek, idiopátiás pulmonális fibrózis, cisztás fibrózis, glomerulonephritis, reumás csigolyagyulladás, csontízületi gyulladás, köszvény, csont- és porcreszorpció, csonttrikulálás, Paget-betegség, myeloma multiplex, uveoretinitis, szepszises sokk, szeptikémia, endotoxinsokk, graft-versus-host reakció, implantátumkilökődés, ARDS (adult respiratory distress syndrome), szilikózis, azbesztózis, pulmonális szarkoidózis, Crohn-betegség, fekélyes vastagbélgyulladás, izomsorvadásos laterális szklerózis, Alzheimer-betegség, Parkinson-betegség, lupus erythematosus disseminatus, hemodinámias sokk, ischaemiás patológiai állapotok (szívinfarktus, miokardiális ischaemia, szívkoszorúérgöcs, angina, szívelégtelenség, szívroham), posztischaemiás reperfüziós sérülések, malária, mikobakteriális fertőzések, agyhártyagyulladás, lepra, vírusos fertőzések (HIV, citomegalovírus, herpeszvírus), AIDS-szel kapcsolatos opportunist fertőzések, tuberku-

lózis, pszoriázis, atópiás és kontakt dermatózis, diabetes, cachexia, rák és sugárzás által közvetített sérülés kezelésére alkalmas gyógyászati termékek előállítására.

A következő példák a találmány szemléltetésére szolgálnak.

1. példa

5-(2-{4-[3-(Trifluor-metil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-tiofén és oxalátja

1a) 5-(2-{4-Hidroxi-4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-piperidin}-etil)-benzo-tiofén

1,47 g (0,006 mol) 4-hidroxi-4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-piperidin, 30 ml metilén-klorid, 2,25 ml (0,0162 mol) trietil-amin, 1,15 g (0,006 mol), a *J. Med. Chem.* 40(7), 1049–72 (1997) irodalmi helyen leírt eljárással előállított benzo-tiofén-5-ecetsav és 2,7 g (0,006 mol) BOP elegyét környezeti hőmérsékleten 3 órán át keverjük. Ezután etil-acetáttal hígítjuk, 1 n sósavval, vízzel, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd ismét vízzel mosunk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A visszamaradó nyersterméket 20 ml vízmentes tetrahydrofuranban oldjuk, és 1,1 ml borán/dimetil-szulfid komplex 15 ml vízmentes tetrahydrofuranal készült oldatának hozzáadása után 5 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Ezután 0 °C-ra hűtjük, és 20 ml metanolt csepegtetünk hozzá. Az elegyet 30 percig visszafolytatás közben forraljuk, majd a metanolt lepároljuk, és a maradékot ammónium-hidroxid és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyében felvesszük. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A nyers reakcióterméket szilikagél oszlopon etil-acetáttal eluálva kromatográfiásan tisztítjuk, így 0,9 g cím szerinti vegyületet kapunk.

1b) 5-(2-{4-[3-(Trifluor-metil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-tiofén és oxalátja

0,08 g (0,0042 mol) p-toluolszulfonsav és 45 ml diklór-benzol elegyét melegítjük, és 25 ml oldószert ledesztillálunk. Egy Markusson-készüléket állítunk össze, és a lehűtött desztillációs maradékhoz nitrogén-atmoszféra alatt az előző lépésben előállított 0,9 g (0,0022 mol) termék 25 ml klór-benzollal készült oldatát adjuk hozzá. Az elegyet 2 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. A két fázist elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a cím szerinti vegyületet (bázis) kapjuk, és telített izopropanolos oxálsavoldattal oxalátsóvá alakítjuk. Olvadáspont (oxalát): 195–197 °C.

2. példa

5-(2-{4-[3-(Trifluor-metil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-furán és oxalátja

2a) Benzo-furán-5-ecetsav

5 g (0,033 mol) 4-hidroxi-fenil-ecetsav és 30 ml dimetil-szulfoxid elegyéhez 5,7 ml 50%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, az elegyet 10 percig szobahőmérsékleten tartjuk, majd 5,16 ml (0,033 mol) bróm-acetaldehid-dimetil-acetál hozzáadása után 4 órán át 110 °C-on melegítjük. Ezt követően 1 n só-

savba öntjük és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az így kapott 7,85 g (0,029 mol) termékhez 50 ml abszolút etanolt és 1,5 mmol p-toluolszulfonsavat adunk. Az elegyet 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az etanolt lepároljuk, és a maradékot a semleges pH eléréséhez szükséges mennyiségű 5%-os nátrium-hidrogén-klorid-oldatban felvesszük. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 6,57 g polifoszorsavat 40 ml benzollal 15 percig forralunk, majd a fenti módon kapott 7,06 g terméket 4 ml benzolban oldva a polifoszorsavhoz hozzáadjuk, és az elegyet 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután a benzolt eltávolítjuk, a maradékot vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A cím szerinti vegyületet hexán és etil-acetát 9:1 térfogatarányú elegyével eluálva gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, így 0,93 g cím szerinti vegyületet kapunk.

2b) 5-(2-{4-[3-(Trifluor-metil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-furán és oxalátja

Az 1a) és 1b) példában leírt eljárást követve, azonban a benzo-tiofén-5-ecetsav helyett a 2a) lépésben előállított terméket használva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Olvadáspont (oxalát): 189–191 °C.

3. példa

6-(2-{4-[3-(Trifluor-metil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-furán és oxalátja

3a) Benzo-furán-6-ecetsav

A 2a) példában leírt eljárást követjük, azonban 4-hidroxi-fenil-ecetsav helyett 3-hidroxi-fenil-ecetsavat használunk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

3b) 6-(2-{4-[3-(Trifluor-metil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-furán és oxalátja

Az 1a) és 1b) példában leírt eljárást követve, azonban a benzo-tiofén-5-ecetsav helyett a 3a) lépésben előállított terméket használva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Olvadáspont (oxalát): 179–181 °C.

4. példa

2,3-Dimetil-5-(2-{4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-furán és oxalátja

4a) 2,3-Dimetil-benzo-furán-5-ecetsav

5 g (0,033 mol) 4-hidroxi-fenil-ecetsav és 100 ml abszolút etanol elegyéhez 1,6 mmol p-toluolszulfonsavat adunk, és az elegyet 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután az etanolt lepároljuk, és a maradékot dietil-éterrel felvesszük, majd semleges pH-ig 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 6 g (0,033 mol) így kapott terméket 150 ml vízmentes acetonban visszafolyatás közben forralunk, és 4,45 g (0,033 mol) krotil-bromid, 9,33 g kálium-karbonát és 480 mg nátrium-jodid hozzáadása után a forralást 12 órán át folytatjuk. Ezután a kálium-karbonátot kiszűrjük, az acetont lepároljuk, és a maradékot dietil-éterben felvesszük, majd vízzel mossuk. Az oldó-

szert lepároljuk, és a terméket oldószer nélkül 30 percig 220 °C-on tartjuk. 500 mg így előállított terméket 20 ml metilén-kloridban oldunk, és az oldathoz 0,548 g jódot és 0,124 mikroliter ón(IV)-klorid-oldatot adunk. Az elegyet 3 órán át keverjük, majd víz és jég elegyébe öntjük, és 0,5 n nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük. A szerves fázist 5%-os vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal, majd vízzel mossuk. 0,37 g így előállított terméket 24 órán át 150 ml metanollal és 0,43 g nátrium-hidroxiddal forralunk. Ezt követően az oldószert lepároljuk, a maradékot 1 n sósavval semlegesítjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az így kapott terméket etil-acetát és hexán 7:3 térfogatarányú elegyével eluálva gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk.

4b) 2,3-Dimetil-5-(2-{4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-furán és oxalátja

Az 1a) és 1b) példában leírt eljárást követve, azonban benzo-tiofén-5-ecetsav helyett a 4a) lépésben előállított terméket használva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Olvadáspont (oxalát): 206–208 °C.

5. példa

2-Metil-5-(2-{4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-furán és oxalátja

5a) 2-Metil-benzo-furán-5-ecetsav

A 4a) példában leírt eljárást követjük, azonban krotil-bromid helyett allil-bromidot használunk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

5b) 2-Metil-5-(2-{4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-furán és oxalátja

Az 1a) és 1b) példában leírt eljárást követve, azonban a benzo-tiofén-5-ecetsav helyett az 5a) lépésben előállított terméket alkalmazva, a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Olvadáspont (oxalát): 161–163 °C.

6. példa

3-Metil-5-(2-{4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-furán és oxalátja

6a) (3-Metil-benzofurán-5-il)-ecetsav

5 g (0,027 mol) etil-(4-hidroxi-fenil-acetát), 120 ml aceton, 7,8 g kálium-karbonát, 400 mg nátrium-jodid és 2,19 ml klór-aceton elegyét 5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután a kálium-karbonátot kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot dietil-éterben felvesszük és vízzel mossuk. 3,64 g kapott termék és 25 ml 2,2-dimetoxi-propán elegyéhez 0,4 mmol p-toluolszulfonsavat adunk. Az elegyet 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezt követően etil-acetáttal hígítjuk, és a képződött oldatot 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. 4,2 g polifoszorsavat 24 ml benzollal 15 percig visszafolyatás közben forralunk, majd 3,66 g fentebb kapott termék 4 ml benzollal készült oldatát adjuk hozzá, és a forralást 1 órán át folytatjuk. A benzolt eltávolítjuk, és a maradékot vízzel, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A terméket hexán és etil-acetát 9:1 térfogatarányú elegyével eluál-

va gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az így kapott termékhez 0,22 g kálium-hidroxid 5,5 ml metanollal készült oldatát adjuk, és az elegyet 2 órán át 80 °C-on melegítjük. Ezt követően az oldószert lepároljuk, a maradékot 1 n sósavban felvesszük és metilén-kloriddal extraháljuk. A két fázist elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

6b) 3-Metil-5-(2-{4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-furán és oxalátja

Az 1a) és 1b) példában leírt eljárást követve, azonban a benzo-tiofén-5-ecetsav helyett a 6a) lépésben előállított terméket használva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Olvadáspont (oxalát): 197–198 °C.

7. példa

6-(2-{4-[3-(Trifluor-metil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-tiofén és oxalátja

Az 1a) és 1b) példában leírt eljárást követve, azonban a benzo-tiofén-5-ecetsav helyett benzo-tiofén-6-ecetsavat használva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Olvadáspont (oxalát): 200–201 °C.

8. példa

2,3-Dimetil-6-(2-{4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-furán és oxalátja

Az 1a) és 1b) példában leírt eljárást követve, azonban a benzo-tiofén-5-ecetsav helyett 2,3-dimetil-benzo-furán-5-ecetsavat használva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Olvadáspont (oxalát): 196–198 °C.

9. példa

2,3-Dimetil-6-(2-{4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-tiofén és oxalátja

Az 1a) és 1b) példában leírt eljárást követve, azonban a benzo-tiofén-5-ecetsav helyett 2,3-dimetil-benzo-tiofén-5-ecetsavat használva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Olvadáspont (oxalát): 194–196 °C.

10. példa

2,3-Dimetil-5-(2-{4-(3-fluorfenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-furán és oxalátja

10a) 2-(2,3-Dimetil-benzo-furán-5-il)-etil-metánszulfonát

3,06 g lítium-alumínium-hidrid 30 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához nitrogén alatt 6,3 g 2,3-dimetil-benzo-furán-5-ecetsav 125 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk. Az elegyet 4 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd 100 ml vízzel hígítjuk. A képződött sót kiszűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó olajat 35 ml metilén-kloridban oldjuk, az oldathoz 3,5 ml trietil-amint, majd 0–5 °C-ra történő hűtés után 1,4 ml mezil-kloridot adunk, és az elegyet környezeti hőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután vízzel mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot ciklohexán és etil-acetát 8:2 térfogatarányú ele-

gyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

10b) 2,3-Dimetil-5-(2-{4-(3-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-furán és oxalátja

5 0,65 g (2,4 mmol) előző lépésben leírt termék 20 ml butanollal készült oldatához 0,52 g (2,4 mmol) 4-(3-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridint és 0,34 g (2,4 mmol) kálium-karbonátot adunk, majd az elegyet 5 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot vízzel mossuk. Ezt metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon ciklohexán és etil-acetát 8:2 térfogatarányú elegyével eluálva tisztítjuk, így a cím szerinti terméket kapjuk. Az oxalátot telített acetonos oxálsavoldattal állítjuk elő.

Olvadáspont (oxalát): 203–205 °C.

11. példa

20 2,3-Dimetil-6-(2-{4-(6-klór-pirid-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-furán és oxalátja

11a) 2-(2,3-Dimetil-benzo-furán-6-il)-etil-metánszulfonát

A 10a) példában leírt eljárást követjük, azonban 2,3-dimetil-benzo-furán-5-ecetsav helyett 2,3-dimetil-benzo-furán-6-ecetsavat használunk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

11b) 2,3-Dimetil-6-(2-{4-(6-klór-pirid-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-furán és oxalátja

30 A 10b) példában leírt eljárást követjük, azonban a 10a) példában kapott termék helyett az előző lépésben előállított terméket, és a 4-(3-fluor-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin helyett 4-(6-klór-pirid-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridint használunk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

35 Olvadáspont (oxalát): 199–200 °C.

12. példa

2,3-Dimetil-6-(2-{4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-furán-N-oxid

40 0,2 g (0,5 mmol) 2,3-dimetil-6-(2-{4-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropirid-1-il}-etil)-benzo-furán 25 ml metilén-kloriddal készült oldatához 0–5 °C-on 0,086 g 3-klór-perbenzoesavat adunk. Az elegyet 2 órán át 0–5 °C-on keverjük, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A két fázist elválasztjuk, a szerves fázist szárítjuk, majd szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot metanol és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

50 Olvadáspont 83–86 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

55 1. (I) általános képletű vegyület, a képletben
R₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy trifluor-metil-csoport;
R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport;

n és n' értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1;

* jelenti a kapcsolódás helyét;

A jelentése $-N=$ vagy $-CH=$ csoport;

X jelentése kén- vagy oxigénatom;

R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

és a vegyület sói és szolvátjai.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben n értéke 0.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R_1 a benzolgyűrű 3-as helyzetében kapcsolódik.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R_2 és R_3 jelentése egyaránt hidrogénatom.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R_1 jelentése trifluor-metil-csoport.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R_4 és R_5 jelentése egyaránt metilcsoport.

7. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

(a) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben A és R_1 jelentése az 1. igénypontban meghatározott, egy (III) általános képletű sav funkció származékával reagáltatunk, a képletben R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , n és X jelentése az 1. igénypontban meghatározott;

(b) a (IV) általános képletű vegyület karbonilcsoportját redukáljuk;

(c) az (V) általános képletű közbenső termék piperidinolt dehidratáljuk;

(d) az így kapott (I) általános képletű vegyületet elkülönítjük, és adott esetben egy sójává vagy szolvátjává vagy N-oxidjává alakítjuk.

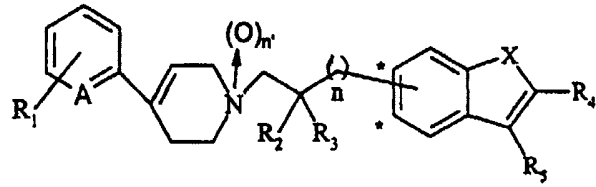
8. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (VI) általános képletű tetrahidropiridint, a képletben A és R_1 jelentése az 1. igénypontban meghatározott, egy (VII) általános képletű vegyülettel kondenzálunk, a képletben R_2 , R_3 , R_4 ,

R_5 és n és X jelentése a fenti, és Q jelentése kilépőcsoport, az így kapott (I) általános képletű vegyületet elkülönítjük, és adott esetben egy sójává, szolvátjává vagy N-oxidjává alakítjuk.

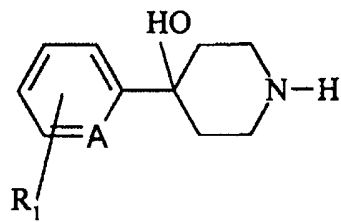
9. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati elfogadható sóját vagy szolvátját tartalmazza.

10. A 9. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy 0,01–50 mg hatóanyagot tartalmaz.

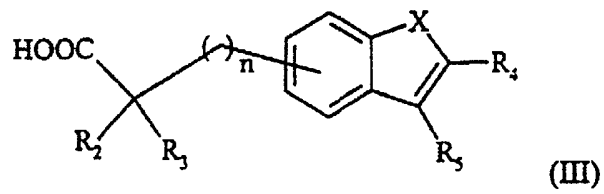
11. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászati elfogadható sójának vagy szolvátjának alkalmazása immun- és gyulladásos rendellenességekkel kapcsolatos betegségek, ateroszklerózis, autoimmun betegségek, az idegsejtek demielinizációjához vezető betegségek, asztma, reumás ízületi gyulladás, fibrózisos betegségek, idiopátiás pulmonális fibrózis, cisztás fibrózis, glomerulonephritis, reumás csigolyagyulladás, csontízületi gyulladás, köszvény, csont- és porcreszorpció, csonttritkulás, Paget-betegség, myeloma multiplex, uveoretinitis, szepszises sokk, szepszémia, endotoxinsokk, graft-versus-host reakció, implantátumkilökődés, ARDS (adult respiratory distress syndrome), szilikózis, azbesztózis, pulmonális szarkoidózis, Crohn-betegség, fekélyes vastagbélgyulladás, izomsorvadásos laterális szklerózis, Alzheimer-betegség, Parkinson-betegség, lupus erythematosus disseminatus, hemodinámias sokk, ischaemiás patológiai állapotok, posztischae-miás reperfüziós sérülések, malária, műkobakteriális fertőzések, agyhártyagyulladás, lepra, vírusos fertőzések, AIDS-szel kapcsolatos opportunist fertőzések, tuberkulózis, pszoriázis, atópiás és kontakt dermatózis, diabétesz, cachexia, rák és sugárzás által közvetített sérülés kezelésére alkalmas gyógyászati termékek előállítására.



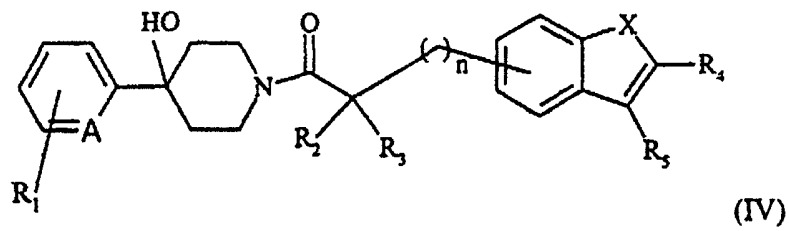
(I)



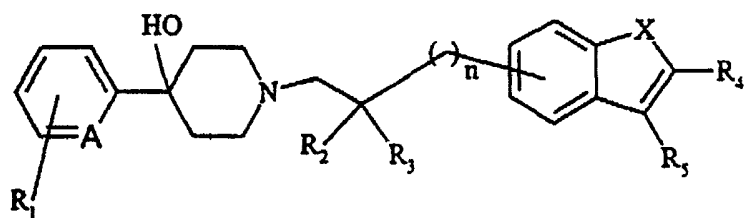
(II)



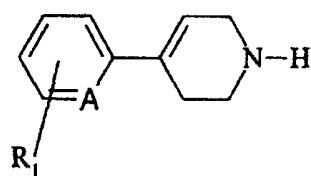
(III)



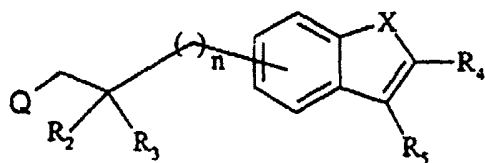
(IV)



(V)



(VI)



(VII)