(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)
196075
B

Nemzetközi osztályjelzet:
(51) NSZO$_4$
C 07 D 495/04
A 61 K 31/38

A bejelentés napja: (22) 86.02.21. (21) (747/86)

A bejelentés elsőbbsége: (33) GB:
(32) 85.02.23.
(31) 8504702

A közzététel napja: (41) (42) 1987.05.28.

Megjelent: (45) 1988. 11. 21.

Országos Találmányi Hivatal Szabadalmi Tár. TULAJDONA

Feltaláló(k): (72)

dr. Rimbault Christian Gérard, Grand-Lancy, CH

Szabadalmas: (73)

ZYMA SA., NYON, CH

(54) **Eljárás tieno-benzo-piránok, és -tiopiránok, valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

(57)KIVONAT

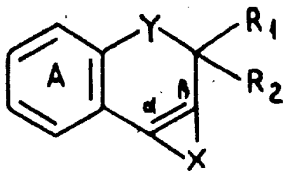
A találmány az (I) általános képletű új vegyületek és az ezeket tartalmazó főleg légúti betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítási eljárására vonatkozik. Az (I) általános képletben az

A gyűrű nem helyettesített vagy egy rövidszénláncú alkil-, hidroxil-, rövidszénláncú alkoxicsoportot vagy halogénatomot tartalmaz,

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport vagy R_1 és R_2 közül az egyik jelentése fenil-, vagy hidroxi-fenil-csoport és a másik jelentése hidrogénatom, vagy R_1 és R_2 jelentése együtt 4–5 szénatomos alkilén-csoport,

Y jelentése oxigénatom, kénatom, szulfinil- vagy szulfonilcsoport,

X jelentése kétértékű -S-C(-B-Z)=CH- csoport, amelynek -S- atomja közvetlenül kötődik a kétgyűrűs rendszer alfa-szénatomjához, B jelentése közvetlen kötés, 1–4 szénatomos alkilén- vagy 2–4 szénatomos alkenilén-csoport és Z jelentése karboxil-, 1–10 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-, halogén-fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-, karbamoil-, rövidszénláncú alkil-karbamoil- vagy amino-karbamoil-csoport, és abban az esetben, ha B jelentése közvetlen kötés, Z jelentése az előbbieken kívül ciano-, 5-tetrazolil- vagy formil-csoport vagy egy hidroxil- vagy egy rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített imino-metil-csoport vagy halogén-(rövidszénláncú)-alkanoil-amino-csoport is lehet, abban az esetben, ha B jelentése metilén-csoport, Z jelentése az alapdefiníciókon kívül hidroxil-, 1–20 szénatomos alkanoil-oxi- vagy aminocsoport is lehet azzal a feltétellel, hogy ha R_1 és R_2 jelentése egyaránt hidrogénatom, Y jelentése oxigénatom vagy kénatom és X jelentése alfa-S-C(-COOH)=CH-béta, akkor az A gyűrű az előbbiek szerint helyettesített.



(I)

A találmány tieno-benzo-piránok, tiopiránok és olyan gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik, melyek ezeket a vegyületeket tartalmazzák. A találmány tárgyához tartozik ezen vegyületek terápiás célokra történő alkalmazása. A szóban forgó vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek.

A találmány az (I) általános képletű vegyületek, továbbá ezen (I) általános képletű vegyületeket, tautomerjeiket, sztereoizomerjeiket vagy optikai izomerjeiket, még továbbá az optikai izomerekből álló elegyeket, illetve mindezeknek gyógyszerészeti szempontból alkalmas sóit tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.

Az (I) általános képletben az

A gyűrű nem helyettesített vagy egy rövidszénláncú alkil-, hidroxil-, rövidszénláncú alkoxicsoportot vagy halogénatomot tartalmaz,

R_1 és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport vagy R_1 és R_2 közül az egyik jelentése fenil-, vagy hidroxi-fenil-csoport és a másik jelentése hidrogénatom, vagy R_1 és R_2 jelentése együtt 4–5 szénatomos alkiléncsoport,

Y jelentése oxigénatom, kénatom, szulfinil- vagy szulfonilcsoport,

X jelentése kétértékű -S-C(-B-Z)=CH- csoport, amelynek -S-atomja közvetlenül kötődik a kétgyűrűs rendszer alfa-szénatomjához, B jelentése közvetlen kötés, 1–4 szénatomos alkilén- vagy 2–4 szénatomos alkiléncsoport és Z jelentése karboxil-, 1–10 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-, halogén-fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-, karbamoil-, rövidszénláncú alkil-karbamoil- vagy amino-karbamoil-csoport,

és abban az esetben, ha B jelentése közvetlen kötés, Z jelentése az előbbieken kívül ciano-, 5-tetrazolil- vagy formil-csoport vagy egy hidroxil- vagy egy rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített imino-metil-csoport vagy halogén-(rövidészénláncú)-alkanoil-amino-csoport is lehet,

és abban az esetben, ha B jelentése metiléncsoport, Z jelentése az alapdefiníciókon kívül hidroxil-, 1–20 szénatomos alkanoil-oxi- vagy aminocsoport is lehet, azzal a feltétellel, hogy ha R_1 és R_2 jelentése egyaránt hidrogénatom, Y jelentése oxigénatom vagy kénatom, és X jelentése alfa-S-C(-COOH)=CH-béta, akkor az A gyűrű az előbbiek szerint helyettesített.

Az (I) általános képletű vegyületekben levő helyettesítők számozása a IUPAC-nomenklatúra szabályainak megfelelően történt, miként azt a csatolt rajz (I') képlete szemlélteti.

Amennyiben Y szulfinilcsoportot jelent, úgy a megfelelő szulfoxidok α- vagy β-formában egyaránt előfordulhatnak. Ugyanez érvényes a molekulában levő bármelyik más szulfoxid-típusú helyettesítőre, így például a rövidszénláncú alkil-szulfinil-csoportokra is.

A „rövidszénláncú" jelzővel ellátott csoportok legfeljebb 4 szénatomot tartalmaznak.

A helyettesített csoportok meghatározott helyettesítőt tartalmazhatnak és ezek bármelyik alkalmas helyzetben előfordulhatnak.

Az A-val jelölt gyűrű helyettesítetlen, vagy pedig egy helyettesítőt hordoz.

Az A-gyűrű helyettesítői a rövidszénláncú alkilcsoportok, a hidroxilcsoport, a rövidszénláncú alkoxicsoportok, illetőleg a halogénatomok.

A rövidszénláncú alkilcsoport például n-propil-csoport, izopropilcsoport, n-butilcsoport, izobutil-csoport, szek-butil-csoport vagy terc-butil-csoport, de az etilcsoport előnyös, és rövidszénláncú alkilcsoportként különösen előnyös a metilcsoport.

A rövidszénláncú alkiléncsoport, amelyet R_1 és R_2 együtt képvisel, 4 vagy 5 láncbeli szénatomot tartalmazó rövidszénláncú alkiléncsoport lehet, különösen előnyös az 1,5-pentiléncsoport.

Az X jelentésében szereplő rövidszénláncú alkiléncsoportok például a különféle propiléncsoportok, mint pl. az 1,3-, az 1,2- és az 1,1-propiléncsoport, továbbá a butiléncsoport. Előnyösek az 1–4 szénatomot tartalmazó rövidszénláncú alkiléncsoportok, különösen az etiléncsoport és legelőnyösebb csoportként a metiléncsoportot nevezzük meg.

Az X jelentésében szereplő alkeniléncsoport 2–4 szénatomot tartalmazó csoport lehet. Ilyen rövidszénláncú alkeniléncsoportok például az 1-propenilén- vagy 2-propeniléncsoportok, mint pl. az 1,3-prop-1-enilén-csoport vagy az 1,2-prop-1-enilén-csoport, továbbá az 1-buteniléncsoport, a 2-buteniléncsoport, a 3-buteniléncsoport. Előnyösek a 2–4 szénatomos alkeniléncsoportok, különösen az eteniléncsoportok, mint pl. az 1,2-eteniléncsoport.

A Z jelentésében szereplő alkoxi-karbonil-csoport alkoxi-része előnyösen 1–8 szénatomot tartalmaz, mint amilyen pl. az oktiloxi-karbonil-csoport. Különösen előnyösek a rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoportok, mint pl. a metoxi-karbonil- vagy az etoxi-karbonil-csoport.

A Z jelentésében szereplő imino-metil-csoport (-CH=NH), hidroxilcsoporttal vagy egy rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített.

A halogénatom általában például brómatom vagy jódatom, előnyösen fluoratom és különösen klóratom.

A Z jelenlétében szereplő alkanoil-oxi-csoport, így az 1–20 szénatomot tartalmazó alkanoil-oxi-csoport például palmitoil-oxi-csoport lehet, de előnyösek a rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoportok, mint például az acetoxi-csoport, a propionil-oxi-csoport vagy a pivaloil-oxi-csoport és a formil-oxi-csoport is előnyös.

A rövidszénláncú alkil-karbamoil-acsoport például metil-karbamoil- vagy etil-karbamoil-csoport lehet.

A rövidszénláncú alkanoilcsoport például acetil-, propionil- vagy pivaloilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek sói közül különösen a gyógyszerészeti szempontból elfogadható, nem toxikus sókat, közelebbről a szabad karboxilcsoporttal rendelkező (I) általános képletű vegyületek említett sóit emeljük ki. Az ilyen sók főleg fémsók vagy ammóniumsók, közelebbről alkálifémsók, alkáliföldfém-sók vagy ammóniumsók, mint például nátriumsók, káliumsók, magnéziumsók vagy kalciumsók, illetve ammóniumsók lehetnek, az utóbbiakat ammóniával vagy valamilyen alkalmas szerves aminnal képezzük. A sók kialakításához főleg az alifás, cikloalifás, cikloalifás-alifás vagy aralifás, primer, szekunder vagy tercier monoaminok, diaminok vagy poliaminok, valamint a heterociklusos bázisok jönnek tekintetbe. Ilyen sóképzéshez alkalmas aminok a rövidszénláncú alkil-aminok, mint például a dietil-amin vagy a trietil-amin, a hidroxi-(rövidszénláncú)-alkil-aminok, mint

például a 2-hidroxi-etil-amin, a bisz(2-hidroxi-etil)-amin vagy a trisz(2-hidroxi-etil)-amin, továbbá bizonyos karbonsavak bázisos alifás észterei, mint például a 4-amino-benzoesav-2-dietilamino-etil-észter, valamint a rövidszénláncú alkilén-aminok, mint például az 1-etil-piperidin. Sóképzésre alkalmas aminok még a cikloalkil-aminok, így például a diciklohexil-amin, a benzil-aminok, mint például az N,N'-dibenzil-etilén-diamin, vagy a piridin-típusú bázisok, mint például a piridin, a kollidin vagy a kinolin.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, melyekben valamilyen bázisos csoport van, savakkal addíciós sókat alkotnak. A savak lehetnek például szervetlen savak, mint például hidrogén-klorid, kénsav vagy foszforsav, de használhatunk alkalmas szerves karbonsavakat vagy szulfonsavakat is, így például ecetsavat, trifluor-ecetsavat, borostyánkősavat, fumársavat, borkősavat, metánszulfonsavat vagy p-toluolszulfonsavat, illetőleg aminosavakat, példának okáért arginint vagy lizint. Azok az (I) általános képletű vegyületek, melyekben egyidejűleg egy savas csoport (például szabad karboxilcsoport) és egy bázisos csoport (például aminocsoport) van, belső só formájában, vagyis ikerionos formában is létezhetnek.

A fenti sók közül a farmakológiai szempontból elfogadható sók előnyösek, izolálási és tisztítási célokra azonban a terápiás célokra egyébként alkalmatlan sókat, mint például a pikrátokat is fel lehet használni.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Így például kifejezetten stimulálják a hörgőkben a mukociliáris transzportot (vagyis a nyáknak a csillóhámmal történő továbbítását), továbbá megváltoztatják a hörgő- és légcsőmirigyek által produkált nyák szekrécióját, illetve viszkoelaszticitását (azaz viszkozitását és nyúlósságát). A szóban forgó vegyületek az említett tulajdonságaik alapján alkalmasak emlősöknél – az embert is beleértve – bizonyos légúti betegségek, mint pl. a krónikus bronchitis (idült hörghurut) kezelésére.

A mukociliáris transzport stimulálását igazolni lehet az úgynevezett „béka-nyelőcső" farmakológiai teszttel. Ennek során a béka nyelőcsövét kibélelő csillóhám által továbbított részecskék továbbítási sebességét mérjük a Puchelle és szerzőtársai által leírt módszerrel [Bull. Physio. path. resp. 12, 771–779 (1976)].

A béka nyelőcsöve a vizsgálni kívánt vegyület oldatának hozzáadása esetén gyorsabban továbbítja a részecskéket és a transzport sebességének növekedését mérjük. Ezt a hatást már 10^{-3}–10^{-4} vagy még ennél is kevesebb koncentrációban alkalmazott (I) általános képletű vegyület kiváltja.

A szóban forgó vegyületeknek a hörgők simaizmaira kifejtett relaxáló hatását tengerimalacokon, hisztamin-aeroszollal kiváltott hörgőcsörcsök elleni védőhatással lehet kimutatni. Amennyiben a tengerimalacoknak a vizsgálni kívánt (I) általános képletű vegyületből intraperitoneálisan 100 mg/kg, vagy ennél alacsonyabb dózist beadtunk, úgy az állatok 5 percnél hosszabb ideig képesek a hisztamin-aeroszolnak ellenállni, a kezeletlen kontrollok ellenállási ideje nem több, mint 1 perc és 30 másodperc.

A nyákminták viszkoelaszticitásának az (I) általános képletű vegyületek hatására bekövetkező változását C. Marriott szerint [Advances in experimental Medicine and Biology 144, 75–84 (1981)] egy mikroreométerrel mérjük.

A nyákot friss tengerimalac-gyomor-kaparékból nyerjük és azt a vizsgálat céljaira való felhasználás előtt biokémiai úton tisztítjuk. A vizsgálni kívánt vegyületeket valamilyen speciális oldószerben, így desztillált vízben, foszfátpufferben, metanol és víz elegyében vagy DMSO-ban (dimetil-szulfoxidban) oldjuk. A nyák 50 mg-nyi alikvot részét elegyítjük 5–10 µl kísérleti oldattal. Ezután a mintákat összekeverjük, centrifugáljuk és 30 percig inkubáljuk, hogy a kölcsönhatás (interakció) bekövetkezzen. Ezt követően az egyes mintákat betöltjük egy oszcilláló mágneses mikroreométer gömbalakú kamrácskájába, amiben egy 200 µm átmérőjű és vasból készült gömböcske van a mintában centrálisan elhelyezve, majd a mintát ebben az állapotában 5 percig nyugalomban tartjuk. A reológiai viselkedést 25 °C hőmérsékleten 0,1 Hztől 20 Hz-ig terjedő frekvenciatartományban mérjük és értékeljük. A nyák elaszticitási modulusza (jele: G') megváltozik, előnyösen csökken, de a növekedése is bekövetkezhet az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása következtében.

Az (I) általános képletű vegyületek nyákelválasztásra kifejtett (mukoregulátor) hatását ki lehet értékelni az úgynevezett „Ussing Chamber method" alkalmazásával, ez a Respirat. Environ. Exercise Physiol. 49, 1027–1031 (1980) irodalmi helyen van leírva.

Az említett módszer szerint tengerimalacokból kipreparált légcsődarabokat fiziológiai konyhasóoldatban életben tartunk. A tracheális mirigyek kivezető nyílásait fénymikroszkóp segítségével megfigyeljük. A nyákkiválasztást vagy elektromos ingerléssel, vagy az inkubációs közegbe történő pilokarpin-adagolással megindítjuk. Ezután a kitüremkedő nyákdombocskák számát és azok felületét videorekorder – vagyis szalagos képmagnetofon – segítségével rögzítjük. Amennyiben a vizsgálni kívánt (I) általános képletű vegyületeket mindössze 10^{-4} mól, vagy ennél is alacsonyabb koncentrációban az inkubációs közeghez adjuk, úgy ez meg fogja változtatni mind a nyákdombocskák számát, mind azok felületét, ami a nyák szekréciójának megváltozására utal.

Az (I) általános képletű vegyületek még olyan tulajdonságokkal is rendelkeznek, hogy májnekrózis vagy immunomoduláció megelőzésére is képesek.

A szóban forgó vegyületek májnekrózis-ellenes tulajdonságait patkányokon végzett galaktózamin-hepatitisz-teszttel és egéren végzett szén-tetraklorid-hepatitisz-teszttel lehet igazolni. A patkányokon galaktózaminnal kiváltott hepatitisz a vírusok által okozott emberi hepatitiszre jellemző morfológiai és biokémiai elváltozások pontos és jól reprodukálható modellje, amely mint ilyen, jól ismert [K. Decker és szerzőtársai: Adv. enzyme regul. 11, 205 (1973)].

A patkányokat az (I) általános képletű vegyületek 10–200 mg/kg-nyi intraperitoneálisan vagy orálisan beadott dózisai megvédik mind a galaktózamin, mind a szén-tetraklorid által okozott májnekrózistól. A májra gyakorolt hatást meg lehet becsülni a plazma-transzaminázok mennyiségéből és a petobarbitállal kiváltott alvás idejének mérése révén, ez ugyanis a májfunkcióra utaló adat.

A szóban forgó vegyületek immunomodulációs tulajdonságait egy olyan tesztsorozattal lehet igazolni, melyek használata az immunológiában már hagyo-

mányosnak számít. Ezek az alábbiak:

a) Humorális immunitási teszt: antitestek termelése egerekben, bovin albuminnal szemben. A 10–100 mg/kg dózisban beadott (I) általános képletű vegyületek – 15 perccel az antigén (bovin albumin) alkalmazása után – stimulálják az említett antigén elleni antitest képződését. Ezt 15–28 nappal később passzív hemagglutinációs módszerrel lehet mérni.

b) Celluláris immunitási teszt: késleltetett hiperszenzitivitási reakció egerekben birkák vörösvérsejtjaivel szemben. A kísérleti állatoknak a vizsgálni kívánt (I) általános képletű vegyületből 10–100 mg/kg dózist adunk be szubkután, az antigénnel egyidejűleg, aminek hatására az antigén 21 nappal később történő szubkután beadására beindult hiperszenzitivitási reakció időben eltolódik.

c) Egerek makrofágjaival vébzett citotoxicitási teszt tumorsejtek ellen. Egerektől gyűjtött makrofágokat az (I) általános képletű vegyületekkel kezelünk 10–100 mg/kg dózisban és az ilyen sejtek fokozott citotoxicitást mutatnak a célsejtekkel (tumorsejtek) szemben.

A fenti tesztek alapján ki lehet mondani, hogy az immunológiai védelem három fő jellemzője (humorális immunitás, celluláris immunitás és makrofágok) az (I) általános képletű vegyületek hatására megváltozik és ezek a változások valamennyien a mondott vegyületek immunomodulációs tulajdonságait bizonyítják.

Ezek a változatos tulajdonságok különösen alkalmassá teszik az (I) általános képletű vegyületeket arra, hogy velük emlősök olyan heveny vagy idült betegségeit kezeljük, amelyeket vírusok, toxinok vagy alkohol okoznak. Az említett betegségek folyamán tulajdonképpen a májnekrózis állapota miatt a májfunkciók rosszabbodása következik be és az új hatóanyagok ezeket a rosszirányú változásokat mérsékelhetik.

Az immunológiai védekezést a szóban forgó vegyületek fokozzák és ez a tulajdonság nagyon alkalmassá teszi őket emlősök kezelésére, akár akut, akár krónikus lefolyású vírusos hepatitisz esetén, illetve mindenféle más eset kezelésére, ahol az immunológiai védelmi reakciókban változás következik be, mint például ismételt baktériumos vagy vírusos fertőzéseknél vagy karcinogén betegségeknél. Az utóbbi esetben a vegyületek hatása specifikusan bizonyított a makrofágok tumorsejtekre kifejtett citotoxikus hatásának aktiválásával.

Az (I) általános képletű vegyületek még a hajszálerek megnövekedett permeabilitásának csökkentésére is alkalmasak és ezért emlősöknél igen hatásos ödémaellenes szerek. Ezeket a vegyületeket ennélfogva például vénás betegségek kezelésére lehet használni.

Kiterjedt ödémákkal járó fokozott mikrovaszkuláris permeabilitást patkányokon galaktózamin és dextrán alkalmazásával lehet előidézni.

Az (I) általános képletű vegyületek 10–500 mg/kg dózisban parenterálisan vagy orálisan alkalmazva az ödémák csökkentésére képesek. Ezt úgy mérjük, hogy a kísérleti állatok szervezetében előbb intravénás injekcióval I^{125}-el jelölt albumint juttatunk be, majd az I^{125}-el jelzett albumin akkumulációjának csökkentését az állat mancsában meghatározzuk. Ez a mérési módszer a hajszálerek permeabilitásának becslésszerű meghatározására alkalmas és azt O.P. Gulati és szerzőtársai ismertetik az Archives Int. de Pharmacodynamie et de Thérapie 263, 272–287 (1983) irodalmi helyen.

A találmány főleg az olyan (I) általános képletű vegyületeket, vagy ezek tautomerjeit, sztereoizomerjeit vagy optikai izomerjeit, illetőleg ezen optikai izomerek elegyét, vagy mindezeknek farmakológiai szempontból elfogadható sóit tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik, ahol az

A gyűrű nem helyettesített vagy egy rövidszénláncú alkil-, hidroxil-, rövidszénláncú alkoxicsoportot vagy halogénatomot tartalmaz,

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport vagy R_1 és R_2 közül az egyik jelentése fenil- vagy hidroxil-fenil-csoport és a másik jelentése hidrogénatom, vagy R_1 és R_2 jelentése együtt 4–5 szénatomos alkilén-csoport,

Y jelentése oxigénatom, kénatom, szulfinil- vagy szulfonilcsoport,

X jelentése kétértékű -S-C(-B-Z)=CH- csoport, amelynek -S- atomja közvetlenül kötődik a kétgyűrűs rendszer alfa-szénatomjához, B jelentése közvetlen kötés, 1–4 szénatomos alkilén- vagy 2–4 szénatomos alkenilén-csoport és Z jelentése karboxil-, 1–10 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-, halogén-fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-, karbamoil-, rövidszénláncú alkil-karbamoil- vagy amino-karbamoil-csoport, és abban az esetben, ha B jelentése közvetlen kötés, Z jelentése az előbbieken kívül ciano-, 5-tetrazolil-, vagy formil-csoport vagy egy hidroxil- vagy egy rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített imino-metil-csoport vagy halogén-(rövidszénláncú)-alkanoil-amino-csoport is lehet, és abban az esetben, ha B jelentése metilén-csoport, Z jelentése az alapdefiníciókon kívül hidroxil-, 1–20 szénatomos alkanoil-oxi- vagy aminocsoport is lehet, azzal a feltétellel, hogy ha R_1 és R_2 jelentése egyaránt hidrogénatom, Y jelentése oxigénatom vagy kénatom és X jelentése alfa-S-C(-COOH)=CH-béta, akkor az A gyűrű az előbbiek szerint helyettesített.

A találmány leginkább az olyan (I) általános képletű vegyületeket, vagy ezek tautomerjeit, sztereoizomerjeit, vagy optikai izomerjeit, illetőleg ezen optikai izomerek elegyét, vagy mindezeknek farmakológiai szempontból elfogadható sóit tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik, ahol az A-gyűrű helyettesítetlen, vagy rövidszénláncú alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, rövidszénláncú alkoxicsoporttal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesítve van, R_1 és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy rövidszénláncú alkilcsoport, vagy egyikük fenilcsoport, mely utóbbi helyettesítetlen, vagy pedig R_1 és R_2 együtt egy rövidszénláncú alkilén-csoportot képvisel, Y oxigénatomot, kénatomot, szulfinilcsoportot vagy szulfonilcsoportot jelent, X egy -S-C(-B-Z)=CH- általános képletű két vegyértékű csoport, melynek kénatomja közvetlenül kapcsolódik a biciklusos gyűrűrendszer α-helyzetéhez és ebben B jelentése közvetlen kötés, 1–4 szénatomos alkilén-csoport vagy 2–4 szénatomos alkenilén-csoport, míg Z jelentése karboxilcsoport, 1–10 szénatomot tartalmazó alkoxi-karbonil-csoport, karbamoil-csoport, rövidszénláncú alkil-karbamoil-csoport, amino-karbamoil-csoport, cianocsoport, 5-tetra-

zolilcsoport, formilcsoport, adott esetben egy hidroxilcsoporttal vagy rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített imino-metil-csoport, hidroxilcsoport, 1–20 szénatomot tartalmazó alkanoil-oxi-csoport, aminocsoport vagy halogén-(rövidszénláncú)-alkanoil-amino-csoport.

A találmány egészen kiemelkedő módon az olyan (I) általános képletű vegyületeket, vagy ezek tautomerjeit, sztereoizomerjeit vagy optikai izomerjeit, illetőleg ezen optikai izomerek elegyét, vagy mindezeknek farmakológiai szempontból elfogadható sóit tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik, ahol az A-gyűrű helyettesítetlen, vagy rövidszénláncú alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, rövidszénláncú alkoxicsoporttal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesítve van, R_1 és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, vagy egyikük fenilcsoport vagy hidroxi-fenil-csoport, vagy pedig R_1 és R_2 együtt rövidszénláncú alkiléncsoportot képvisel, Y oxigénatomot vagy kénatomot jelent, X egy -S-C(-B-Z)=CH- általános képletű két vegyértékű csoport, melynek kénatomja közvetlenül kapcsolódik a biciklusos gyűrűrendszer α-helyzetéhez és ebben B jelentése közvetlen kötés, 1–4 szénatmos alkiléncsoport vagy 2–4 szénatomos alkeniléncsoport, míg Z jelentése karboxilcsoport, 1–8 szénatomot tartalmazó alkoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, rövidszénláncú alkil-karbamoil-csoport, amino-karbamoil-csoport, cianocsoport, 5-tetrazolilcsoport, formilcsoport, hidroxilcsoporttal vagy rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített imino-metilén-csoport, hidroxilcsoport, 1–16 szénatomot tartalmazó alkanoil-oxi-csoport, aminocsoport vagy halogén-(rövidszénláncú)-alkanoil-amino-csoport.

A találmány továbbá ezen (I) általános képletű vegyületeknek gyógyszerkészítmények előállításánál történő felhasználására, illetőleg farmakológiai szempontból aktív anyagként való alkalmazására vonatkozik.

A találmány tárgyához tartozik továbbá az (I) általános képletű új vegyületek tautomerjeik, sztereoizomerjeik vagy optikai izomerjeik, valamint ezen optikai izomerek elegyeinek, valamint mindezek sóinak előállítása, ahol az A gyűrű nem helyettesített vagy egy rövidszénláncú alkil-, hidroxil-, rövidszénláncú alkoxicsoportot vagy halogénatomot tartalmaz, R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport vagy R_1 és R_2 közül az egyik jelentése fenil- vagy hidroxi-fenil-csoport és a másik jelentése hidrogénatom, vagy R_1 és R_2 jelentése együtt 4–5 szénatomos alkiléncsoport, Y jelentése oxigénatom, kénatom, szulfinil- vagy szulfonilcsoport, X jelentése kétértékű -S-C(-B-Z)=CH- csoport, amelynek -S- atomja közvetlenül kötődik a kétgyűrűs rendszer alfa-szénatomjához, B jelentése közvetlen kötés, 1–4 szénatomos alkilén- vagy 2–4 szénatomos alkeniléncsoport és Z jelentése karboxil-, 1–10 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-, halogén-fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-, karbamoil-, rövidszénláncú alkil-karbamoil- vagy amino-karbamoil-csoport, és abban az esetben, ha B jelentése közvetlen kötés, Z jelentése az előbbieken kívül ciano-, 5-tetrazolil-, vagy formil-csoport vagy egy hidroxil- vagy egy rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített imino-metil-csoport vagy halogén-(rövidszénláncú)-alkanoil-amino-csoport is lehet, és abban az esetben, ha B jelentése metiléncsoport, Z jelentése az alapdefiníciókon kívül hidroxil-, 1–20 szénatomos alkanoil-oxi- vagy aminocsoport is lehet, azzal a feltétellel, hogy ha R_1 és R_2 jelentése egyaránt hidrogénatom, Y jelentése oxigénatom vagy kénatom és X jelentése alfa-S-C(-COOH)=CH-béta, akkor A gyűrű az előbbiek szerint helyettesített.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, vagy ezek tautomerjei, sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, vagy ezen optikai izomerek elegyei, illetve mindezeknek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sói, ahol az A-gyűrű helyettesítetlen, vagy 1 rövidszénláncú alkoxicsoporttal, vagy halogénatommal helyettesítve van, R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy rövidszénláncú alkilcsoport, vagy egyikük fenilcsoport, vagy pedig R_1 és R_2 együtt egy rövidszénláncú alkiléncsoportot képvisel, Y oxigénatomot, kénatomot, szulfinilcsoportot vagy szulfonilcsoportot jelent, X egy -S-C(B-Z)=CH- általános képletű kétvegyértékű csoport, melynek kénatomja közvetlenül kapcsolódik a biciklusos gyűrűrendszer α-helyzetéhez és ebben B közvetlen kötést, rövidszénláncú alkiléncsoportot vagy rövidszénláncú alkeniléncsoportot jelent, míg Z karboxilcsoport, alkoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, rövidszénláncú alkilcsoporttal vagy aminocsoporttal helyettesített karbamoilcsoport, cianocsoport, 5-tetrazolilcsoport, formilcsoport, adott esetben hidroxilcsoporttal vagy rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített imino-metil-csoport, hidroxilcsoport, alkanoil-oxi-csoport, aminocsoport, halogén-(rövidszénláncú)-alkanoil-amino-csoport, azzal a megszorítással, hogy az A-gyűrű a fentiekben megadott módon helyettesítve van, ha R_1 és R_2 egyaránt hidrogénatomot jelent, Y oxigén- vagy kénatom és X (α)-S-C(-COOH)=CH-(β) képletű csoport.

Igen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, vagy ezek tautomerjei, sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, vagy ezen optikai izomerek elegyei, illetve mindezeknek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sói, ahol az A-gyűrű helyettesítetlen, vagy rövidszénláncú alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, rövidszénláncú alkioxicsoporttal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesítve van, R_1 és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy rövidszénláncú alkilcsoport, vagy egyikük fenilcsoport, mely utóbbi helyettesítetlen vagy pedig R_1 és R_2 együtt egy rövidszénláncú alkiléncsoportot vagy szulfonilcsoportot jelent, X egy -S-C(-B-Z)=CH- általános képletű kétvegyértékű csoport, melynek kénatomja közvetlenül kapcsolódik a biciklusos gyűrűrendszer α-helyzetéhez és ebben B jelentése közvetlen kötés, 1–4 szénatomos alkiléncsoport vagy 2–4 szénatomos alkeniléncsoport, míg Z jelentése karboxilcsoport, 1–10 szénatomot tartalmazó alkoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, rövidszénláncú alkil-karbamoil-csoport, amino-karbamoil-csoport, cianocsoport, 5-tetrazolil-csoport, formilcsoport, adott esetben hidroxilcsoporttal vagy rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített mino-metil-csoport, hidroxilcsoport, 1–20 szénatomot tartalmazó alkanoil-oxi-csoport, aminocso-

port vagy halogén-(rövidszénláncú)-alkanoil-amino-csoport, azzal a megszorítással, hogy az A-gyűrű a fentiekben megadott módon helyettesítve van, ha R_1 és R_2 egyaránt hidrogénatomot jelent, Y oxigénvagy kénatom és X (α)-S-C(-COOH)=CH-(β) képletű csoport.

Elsősorban előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ezek tautomerjei, sztereoizomerjei, optikai izomerjei, vagy ezen optikai izomerek elegyei, illetve mindezeknek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sói, ahol az A-gyűrű helyettesítetlen, vagy rövidszénláncú alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, rövidszénláncú alkoxicsoporttal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesítve van, R_1 és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy rövidszénláncú alkilcsoport, vagy egyikük fenilcsoport vagy hidroxi-fenil-csoport, vagy pedig R_1 és R_2 együtt rövidszénláncú alkiléncsoportot képvisel, Y oxigénatomot vagy kénatomot jelent, X egy -S-C(-B-Z)=CH- általános képletű kétvegyértékű csoport, melynek kénatomja közvetlenül kapcsolódik a biciklusos gyűrűrendszer α-helyzetéhez és ebben B jelentése közvetlen kötés, 1–4 szénatomos alkiléncsoport vagy 2–4 szénatomos alkeniléncsoport, míg Z jelentése karboxilcsoport, 1–8 szénatomot tartalmazó alkoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, amino-karbamoil-csoport, cianocsoport, 5-tetrazolilcsoport, formilcsoport, hidroxilcsoporttal vagy rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített imino-metil-csoport, hidroxilcsoport, 1–16 szénatomot tartalmazó alkanoil-oxi-csoport, aminocsoport vagy halogén-(rövidszénláncú)-alkanoil-amino-csoport, azzal a megszorítással, hogy az A-gyűrű a fentiekben megadott módon helyettesítve van, ha R_1 és R_2 egyaránt hidrogénatomot jelent, Y oxigénatom vagy kénatom és X (α)-S-C(-COOH)=CH-(β) képletű csoport.

Az eddigieknél is előnyösebbek azonban azok az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek tautomerjei, sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, vagy ezen optikai izomerek elegyei, illetve mindezeknek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sói, ahol az A-gyűrű helyettesítetlen, vagy rövidszénláncú alkilcsoporttal, rövidszénláncú alkoxicsoporttal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesítve van, R_1 fenilcsoport, R_2 hidrogénatom, Y oxigénatom vagy kénatom, X jelentése egy -S-C(-B-Z)=CH- általános képletű bivalens csoport, melynek kénatomja közvetlenül a biciklusos gyűrűrendszer α-helyzetéhez kapcsolódik és ebben B jelentése közvetlen kötés, 1–4 szénatomos alkiléncsoport vagy 2–4 szénatomos alkeniléncsoport, míg Z jelentése karboxilcsoport, 1–8 szénatomot tartalmazó alkoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, amino-karbamoil-csoport, cianocsoport, 5-tetrazolilcsoport, formilcsoport, hidroxilcsoporttal vagy rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített imino-metil-csoport, hidroxilcsoport 1–16 szénatomot tartalmazó alkanoil-oxi-csoport vagy aminocsoport.

Rendkívüli módon előnyösek még azok az (I) általános képletű vegyületek, vagy ezek tautomerjei, sztereoizomerjei vagy optikai izomerjei, vagy ezen optikai izomerek elegyei, illetve mindezeknek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sói, ahol az A-gyűrű helyettesítetlen, illetve rövidszénláncú alkilcsoporttal, rövidszénláncú alkoxicsoporttal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesítve van, R_1 fenilcsoport, R_2 hidrogénatom, Y oxigénatom vagy kénatom, X egy -S-C[-Z]=CH- általános képletű bivalens csoport, melynek kénatomja közvetlenül kapcsolódik a biciklusos gyűrűrendszer α-helyzetéhez és ebben Z jelentése karboxilcsoport, 1–8 szénatomot tartalmazó alkoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, cianocsoport, 5-tetrazolilcsoport vagy hidroxi-imino-metil-csoport, továbbá rövidszénláncú alkil-karbamoil-csoport.

A jelen találmány az (I) általános képletű új vegyületek előállítására is vonatkozik, ezek definícióit a fentiekben alcsoportokra bontva is megadtuk.

Az alábbiakban néhány preferenciát adunk meg, ezek mind az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, mind az (I) általános képletű új vegyületekre egyaránt érvényesek.

Előnyösek az (I) általános képletű vegyületek közül mindazok, melyekben R_1 és R_2 egy-egy metilcsoportot, vagy egy hidrogénatomot és egy fenilcsoportot, vagy együtt 1,5-pentiléncsoportot, továbbá egy hidrogénatomot és egy hidroxi-fenil-csoportot, valamint egy-egy hidrogénatomot képvisel, mimellett különös hangsúlyt helyezünk az olyan (I) általános képletű vegyületekre, melyekben R_1 és R_2 közül az egyik hidrogénatom, míg a másik fenilcsoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, melyekben Y helyén oxigénatom vagy kénatom van.

Hangsúlyozottan kiemeljük azokat a vegyületeket, melyekben B közvetlen kötést, metiléncsoportot vagy etiléncsoportot, mint például 1,2-etiléncsoportot, különösen pedig azokat, melyekben B közvetlen kötést jelent.

Különösen nagymértékben fontosak az olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol a -B-Z általános képletű csoport jelentése karboxilcsoport, 1–8 szénatomot tartalmazó alkoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, rövidszénláncú alkil-karbamoil-csoport, cianocsoport, 6-tetrazolilcsoport, formilcsoport, halogén-(rövidszénláncú)-alkanoil-amino-csoport, hidroxi-imino-metil-csoport, 1–16 szénatomot tartalmazó alkanoil-oxi-csoport, aminocsoport, karboxi-metil-csoport vagy 2-karboxi-etenilcsoport, legfontosabbak a -B-Z általános képletű helyettesítőként karboxilcsoportot vagy karbamoilcsoportot tartalmazó vegyületek.

Mindenekelőtt azonban a példákban ismertetésre kerülő (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sói előnyösek.

A találmány az olyan gyógyszerkészítmények előállítására is vonatkozik, melyek valamilyen (I) általános képletű új vegyületet – különösen az előbbiekben ismertetett bármelyik előnyösnek mondott vegyületet – tartalmaznak.

Az (I) általános képletű vegyületeket önmagukban véve ismert módszerekkel lehet előállítani.

Így azokat az (I) általános képletű új vegyületeket, ahol B közvetlen kötést jelent és Z pl. karboxilcsoportot vagy formilcsoportot, például úgy állíthatjuk elő [a) eljárás], hogy valamely (II) általános képletű vegyületet, ahol X_1 kilépő csoport, míg X_2 szabad vagy funkcionálisan módosított formilcsoport, egy (III) általános képletű vegyülettel, ahol Z jelentése a fentiekben megadott, vagy ennek alkálifém-merkaptid-sójával reagáltatunk.

Azokat az (I) általános képletű új vegyületeket,

ahol B alkiléncsoportot vagy alkeniléncsoportot jelent és Z jelentése az (I) általános képletnél megadott, illetve ahol B jelentése közvetlen kötés és Z pl. karboxilcsoportot vagy formilcsoportot képvisel, például úgy állíthatjuk elő [b) eljárás], hogy a fentiekben már meghatározott (II) általános képletű vegyületeket egy (IIIa) általános képletű vegyülettel vagy alkálifém-merkaptid-sójával reagáltatjuk. A (IIIa) általános képletben B és Z jelentése az (I) általános képletnél megadott és L egy olyan csoportot jelent, amely a -CH- csoportot (amihez kapcsolódik) aktiválja a (II) általános képletű vegyületnek szabad vagy módosított formilcsoportot jelentő X_2 helyettesítőjével végbemenő reakció számára és ezen túlmenően (adott esetben egy vagy több utólagos reakciót követően) lehasad a reakció folyamán.

Az így kapott (I) általános képletű vegyületeket ezután át lehet alakítani másféle (I) általános képletű vegyületekké, és/vagy egy kapott sót szabad vegyületté vagy másmilyen sóvá lehet átalakítani és/vagy egy kapott (I) általános képletű, sóképző tulajdonsággal rendelkező szabad vegyületből sót készíthetünk és/vagy a fenti eljárások bármelyikével kapott sztereoizomer-elegyet, így egy cisz-transz-elegyet szét lehet választani az egyes sztereoizomerekre.

Az a) és a b) eljárás (II) általános képletű kiindulási vegyületeiben levő X_1 kilépő csoport elsősorban egy halogénatom, mint pl. klór- vagy brómatom, de a kilépő csoport például még hidroxilcsoport, rövidszénláncú alkoxicsoport, rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoport, merkaptocsoport, rövidszénláncú alkil-tio-csoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aminocsoport lehet, továbbá alkalmasak az ammónium- vagy piridinium-sók is mint kiindulási vegyületek [ez utóbbiakat lásd: J. Prakt. Chem. 314, 499 (1972)].

Az a) és a b) eljárás (II) általános képletű kiindulási vegyületeiben levő X_2 helyettesítő szabad vagy módosított formilcsoportként különösen magát a formilcsoportot jelenti, de az említett csoport például még adott esetben, pl. rövidszénláncú alkilcsoporttal vagy fenilcsoporttal helyettesített iminocsoport vagy egy iminiumsó, így különösen egy di-(rövidszénláncú)-alkil-iminiumsó is lehet.

Az a) és a b) eljárásban használt (II) általános képletű kiindulási vegyületben X_1 jelenti a kilépő csoportot és X_2 jelenti a szabad vagy módosított formilcsoportot, így olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol az -S-C(-B-Z)=CH- általános képletű kétvegyértékű csoport kénatomja közvetlenül a biciklusos gyűrűrendszer α-helyzetéhez kapcsolódik.

A (III) általános képletű vegyületekben levő metiléncsoportot (-CH_2-) az aldolkondenzációs-típusú reakcióhoz a fentiekben már meghatározott Z csoport aktiválja, míg a (IIIa) általános képletű vegyületek metincsoportjának (-CH-) aktiválását az L csoport végzi. Az L csoport különösen szabad vagy funkcionálisan módosított karboxilcsoport, legelsősorban karboxilcsoport, minthogy ennek a csoportnak a reakció során feltétlenül le kell szakadnia.

A tiofénygyűrű kialakulását mind az a), mind a b) eljárásban vagy valamilyen savval, vagy előnyösen valamilyen bázissal lehet katalizálni. Alkalmas bázisok például az alkálifém-hidrogén-karbonátok, mint pl. a nátrium-hidrogén-karbonát, az alkálifém-hidroxidot, mint pl. a kálium-hidroxid, valamint a szerves bázisok, így a tri-(rövidszénláncú)-alkil-aminok, mint pl. a trietil-amin.

Az a) és a b) eljárásban a (III) vagy a (IIIa) általános képletű vegyületeket valamilyen prekurzor alakjában is használhatjuk, ezekből in situ a kívánt (III) vagy (IIIa) általános képletű vegyületek keletkeznek. Ilyen például a dimerek, mint pl. a merkapto-acetaldehid dimerje, vagyis a 2,5-dihidroxi-1,4-ditián.

Azok a (II) általános képletű kiindulási vegyületek, melyekben X_1 klóratomot, X_2 formilcsoportot jelent, ismertek [lásd pl.: Bollettino 27, 279 (1969), Indian J. Chem. 20B, 243 (1981)], vagy amennyiben újak, úgy azokat az ismert vegyületekkel analóg módon elő lehet állítani. Így például valamely megfelelő (V) általános képletű biciklusos ketovegyületet, mint pl. 4-kromanonokat vagy 4-tiokromanonokat vagy ezekhez hasonlókat példának okáért foszfor-triklorid-oxiddal (foszforoxikloriddal) és dimetil-formamiddal reagáltatunk (Vilsmeier-Haack). Az említett reakció iminiumsó-köztitermén keresztül megy végbe, a köztitermék izolálható és azt is fel lehet használni az a) vagy a b) eljárásban [J. Prakt. Chem. 318, 731 (1976)]. A 139.615. számú európai szabadalmi bejelentésben további (II) általános képletű kiindulási vegyületek ismertetése és a reakcióra vonatkozó részletek találhatók. A 140.830. számú európai szabadalmi bejelentésben olyan (II) általános képletű kiindulási vegyületek előállítása van leírva, melyekben X_1 halogénatomtól eltérő kilépő csoport és X_2 formilcsoport helyett egy módosított formilcsoportot képvisel. Az ilyen vegyületeket előnyösen a megfelelő (II) általános képletű halogén-formil-vegyületekből kiindulva állítjuk elő, ezek ismertetése a fentiekben le van írva. A halogénatomtól eltérő különféle kilépő csoportokat, mint pl. rövidszénláncú alkoxicsoportot, rövidszénláncú alkil-tio-csoportot, helyettesítetlen vagy helyettesített aminocsoportot vagy ammóniocsoportot, előnyösen a halogénhelyettesítő nukleofil kiszorításával visszük be és ezt egy rövidszénláncú alkanollal vagy rövidszénláncú alkil-merkaptánnal, különösen ezek alkálifémsóival, továbbá ammóniával, valamint primer, szekunder vagy tercier aminokkal történő reakcióval valósítjuk meg. Másfelől egy módosított formilcsoportot előnyösen úgy lehet kialakítani, hogy a formilcsoporton jól ismert módszerekkel valamilyen átalakítást végzünk, ilyen például az iminek előállítása.

Az (V) általános képletű kiindulási vegyületek ismertek, vagy azok az ismert vegyületekkel analóg módon előállíthatók. A szóban forgó vegyületek előállításának részletei megtalálhatók például az alábbi irodalmi helyeken:

The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 31, G.P. Ellis (Ed),

„Chromenes, Chromanones and Chromones", New York, 1977, 207–428. és 193–206. oldal.

Így például a 3-feniltio-propionsav vagy a 3-fenil-oxi-propionsav (ezek adott esetben a 3-helyzetben egy vagy két további helyettesítőt hordozhatnak) ciklizálásával (V) általános képletű 4-kromanonokat vagy 4-tiokromanonokat kapunk [lásd: J. Amer. Chem. Soc. 76, 5065 (1954)]. Az etenil-(2-hidroxi-fenil)-ketonokból, melyek adott esetben az etenil-csoport 2-helyzetében egyszeresen vagy kétszeresen helyettesítve lehetnek, gyűrűzárási reakcióval (V) általános képletű 4-kromanonokhoz jutunk. Az (V)

általános képletű vegyületek előállítására alkalmas további referátumok az alábbiak: Synthesis 1980, 725, Synthesis 1978, 886, Angew. Chem. 94, 254 (1982).

A (III) és a (IIIa) általános képletű vegyületek ismertek, vagy amennyiben újak, úgy ez utóbbiak az ismert vegyületekkel analóg módon előállíthatók. A szóban forgó vegyületekbe a merkaptocsoportot előnyösen úgy visszük be, hogy a megfelelő, de halogénnal helyettesített vegyületet merkaptocsoport bevitelére alkalmas reagenssel, így például nátrium-hidrogén-szulfiddal reagáltatjuk. Ezeket a halogénnel helyettesített vegyületeket viszont az esetek jelentős részében megkaphatjuk például a megfelelő, helyettesítetlen vegyületek közvetlen halogénezése útján.

Az (I) általános képletű vegyületeket önmagukba véve ismert módszerek segítségével másféle (I) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk át.

Az (I) általános képletű vegyületek Z hidroxilcsoportját acilezni lehet és így olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, melyekben Z alkanoil-oxi-csoportot jelent. Ezt az acilezést például a megfelelő savanhidriddel vagy savkloriddal, mint pl. ecetsavanhidriddel végezzük.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben Z 5-tetrazolilcsoportot jelent, úgy állíthatók elő, hogy olyan (I) általános képletű vegyuleteket, ahol Z cianocsoportot jelent, hidrogén-aziddal vagy hidrogén-azid leadására alkalmas vegyülettel kondenzálunk. Hidrogén-azid-forrásként például a hidrogén-azid fémsóit vagy ammóniumsóját, így előnyösen egy alkálifém-azidot, mint pl. a nátrium-azidot, illetve az ammónium-azidot lehet alkalmazni. Az említett kondenzációt önmagában véve ismert módon, így például a Barton és szerzőtársai által leírt módszerrel [Comprehensive Organic Chemistry Vol. 4, (1979) 407–409. oldal] valósítjuk meg, előnyösen valamilyen sav, példának okáért hidrogén-klorid, vagy pedig ammónium-klorid jelenlétében.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, melyekben Z jelentése észterezett karboxilcsoport, azaz alkoxi-karbonil-csoport, amidálni lehet ammóniával. Így olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol Z karbamoilcsoport.

Mindazokat az (I) általános képletű vegyületeket, melyekben Z alkoxi-karbonil-csoportot jelent, úgy lehet előnyös módon átalakítani Z helyettesítőként karboxilcsoportot tartalmazó vegyületekké, hogy az előbbieket hidrolizáljuk valamilyen szervetlen savval, mint pl. egy hidrogén-halogeniddel vagy kénsavval, vagy pedig egy vizes alkáliával, előnyösen egy alkálifém-hidroxiddal, mint pl. lítium-hidroxid vagy nátrium-hidroxid vizes oldatával.

Egy karboxilcsoportot észterezni lehet valamilyen alkanollal, mint pl. etanollal, egy erős sav, mint pl. kénsav jelenlétében. Az észterezés egy diazo-(rövidszénláncú)-alkánnal, mint pl. diazo-metánnal is elvégezhető. Így a megfelelő észterekhez jutunk, vagyis olyan (I) általános képletű vegyületekhez, melyekben Z rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoportot képvisel.

Egy karboxilcsoportot tartalmazó vegyületet amidálni lehet olymódon, hogy azt előbb egy reakcióképes intermedierjévé, így például savhalogeniddé, mint pl. savkloriddá, illetve vegyes anhidriddé, így például egy halogén-karbonsav-(rövidszénláncú)-alkil-észterrel, mint pl. klór-hangyasav-etil-észterrel kialakított vegyes anhidriddé alakítjuk át, majd a reakcióképesen módosított karboxilcsoportot ammóniával reagáltatjuk, amit előnyösen egy bázisos katalizátor, mint pl. piridin jelenlétében végzünk. Ilyen módon Z helyettesítőként helyettesítetlen karbamoilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket kapunk.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, melyekben Y szulfinilcsoport, elő lehet állítani például a megfelelő, Y helyén kénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek oxidálásával, amit önmagában véve ismert módon végzünk. A szulfinilcsoportá történő oxidálást például szervetlen persavakkal, mint pl. perjódsavval vagy perkénsavval, illetve szerves persavakkal, így pl. perkarbonsavakkal vagy perszulfonsavakkal, mint pl. perhangyasavval, perecetsavval, trifluor-perecetsavval, m-klór-perbenzoesavval vagy p-toluolperszulfonsavval végezzük, de a mondott célra hidrogén-peroxidból és valamilyen savból álló elegyek is alkalmasak, mint pl. a hidrogén-peroxid és az ecetsav elegye.

Az oxidációs műveletet gyakran valamilyen alkalmas katalizátor jelenlétében folytatjuk le. A katalizátor példának okáért adott esetben alkalmas módon helyettesített karbonsav, pl. ecetsav vagy trifluor-ecetsav lehet, de az átmeneti fémek oxidjait, így a VII. alcsoportba tartozó fémek oxidjait, mint pl. vanádium-, molibdén- vagy folfrám-oxidot is használhatunk katalizátorként.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, melyekben Y szulfonilcsoportot jelent, előállíthatjuk például a megfelelő, y helyén kénatomot vagy szulfinilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek oxidálásával. A műveletet például oxigén és katalizátorként dinitrogén-tetraoxid jelenlétében és előnyösen alacsony hőmérsékleten végezzük. Használhatjuk az előbbiekben leírt és szulfinilcsoport kialakítására alkalmas oxidálószereket is, de ezeket rendszerint feleslegben alkalmazzuk.

Lehetséges az is, hogy a köztitermékekben, mint például az (I) általános képletű vegyületek előállításához szükséges (II) általános képletű vegyületekben a kénatomot jelentő Y helyettesítőt szulfinilcsoporttá vagy szulfonilcsoporttá, a szulfinilcsoportot jelentő Y helyettesítőt szulfonilcsoporttá alakítsuk át, ezt az (I) általános képletű vegyületekkel kapcsolatban már leírt módszerekkel valósítjuk meg. Ennek feltétele, hogy a molekulában jelen levő és a fentiekben ismertetett oxidációs módszerekre érzékeny funkcionális csoportok az alábbiakban felsorolt konvencionális védőcsoportokkal védve legyenek.

A fentiekben leírt reakciókat, amelyek (I) általános képletű vegyületeknek másféle (I) általános képletű vegyületekké történő átalakítására szolgálnak az (I) általános képletnél megadott -B-Z és Y szubsztituensek, illetve csoportok vonatkozásában, a molekulában jelen levő többi megfelelő helyettesítő kialakítására és módosítására is alkalmazni lehet.

Amennyiben az előbbiekben említett bármelyik köztitermékben valamilyen reakcióképes csoport, mint pl. karboxilcsoport, hidroxilcsoport, aminocsoport van, úgy ezeket az eljárás tetszőleges szakaszában, könnyen lehasítható védőcsoportokkal ideiglenesen megvédjük. Egy bizonyos reakció vonatkozásában a védőcsoportok helyes megválasztása többféle

tényezőtől függ, ilyen például a védeni kívánt funkcionális csoport jellege, továbbá annak a molekulának szerkezete és stabilitása, amelyben a szóban forgó funkcionális csoport jellege, továbbá annak a molekulának szerkezete és stabilitása, amelyben a szóban forgó funkcionális csoport helyettesítőként jelen van. A védőcsoport megválasztását a reakciókörülmények is befolyásolják. A fenti feltételeknek megfelelő védőcsoportok, továbbá ezek bevitele, illetve eltávolítása a szakmában jól ismert dolog, ami például J.F. W. McOmie, „Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York (1973) c. könyvében részletesen le van írva. Így például a karboxilcsoportot észterezéssel lehet megvédeni, ez az észterezett forma példának okáért egy helyettesítetlen vagy egy helyettesített rövidszénláncú alkil-észter, mint pl. metil-észter vagy benzil-észter lehet, minthogy ezeket az észtercsoportokat enyhe reakciókörülmények között – különösen alkalikus közegben – könnyen eltávolíthatjuk. Az ugyancsak enyhe reakciókörülmények között könnyen eltávolítható azon védőcsoportokra, melyekkel egy amino- vagy egy hidroxilcsoportot lehet megvédeni, példaképpen az acilcsoportokat, így az adott esetben halogénatommal helyettesített rövidszénláncú alkanoilcsoportokat, mint pl. a formil- vagy a triklór-acetil-csoportot, továbbá a szerves szililcsoportokat, így a tri-(rövidszénláncú)-alkil-szilil-csoportokat, mint pl. a trimetil-szilil-csoportot nevezzük meg.

A reakciókörülményektől függően az (I) általános képletű vegyületeket szabad formában vagy sóik formájában kapjuk meg. A kapott bázisokat át lehet alakítani a megfelelő savaddíciós sóvá, amit előnyösen egy gyógyászati szempontból alkalmas savval vagy anioncserélő-készítménnyel végzünk, vagy pedig bármelyik kapott sót a megfelelő szabad bázissá alakíthatjuk át, például egy erősebb bázis, így egy fém-hidroxid vagy ammónium-hidroxid, továbbá valamilyen bázisos só, mint például egy alkálifém-hidroxid vagy -karbonát, vagy egy kationcserélő-készítmény alkalmazásával. Másfelől az olyan (I) általános képletű vegyületeket, melyek savas csoportokat, mint például karboxilcsoportot vagy fenolos hidroxilcsoportot tartalmaznak, önmagában véve ismert módon, így pl. valamilyen bázissal, mint pl. egy alkálifém-hidroxiddal vagy -alkoxiddal, alkálifémsóval vagy alkáliföldfém-sóval, példának okáért nátrium-hidrogén-karbonáttal, továbbá ammóniával vagy valamilyen alkalmas szerves aminnal történő kezelés útján sókká alakíthatjuk át. A szabad vegyületeket viszont az említett sóknak valamilyen savval történő kezelésével kaphatjuk meg. A szabad vegyületek és sóik közötti szoros kapcsolat miatt a jelen leírásban bármelyik vegyület említése esetén a megfelelő sókat is be kell érteni, amennyiben a sók lehetségesek vagy a körülmények megfelelők.

Az (I) általános képletű vegyületekben legalább egy aszimmetrikus szénatom van, amennyiben az R_1 és az R_2 csoport egymástól eltérő jelentésű. Ilyen esetben az említett vegyületek R- vagy S-enantiomerek alakjában, vagy ezekből álló enantiomerelegyek, mint pl. racemátok alakjában is lehetnek. A jelen találmány valamennyi említett formát magába foglalja, sőt azokra a további izomerekre és legalább két izomert tartalmazó izomerelegyekre is vonatkozik, melyekben a molekula egy vagy több további aszimmetria-centrumot tartalmaz. Az utóbbiakra példaképpen a diasztereomerekből vagy az enatiomerekből álló elegyeket nevezzük meg.

Bármelyik így kapott geometriai izomerekből álló elegyet az összetevők fizikai-kémiai tulajdonságaiban fennálló különbségek alapján ismert módon – így például kromatografálással és/vagy frakcionált kristályosítással – szét lehet választani az egyes geometriai izomerekre.

A fentiekben említett reakciókat a szokásos módszerekkel, így valamilyen hígítószer jelenlétében vagy távollétében lehet megvalósítani. A hígítószerek közül azok előnyösek, amelyek a reaktánsokkal szemben inertek és egyúttal a reaktánsok oldódnak bennük. A reakciókat véghezvihetjük katalizátorok, kondenzálószerek és egyéb szerek jelenlétében, illetve ilyenek távollétében és/vagy valamilyen inert atmoszférában, alkalmazhatunk hűtést, dolgozhatunk szobahőmérsékleten vagy felemelt hőmérsékleten, így például –20 °C és +200 °C hőmérséklet-tartományban, előnyösen az alkalmazott oldószer forráspontján, normális vagy felemelt nyomáson. Az előnyös oldószereket, katalizátorokat és reakciókörülményeket a későbbiekben, a kiviteli példákban ismertetjük.

Az új vegyületeket – sóikat is beleértve – hidrát formájában is megkaphatjuk, illetve azok a kristályosításuknál használt oldószert is megköthetik.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények hatóanyagként legalább egyféle (I) általános képletű vegyületet vagy ilyen vegyületből származó és gyógyszerészeti szempontból elfogadható sót tartalmaznak egymagában, vagy a szokásos hatóanyagokkal és segédanyagokkal együtt. A szóban forgó gyógyszerkészítményeket például enterálisan, így orálisan vagy rektálisan, továbbá parenterálisan, így pl. szubkután, intramuszkulárisan vagy intravénásan lehet beadni, de inhalációval is bejuttathatjuk a szervezetbe. Kb. 70 kg testsúlyú emlősök számára a napi dózis – a betegség típusától és súlyosságától, az egyéni állapottól, az életkortól, valamint a beadás módjától függően – előnyösen 10 mg–10 g, különösen 50 mg–3 g között lehet.

Az új gyógyszerkészítmények előnyösen kb. 0,1%–99%, különösen kb. 10%–kb.90% hatóanyagot tartalmaznak. A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket előállíthatjuk például adagolási egységek formájában, ilyenek a tabletták, a drazsék, a kapszulázott készítmények vagy a szupozitóriumok. A gyógyszerkészítmények még aeroszol vagy spray, illetve ampullázott készítmények alakjában is lehetnek.

A jelen találmány szerinti gyógyszerkészítményeket önmagukban véve ismert módszerekkel, így például a szokásos keverési, granuláló, drazsírozó, oldó vagy liofilizáló eljárásokkal állítjuk elő. Így például az orális alkalmazásra szolgáló gyógyszerkészítményeket úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot egy vagy több szilárd hordozóanyaggal kombináljuk, az így kapott keveréket adott esetben granuláljuk, majd a keverékből, illetőleg a granulátumból – kívánt és szükséges esetben megfelelő segédanyagok hozzátétele után – tablettákat vagy drazsémagokat készítünk

Alkalmas hordozóanyagok elsősorban a töltőanyagok. Ilyenek például a cukorféleségek, mint pl. a laktóz, a szacharóz, a mannit és a szorbit, a cellu-

lózkészítmények és/vagy a kalcium-foszfátok, mint pl. a trikalcium-foszfát, vagy a kalcium-hidrogén-foszfát, továbbá a kötőanyagok, mint pl. a keményítőcsirizek, melyeket kukoricakeményítőből, búzakeményítőből, rizskeményítőből vagy burgonyakeményítőből lehet készíteni, a zselatin, a tragant, a metilcellulóz és/vagy a poli(vinil-pirrolidon). Kívánt esetben használhatunk szétesést elősegítő szereket, ilyenek a fent említett keményítőféleségek, továbbá a karboxi-metil-keményítő, a térhálósított poli(vinil-pirrolidon), az agar, az alginsav vagy valamilyen sója, mint pl. a nátrium-alginát. A segédanyagok közül elsősorban a csúsztató- és kenőanyagokat említjük meg, ilyen pl. a kovasav, a talkum, a sztearinsav és sói, így például a magnézium-sztearát vagy a kalcium-sztearát és/vagy a polietilénglikol. A drazsémagokat megfelelő bevonattal láthatjuk el, ezek adott esetben a gyomorsavval szemben ellenállók lehetnek. Ezekhez a bevonatokhoz – egyebek mellett – tömény cukoroldatokat használunk, melyek adott esetben még gumiarábikumot, talkumot, poli(vinil-pirrolidon)-t, polietilénglikolt és/vagy titán-dioxidot is tartalmaznak, de megfelelő szerves oldószerben vagy ilyen oldószerek elegyében oldott lakkot is alkalmazhatunk. A gyomorsavval szemben ellenálló bevonatok készítéséhez az erre alkalmas cellulózszármazékok, így pl. az acetil-cellulóz-ftalát vagy a hidroxi-propil-metil-cellulóz-ftalát oldatát használjuk. A tablettákhoz, illetve a drazsébevonatokhoz színezékeket vagy pigmenteket is lehet adni, pl. a különböző hatóanyagtartalmú készítmények azonosítása vagy megjelölése céljából.

További, orálisan alkalmazható gyógyszerkészítmények a zselatinból készült összedugható kapszulák, valamint a zselatinból és valamilyen lágyítóból, így pl. glicerinből vagy szorbitból készült lágy, zárt kapszulák. Az összerakható, szárazon töltött kapszulák a hatóanyagot granulátum formájában tartalmazhatják, ami pl. valamilyen töltőanyaggal, így laktózzal, vagy valamilyen kötőanyaggal, így keményítőféleségekkel és/vagy csúsztatószerrel, így talkummal vagy magnézium-sztearáttal készült és adott esetben stabilizálószerekkel lehet összekeverve. A lágy kapszulákban a hatóanyag előnyösen valamilyen alkalmas folyadékban, így folyékony zsírokban (olajokban), paraffinolajban vagy folyékony polietilénglikolban van oldva vagy szuszpendálva és az ilyen oldatok vagy szuszpenziók is tartalmazhatnak stabilizálószereket.

Rektálisan alkalmazható gyógyszerkészítményként például a szuppozitóriumok jönnek tekintetbe, ezek a hatóanyag és valamilyen szuppozitórium-alapmassza kombinációjából állnak. Szuppozitórium-alapmassza céljaira alkalmasak pl. bizonyos természetes eredetű vagy szintetikus triglicerídek, egyes paraffin szénhidrogének, polietilénglikolok és magasabb molekulasúlyú alkanolok. Alkalmazhatunk még zselatinból készült végbélkapszulákat is, ezek a hatóanyag és egy alapmassza kombinációját tartalmazzák. Ilyen alapmasszaként például folyékony triglicerídek, polietilénglikolok vagy paraffin szénhidrogének jönnek tekintetbe.

Parenterális felhasználásra elsősorban a vízoldható formában levő hatóanyagok vizes oldata, így pl. a hatóanyag vízoldható sójának vizes oldata alkalmas. Alkalmazhatunk azonban a hatóanyagból készített szuszpenziókat is, ilyenek a megfelelő olajos, injekciós beadásra alkalmas szuszpenziók, melyek előállításához alkalmas lipofil oldószereket vagy vehikulumokat, így növényi olajokat, mint pl. szezámolajat, vagy szintetikus úton készült zsírsav-észtereket, mint pl. etil-oleátot vagy triglicerideket használunk. Itt említjük az injekciós úton beadható vizes szuszpenziókat is, melyek viszkozitásnövelő anyagokat, így pl. nátrium-karboxi-metil-cezzulózt, szorbitot és/vagy dextránt és adott esetben még valamilyen stabilizálószert tartalmaznak.

A találmány szerinti hatóanyagokat inhalációs úton illékony excipiensekkel együtt adhatjuk be, vagy nagyon finom eloszlású port, illetőleg inhalációs célokra alkalmas oldatot készítünk és ezeket nazális spray-vel, atomizátorral vagy inszufflátorral juttatjuk be a légutakba. Lehetséges gyógyszeralakként még a krémeket, a locíókat, a pasztákat és a kenőcsöket említhetjük meg.

A légutak kezelésére szolgáló inhalációs készítmények például aeroszolok vagy spray-k lehetnek, melyeket nazális, bukkális vagy intrapulmonáris úton lehet beadni, illetve a légutakba juttatni. A kiszerelési formára jellemző, hogy a farmakológiailag aktív anyagot finom por formájában, illetve egy oldat vagy szuszpenzió finom cseppjeire képesek eloszlatni. A por alakjában történő szétoszlatásra alkalmas készítmények a hatóanyagon túlmenően általában tartalmaznak még valamilyen propellenst, ami szobahőmérsékletnél alacsonyabb forrásponttal rendelkező cseppfolyósított gáz, továbbá kívánt esetben még hordozóanyagot, mint pl. folyékony vagy szilárd, nem ionos vagy anionos felületaktív szereket és/vagy szilárd hígítószereket is tartalmazhatnak. Az olyan készítmények, melyekben a farmakológiailag aktív komponens oldat formájában van, ugyancsak tartalmaznak még valamilyen alkalmas propellenst, valamint szükséges esetben egy további oldószert és/vagy valamilyen stabilizálószert. A propellens gáz helyett használhatunk nyomás alatt álló levegőt is és ezt kívánt esetben egy megfelelő komprimáló-dekomprimáló szerkezettel hozzuk létre.

Az alábbiakban következő a)–f) jelű példák célja néhány jellegzetes gyógyszeralak előállításának bemutatása. Ezek azonban semmiképp sem jelentik az említett gyógyszerek egyetlen lehetséges megjelenítési formáját.

a) 250 g hatóanyagot 550 g laktózzal és 292 g burgonyakeményítővel összekeverünk, ezt a keveréket 8 g zselatin alkoholos oldatával megnedvesítjük és egy szitán át granuláljuk. Szárítás után hozzákeverünk 60 g talkumot, 10 g magnézium-sztearátot és 20 g kolloid szilícium-dioxidot, majd a keverékből 10.000 tablettát préselünk, melyek súlya tablettánként 119 mg és azok tablettánként 25 mg hatóanyagot tartalmaznak. A tablettákat kívánt esetben osztó rovátkákkal is elláthatjuk, a pontosabb adagolás megkönnyítésére.

b) 100 g hatóanyagból 370 g laktózból és 6 g zselatin alkoholos oldatából granulátumot készítünk. Ezt szárítás után összekeverjük 10 g kolloid szilícium-dioxiddal, 40 g talkummal, 60 g burgonyakeményítővel és 5 g magnézium-sztearáttal. A keverékből ezután 10.000 drazsémagot sajtolunk. Ezeket 533,5 g kristályos szacharózból, 20 g sellakból, 75 g gumiarábikumból, 250 g talkumból, 20 g kolloid szilícium-dioxidból és 1,5 g színezékanyagból készült tömény szirupppal vonjuk be, majd megszárítjuk. A kapott drazsék súlya

egyenként 150 mg és azok drazsénként 10 mg hatóanyagot tartalmaznak.

c) 5,0 g hatóanyagból 5000 ml desztillált vízzel steril oldatot készítünk és ezt 5 ml-es ampullákba töltjük. Így egy-egy ampullába 5 ml oldat jut, amely 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

d) 25 g hatóanyagot és 1975 g finoman eldörzsölt szuppozitórium-alapmasszát (pl. kakaóvajat) alaposan összekeverünk, majd megolvasztunk. Az olvadékot keveréssel homogén állapotban tartjuk és abból 1000 db, egyenként 2 g súlyú szuppozitóriumot öntünk. Ezek egyenként 25 mg hatóanyagot tartalmaznak.

e) 2000 mg hatóanyagot, amely vízben oldható formában, így pl. só formájában van, frissen desztillált vízben oldunk, miközben ekvimoláris mennyiségű 2 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Ezután oldathoz valamilyen stabilizálószerből, mint pl. etilén-diamino-tetraecetsav-dinátriumsóból, valamint egy konzerválószerből, így egy benzalkónium-kloridból 10–10 mg-ot adunk. Az összes komponens feloldódása után az oldatot 100 ml térfogatra kiegészítjük és azt kis üvegekbe betöltjük, végül ezeket légmentesen lezárjuk.

f) 25 g hatóanyagot és 25 g nagyon finomra őrölt laktózt alaposan összekeverünk. Az így kapott porkeveréket szitáljuk, majd 1000 zselatinkapszulába töltjük. Egy-egy kapszulába 50 mg porkeverék kerül.

A következő példák a találmány közelebbi bemutatására szolgálnak anélkül, hogy annak terjedelmét bármilyen módon korlátoznák. A hőmérsékleti adatokat Celsius-fokban adjuk meg. Más megjelölés hiányában valamennyi bepárlási műveletet csökkentett nyomáson, például körülbelül 0,1 és 130 mbar közötti vákuumban végezzük. A kitermelési értékek 30–98% tartományban helyezkednek el.

1. példa

40,57 g 4-klór-3-formil-flav-3-én 150 ml vízmentes piridinnel készített oldatához keverés közben 21,6 g etil-tio-glikolátot adagolunk. Ezt követően a reakcióelegyhez cseppenként 21,2 g trietil-amint adunk, miközben a reakcióhőmérsékletet 10 °C alatt tartjuk. Szobahőmérsékleten végzett 2 órás keverés után a reakcióelegyet 0–5 °C-ra lehűtjük, majd 30 ml 35%-os vizes kálium-hidroxid-oldatot csepegtetünk az elegyhez. 30 perc múlva 1,5 liter vízzel történő hígítással kicsapjuk az etil-észtert és a kapott szuszpenziót 90 percig 3 °C hőmérsékleten keverjük. Ezt követően a csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és hexánból kristályosítjuk. Így sárga színű kristályos anyag formájában tiszta etil-(4H-4-fenil-tieno[3,2-c]-[1]benzopirán)-2-karboxilátot kapunk, melynek olvadáspontja: 107–108 °C.

2. példa

15 g 4-klór-3-formil-6-metil-tioflav-3-én és 7,3 ml etil-tioglikolát 66 ml piridinnel készített oldatát 7 °C hőmérsékleten keverjük és ehhez 10,8 ml trietil-amint adunk. 50 °C hőmérsékleten végzett 2 órás keverés után az oldatot 3 °C-ra lehűtjük és cseppenként 11 ml 50%-os vizes kálium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. 15 perccel később 550 ml vizet adunk az elegyhez és azt jégfürdővel történő hűtés közben még 2 óra hosszat keverjük. A csapadékot ezután metilén-dikloridban oldjuk, ezt a szerves fázist 7 pH-érték eléréséig vízzel mossuk, majd szárítjuk és bepároljuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiás úton tisztítjuk, amit szilikagélen végzünk és eluálószerként n-hexán–metilén-diklorid-elegyet használunk. A legjobb frakciók anyagát etanol–víz-elegyből kristályosítjuk. Ilyen módon tiszta etil-(4H-8-metil-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzotiopirán)-2-karboxilátot kapunk, melynek olvadáspontja 108–110 °C.

3. példa

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, de 31,9 g 4-klór-6-fluor-3-formil-krom-3-énből (olvadáspontja: 86 °C) indulunk ki. Tiszta etil-(4H-8-fluor-tieno[3,2-c][1]benzopirán)-2-karboxilátot kapunk, melynek olvadáspontja: 108 °C. A kiindulási anyagot a megfelelő 4-kromanon-származékból (op.: 114–116 °C) klórformilezéssel állítjuk elő, míg az utóbbi nevezett vegyületet – vagyis a megfelelő 4-kromanont – a JACS 76, 5065 irodalmi helyen leírt módszerrel készítjük.

4. példa

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, de 45,9 g 4-klór-2,2-dimetil-6-fluor-3-formil-krom-3-énből (olvadáspontja: 66–69 °C) indulunk ki. Tiszta etil-(4H-4,4-dimetil-8-fluor-tieno[3,2-c][1]benzopirán)-2-karboxilátot kapunk, melynek olvadáspontja: 121–122 °C. A kiindulási vegyületet a megfelelő 4-kromanon-származék (o.p.: 32–37 °C) klórformilezésével állítjuk elő, míg az utóbbit – vagyis a megfelelő 4-kromanont – a Synthesis 1978, 886 irodalmi helyen leírtak szerint készítjük.

5. példa

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, de 36,1 g 4-klór-3-formil-8-metoxi-tiokrom-3-énből (olvadáspontja: 99,5–100,5 °C) indulunk ki. Tiszta etil-(4H-6-metoxi-tieno[3,2-c][1]benzotiopirán)-2-karboxilátot kapunk, melynek olvadáspontja: 66 °C. A kiindulási anyagot a megfelelő 4-tiokromanon-származékból (op.: 106–108 °C) klórformilezéssel állítjuk elő, míg a megfelelő 4-tiokromanont a JACS 76, 5065 (1954) irodalmi helyen leírt eljárással készítjük.

6. példa

33,6 g etil-(4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán)-2-karboxilátot és 20 g kálium-hidroxidot feloldunk 1 liter etanolban, majd az oldatot 1 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Ezután a reakcióelegyet szárazra pároljuk és a kapott maradékot 600 ml vízben oldjuk. Ezt az oldatot 235 ml 5%-os vizes sósavval megsavanyítjuk, a kivált csapadékot szűréssel elkülönítjük, vízzel mossuk, majd szárítjuk. A kapott szilárd anyagot 98%-os etanolból kristályosítjuk és így tiszta 4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-karbonsavat kapunk, melynek olvadáspontja: 258–260 °C.

A fenti karbonsav nátriumsóját úgy állítjuk elő, hogy a sav forró (90–100 °C) vízzel készített és keverésben tartott szuszpenzióját 1 ekvivalens nátrium-hidroxidot tartalmazó vizes oldattal reagáltatjuk.

Kloroformmal végzett extrahálás után a tiszta, vizes oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot vákuumban kálium-hidroxid felett szárítjuk. A só víztartalmát dimetil-szulfoxidban végzett ^{1}H-NMR spektroszkópiai módszerrel, valamint mikroanalízissel határozzuk meg. Olvadáspont: 215 °C (bomlás közben).

Mikroanalízis a $C_{18}H_{12}NaO_4S$ x 0,5 H_2O képlet alapján:
talált: C: 63,55, H: 3,59, S: 9,53, Na: 6,76%,
számított: C: 63,71, H: 3,56, S: 9,44, Na: 6,77%.

7. példa

15 g etil-(4H-8-metil-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzotiopirán)-2-karboxilátot és 8,9 g nátrium-hidroxidot feloldunk 382 ml etanolban, majd az oldatot 1 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk és ezt követően bepároljuk. A maradékot vízben oldjuk és ezt a vizes fázist metilén-dikloriddal mossuk. 37%-os sósavval végzett savanyítás hatására kiválik a termék, melyet n-hexán és toluol elegyéből kristályosítunk. Így sárga kristályos anyag formájában tiszta 4H-8-metil-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzotiopirán-2-karbonsavat kapunk, melynek olvadáspontja: 205–209 °C. Ebből a 6. példában leírt módszerrel nátriumsót készítünk, ami 195 °C-on (bomlás közben) olvad.

Mikroanalízis a $C_{19}H_{13}NaO_2S_2$ x 1,17 H_2O képlet alapján:
talált: C: 59,82, H: 4,07, S: 16,81, Na: 6,03%,
számított: C: 59,76, H: 4,09, S: 16,58, Na: 5,88%.

8. példa

A 6. példában leírtak szerint járunk el, de 27,8 g etil-(4H-8-fluor-tieno[3,2-c][1] benzo-pirán)-2-karboxilátból indulunk ki. Így tiszta 4H-8-fluor-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-karbonsavat kapunk, amely 260 °C-on (bomlás közben olvad.

A nátriumsó mikroanalízise a $C_{12}H_6O_3SFNa$ x x 2 H_2O képlet alapján:
talált: C: 46,74, H: 3,34, S: 10,37, F: 5,95%,
számított: C: 46,76, H: 3,27, S: 10,40, F: 6,16%.

9. példa

A 6. példában leírtak szerint járunk el, de 30,6 g etil-(4H-4,4-dimetil-8-fluor-(tieno[3,2-c][1]benzopirán)2-karboxilátból indulunk ki. Így tiszta 4H-4,4-dimetil-8-fluor-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-karbonsavat kapunk, melynek olvadáspontja: 234–238 °C.

A nátriumsó mikroanalízise a $C_{14}H_{10}O_3SFNa$ x x 0,73 H_2O képlet alapján:
talált: C: 53,84, H: 3,74, S: 10,33, F: 6,03%,
számított: C: 63,65, H: 3,69, S: 10,23, F: 6,06%.

10. példa

A 6. példában leírtak szerint járunk el, de 34,6 g etil-(4H-8-fluor-4-spirociklohexil-tieno[3,2-c][1]benzopirán)-2-karboxilátból indulunk ki. Így tiszta 4H-8-fluor-4-spirociklohexil-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-karbonsavat kapunk, melynek olvadáspontja: 234–238 °C.

A nátriumsó mikroanalízise a $C_{17}H_{14}O_3SFNa$ x x 1 H_2O képlet alapján:
talált: C: 56,96, H: 4,51, S: 9,00, F: 5,14%,
számított: C: 56,98, H: 4,50, S: 8,95, F: 5,30%.

A kiindulási vegyületet úgy kaphatjuk meg, hogy 4-klór-6-fluor-3-formil-2-spirociklohexil-krom-3-ént (op.: 77–80 °C) etil-tioglikoláttal reagáltatunk, az 1. példában leírt eljárással analóg módon. Az említett klór-formil-vegyületet a megfelelő 4-kromanon [^{1}H-NMR: δ = 1,1–2,2 (10H, m), 2,75 (2H, s), 6,9–7,7 (3H, m)] klórformilezésével, míg a szóban forgó 4-kromanont a Synthesis 1978. 886. irodalmi helyen ismertetett eljárás szerint állítjuk elő.

11. példa

A 6. példában leírtak szerint járunk el, de 30,6 g etil-(4H-6-metoxi-tieno[3,2-c][1]benzo-tiopirán)-2-karboxilátból indulunk ki. Így tiszta 4H-6-metoxi-tieno[3,2-c][1]benzotiopirán-2-karbonsavat kapunk, melynek olvadáspontja: 260 °C.

A nátriumsó mikroanalízise a $C_{13}H_9O_3S_2Na$ x x 1,7 H_2O képlet alapján:
talált: C: 47,18, H: 3,63, S: 19,25%,
számított: C: 47,18, H: 3,78, S: 19,37%.

12. példa

21 g 4-klór-3-formil-tiokrom-3-én 80 ml vízmentes dimetil-szulfoxiddal készített oldatához keverés közben és nitrogénatmoszféra alatt hozzáadunk 15 g merkapto-borostyánkősavat. Az elegyhez ezután cseppenként 36 ml trietil-amint adunk, majd az így kapott reakcióelegyet 30 percig 90–100 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezt követően az elegyet vízzel hígítjuk, majd sósavval megsavanyítjuk és dietil-éterrel extrahálják. Ezután a szerves fázist vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extrahálják. A vizes fázist megsavanyítjuk, amikor is a termék kátrányszerű anyag formájában kicsapódik. Ezt kloroformba felvesszük, majd az oldószer elpárologtatása után kapott maradékot kloroform-ciklohexán-elegyből újra kristályosítjuk. Ilyen módon tiszta (4H-tieno[3,2-c][1]benzotiopirán-2-il)-ecetsavat kapunk, melynek olvadáspontja: 106–110 °C.

A 6. példával analóg módon készített nátriumsó mikroanalízisa a $C_{13}H_9O_2S_2Na$ x 0,2 H_2O képlet alapján:
talált: C: 54,26, H: 3,35, S. 22,29%,
számított: C: 54,23, H: 3,29, S: 22,27%.

13. példa

A 12. példában leírtak szerint járunk el, de 17 g 4-klór-3-formil-2-fenil-krom-3-énből indulunk ki. Így tiszta (4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-il)-ecetsavat kapunk, melynek olvadáspontja metanol és víz elegyéből végzett átkristályosítás után: 105–110 °C.

A 6. példával analóg módon készített nátriumsó mikroanalízise a $C_{19}H_{13}SO_3Na$ x 1 H_2O képlet alapján:
talált: C: 62,67, H: 4,35, S: 8,70%,
számított: C: 62,97, H: 4,17, S: 8,84%.

14. példa

60 ml piridinben feloldunk 13,5 g 4-klór-3-formil-2-fenil-krom-3-ént és 12,3 g frissen desztillált (2-etil-

-hexil)-tioglikolátot, majd az oldathoz keverés és 10 °C-ra történő hűtés közben cseppenként 9,8 ml trimetil-amint adunk. A keverést szobahőmérsékleten még 2 órán át folytatjuk. Ezt követően az elegyet 3–5 °C-ra lehűtjük és lassú ütemben 10,1 ml 50%-os vizes kálium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. 30 perc múlva a reakcióelegyet 800 ml vízzel hígítjuk, majd 20 °C hőmérsékleten még 2 óra hosszat keverjük, ezt követően dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres kivonatokat előbb vízzel, majd 2 n sósavval és ismét vízzel mossuk, majd szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagéloszlopon végzett kromatografálással tisztítjuk, melynek során eluálószerként kloroformot használunk. Ilyen módon tiszta (2-etil-hexil)-(4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán)-2-karboxilátot kapunk, színtelen olajos anyag formájában.

Vékonyréteg-kromatografálás szilikagélen, kloroform–tetraklór-metán (1:1) eleggyel, $R_f = 0,63$.

15. példa

17,6 g 4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-karboxaldehidet és 12,5 g malonsavat 24 ml piridinben enyhe melegítés közben addig keverünk, amíg tiszta oldatot kapunk. Ezután az oldathoz 1 ml piperidint adunk és az így kapott reakcióoldatot lassan a visszafolyatási hőmérsékletre melegítjük, majd 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk, ezt követően lehűtjük és vízbe öntjük. Sósavval végzett savanyítás után a nyers terméket szűréssel elkülönítjük és szárítjuk, majd etil-acetátból átkristályosítjuk és vákuumban szárítjuk. Így tiszta 3-(4H-4-fenil-tieno[3,2-c]-[1]benzopirán-2-il)-propénsavat kapunk, amely 235 °C-on (bomlás közben) olvad.

Mikroanalízis a $C_{20}H_{14}SO_3$ képlet alapján:
talált: C: 71,88, H: 4,28, O: 14,46, S: 9,59%,
számított: C: 71,84, H: 4,22, O: 14,35, S: 9,19%.

A fenti karbonsav nátriumsóját úgy állítjuk elő, hogy 5 g karbonsav 300 ml acetonnal készített oldatát 1 ekvivalens nátrium-hidroxidot tartalmazó 1 n nátrium-hidroxid-oldattal reagáltatjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk és a maradékot vízből átkristályosítjuk. A kapott só fényre kissé érzékeny.

16. példa

4,2 g 4-klór-3-formil-flav-3-én 10 ml piridinnel készített szuszpenziójához hozzáadunk 11 ml piridinben oldott 2,6 g 2,5-dihidroxi-1,4-ditiánt és 2,2 g trietil-amint. Az elegyet egy éjjelen át keverjük, majd lassú ütemben 100 ml vizet adunk hozzá. A kivált csapadékot elkülönítjük, vízzel mossuk és szárítjuk, majd abszolút etanolból kristályosítjuk. Ilyen módon tiszta 4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-karboxaldehidet kapunk, melynek olvadáspontja: 117–118 °C.

17. példa

A 16. példában leírtak szerint járunk el, de 4,7 g 4-klór-3-formil-6-metil-tioflav-3-énből indulunk ki. Így n-hexán-aceton-elegyből végzett átkristályosítás után tiszta 4H-8-metil-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzotiopirán-2-karboxaldehidet kapunk, 106 °C olvadásponttal rendelkező sárga kristályok formájában.

18. példa

43,8 g 4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-karboxaldehid 250 ml piridinnel készített oldatát szobahőmérsékleten keverjük. Ehhez az oldathoz 20,85 g hidroxil-amin-hidrokloridot adunk, majd az elegyet 1 óra hosszat 80 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután bepárlást végzünk és a kapott szilárd anyagot metilén-dikloridban oldjuk. Az oldatot előbb 2 n sósavval, majd vízzel mossuk, ezt követően szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, melynek során eluálószerként n-hexán–metilén-diklór-elegyet használunk. A legalkalmasabb frakciókból tiszta 4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-karboxaldehid-(E)-oximot kapunk, melynek olvadáspontja: 164–167 °C.

19. példa

A 18. példa szerinti eljárás során, az abban leírt termék mellett, egy másik frakciót is össze lehet gyűjteni. Ebből sárga színű por formájában levő tiszta 4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-karboxaldehid-(Z)-oximhoz jutunk, melynek olvadáspontja: 153–156 °C.

20. példa

2,9 g 4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-karboxaldehid 30 ml abszolut metanollal készült szuszpenziójához hozzáadagolunk 0,79 g nátrium-bór-hidridet. Ezután 10 ml vízzel hidrolízist végzünk és a metanolt elpárologtatjuk, majd a terméket metilén-dikloriddal extraháljuk. A szilárd maradékot etil-acetát–ligroin-elegyből kristályosítjuk. Ilyen módon tiszta 4H-2-hidroximetil-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopiránt kapunk, amely piszkosfehér színű anyag és az olvadáspontja: 100–101 °C.

21. példa

5,9 g 4H-2-hidroximetil-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán és 5,8 g palmitoil-klorid 50 ml piridinnel készített szuszpenzióját szobahőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük. Az elegyet ezután szűrjük és a szűrlethez 400 ml vizet adunk. Csapadék keletkezik, ezt elkülönítjük és metilén-dikloridban feloldjuk. A szerves fázist híg sósavval, majd vízzel mossuk, ezt követően szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagéloszlopon végzett kromatografálással tisztítjuk, melynek során eluálószerként n-hexán–metilén-diklorid-elegyet használunk. Így fehér por alakjában tiszta 4H-2-palmitoiloxi-metil-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopiránt kapunk, melynek olvadáspontja: 64–65 °C.

22. példa

30 ml vízmentes tetrahidrofuránban felszuszpendálunk 12,5 g foszfor-pentakloridot és a szuszpenziót szobahőmérsékleten keverjük, majd ehhez hozzácsepegtetjük 15,4 g 4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-karboxaldehid-(Z)-oxim 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát és a keverést még 1,5 órán át folytatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet 100 g zúzott jégre öntjük és 250 ml telített nátrium-hidro-

gén-karbonát-oldattal semlegesítjük. A tetrahidrofuránt elpárologtatjuk és a vizes fázist metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szilárd maradékot etanolból kristályosítjuk. Ilyen módon narancssárga kristályok formájában 4H-2-ciano-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopiránt kapunk, melynek olvadáspontja: 138–140 °C.

23. példa

1,57 g lítium-alumínium-hidridet szuszpendálunk 30 ml tetrahidrofuránban és ehhez a szuszpenzióhoz keverés közben, szobahőmérsékleten hozzácsepegtetünk 7,96 g 4H-2-ciano-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán 50 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. 2 óráig tartó keverés után a reakcióelegyet 0 °C hőmérsékletre lehűtjük és 6,6 ml víz és 1,6 ml 15%-os nátrium-hidroxi-oldat hozzáadásával hidrolizáljuk. Ezt követően az elegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-dikloridban oldjuk és ezt az oldatot 50 ml 1 n sósavoldattal megsavanyítjuk. Csapadék válik ki, ezt előbb szűréssel elkülönítjük, majd metilén-dikloriddal mossuk, szárítjuk, végül vízből kristályosítjuk. Ilyen módon tiszta 4H-2-aminometil-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán-hidrokloridot kapunk, melynek olvadáspontja: 224–225 °C.

24. példa

0,1 g nátrium 500 ml abszolut metanollal készített oldatához keverés közben 10 g etil-(4H-4-fenil-tieno-[3,2-c][1]benzopirán)-2-karboxilátot adagolunk. Ezután egy hétig lassú ütemben ammóniagázt buborékoltatunk a reakcióelegyen keresztül, a műveletet szobahőmérsékleten végezzük. A metanol elpárologtatása után kapott maradékot vízzel felvesszük, szűrjük, majd pH = 7 érték eléréséig vízzel mossuk, végül szárítjuk. Ilyen módon halványsárga por formájában tiszta 4H-2-karboxamido-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopiránt kapunk, melynek olvadáspontja: 228–230 °C.

25. példa

20,3 g 2-merkapto-acetamidot feloldunk egy olyan bázisos oldatban, amely 180 ml metanolban 9,8 g nátrium-hidroxidot tartalmaz. Az így kapott oldatot lassan hozzáadagoljuk 55 g 4-klór-3-formil-flav-3-én 350 ml metanollal készített szuszpenziójához. A reakcióelegyet még 4 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd 3 °C-ra lehűtjük és a kivált csapadékot szűréssel elkülönítjük. Ezt vízzel mossuk, majd a nyersterméket dioxánból átkristályosítjuk. Ilyen módon halványsárga kristályok formájában tiszta 4H-2-karboxamido-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopiránt kapunk, melynek olvadáspontja: 228–230 °C.

26. példa

8,68 g 4H-2-ciano-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán, 2,15 g nátrium-azid, 1,77 g ammónium-klorid és 90 ml N,N-dimetil-formamid keverékét nitrogénatmoszféra alatt 20 órán át 80 °C hőmérsékletre melegítve keverjük. Ezután a reakcióelegyet szűrjük és az N,N-dimetil-formamidot elpárologtatjuk. A maradékot feloldjuk 150 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatban, majd ezt metilén-dikloriddal mossuk. A vizes fázist 200 ml 1 n sósavval megsavanyítjuk. Ennek hatására csapadék keletkezik, ezt szűréssel elkülönítjük, majd vízzel mossuk és szárítjuk. Így homoksárga por alakjában tiszta 4H-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopiránt kapunk.

Vékonyréteg-kromatografálás szilikagélen, metilén-diklorid–aceton–hangyasav-eleggyel (18:1:1): egyetlen folt, $R_f = 0,51$.

^{1}H-NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 6,2 (1H, s). 6,8–7,6 (9H, m), 7,04 (1H, s), 7,8–8,6 (1H, s, NH).

Mikroanalízis a $C_{18}H_{12}N_4OS$ képlet alapján:

találat: C: 65,26, H: 3,89, N: 16,64, O: 4,88 S: 9,37%,

számított: C: 65,05, H: 3,64, N: 16,86, O: 4,82, S: 9,65%.

27. példa

4,65 g 4H-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopiránt felszuszpendálunk 20 ml abszolút metanolban és a szuszpenziót szobahőmérsékleten nitrogénatmoszféra alatt keverjük. Ezután cseppenként hozzáadagoljuk 0,32 g nátrium 20 ml abszolut metanollal készített oldatát. A szubsztrátum teljes eltűnése után az oldószert elpárologtatjuk. Az így kapott szilárd maradékot vízből kristályosítjuk és ilyen módon tiszta állapotban megkapjuk a 4H-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán nátriumsóját (tetrazolát-nátriumsó).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) = 6,58 (1H, s), 6,8–7,6 (9H, m), 7,06 (1H, s). N–H hiánya.

28. példa

100 ml abszolút etanolban szuszpendált 10 g etil-(4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán)-2-karboxilátot nitrogénatmoszféra alatt szobahőmérsékleten keverünk. Ehhez 10 g hidrazin-hidrátot adunk és az elegyet 45 percig visszafolyatás közben forraljuk, majd hagyjuk lehűlni. Ezután a csapadékot szűréssel elkülönítjük, etanollal mossuk és szárítjuk. Ilyen módon tiszta 4H-2-hidrazinokarbonil-4-fenil-tieno[3,2-c][1]-benzopiránt kapunk, melynek olvadáspontja: 238–239 °C.

29. példa

8,29 g 4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-karboxaldehid-(E)-oximot feloldunk 50 ml piridinben és ezt az oldatot 0 °C-ra lehűtjük. Az oldathoz keverés közben 4,4 g acetil-kloridot adunk és a keverést folytatva hagyjuk a reakcióelegyet 20 °C-ra felmelegedni. Ezután a reakcióelegyet csökkentett nyomás alatt bepároljuk. A maradékot metilén-dikloridban oldjuk és ezt előbb 1%-os vizes sósavoldattal, majd 7 pH-érték eléréséig vízzel mossuk, utána magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott szilárd anyagot etil-acetátból kristályosítjuk. Így sárga színű kristályok alakjában tiszta 4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-karboxaldehid-(E)-N-acetil-oximot kapunk. A nevezett vegyület olvadáspontja: 170–171 °C.

30. példa

40 ml metanolban feloldunk 1,5 g nátrium-hidroxidot és ebben az oldatban szuszpendálunk 10,2 g 4-(N-metil-karboxamido-metil-tio)-2-fenil-2H-1-benzopirán-3-karboxaldehidet. A szuszpenziót 20 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Így tiszta N-metil-4H-2-karboxamido-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopiránt kapunk, a poralakú vegyület olvadáspontja: 241–242 °C.

A kiindulási anyagot az alábbiakban leírt módon állítjuk elő:

3,8 g nátrium-hidroxid és 8,5 ml N-metil-merkapto-acetamid 80 ml metanollal készített oldatát lassan hozzáadagoljuk 120 ml metanolban oldott 20 g 4-klór-2-fenil-2H-1-benzopirán-3-karboxaldehidhez, az utóbbi oldatot eközben hűtjük. 15 percig tartó keverés után a reakcióelegyhez 100 ml vizet adunk, majd bepároljuk az elegyet. Metilén-dikloriddal végzett extrahálás után a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Így egy nyersterméket kapunk, melyet nagy nyomáson végzett preparatív folyadékkromatográfiás módszerrel [HPLC, szilikagélen, metilén-diklorid–aceton (9:1) eleggyel] tisztítunk. Az így kapott tiszta 4-(N-metil-karboxamido-metil-tio)-2-fenil-2H-1-benzopirán-3-karboxaldehid olvadáspontja: 132–134 °C.

31. példa

0,66 g nátrium-(4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán)-2-karboxilát, 0,36 ml benzil-klorid és 5 ml N,N-dimetil-formamid keverékét 20 órán keresztül 70 °C hőmérsékleten keverjük, majd szűrjük és bepároljuk. A maradékot etil-acetát–metanol-elegyből kristályosítjuk. Így tiszta benzil-(4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán)-2-karboxilátot kapunk, halványsárga színű kristályok formájában. A vegyület olvadáspontja: 138,5–140 °C.

32. példa

A 31. példában leírtakkal analóg módon járunk el, de 0,48 g 4-klór-benzil-kloridot használunk. Így tiszta (4-klór-benzil)-(4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán)-2-karboxilátot kapunk, melynek olvadáspontja: 137–139 °C.

33. példa

1 g 4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-karbonsav 20 ml metilén-dikloriddal készített szuszpenziójához 0,5 ml kén-diklorid-oxidot (tionil-klorid) adunk. A reakcióelegyet 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd bepároljuk. A nyers savkloridot 20 ml metilén-kloridban oldjuk és ezt az oldatot 0,3 g nátrium-azidnak és 4 mg tetrabutil-ammónium-kloridnak 5 ml vízzel készített oldatával 20 °C hőmérsékleten élénken keverjük. 75 perc múlva a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, majd egy héten keresztül 1,5 ml trifluor-ecetsavval visszafolyatás közben forraljuk. Ezt követően semlegesítjük, vízzel mossuk és bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen keresztül történő szűréssel tisztítjuk. Ilyen módon tiszta 4H-4-fenil-2-trifluoracetilamino-tieno[3,2-c][1]benzopiránt kapunk, melynek olvadáspontja: 174–176,5 °C.

34. példa

465 mg 4H-4,4-dimetil-8-fluor-tieno[3,2-c][1]-benzopirán-2-karbonsavból kiindulva savkloridot, majd abból ammóniával, metilén-dikloridból végzett átkristályosítás után tiszta 4H-2-karboxamido-4,4-dimetil-8-fluor-tieno-[3,2-c][1]benzopiránt kapunk, fehér színű por alakjában. A vegyület olvadáspontja: 199–200 °C.

35. példa

A 34. példában leírtak szerint járunk el, de 470 mg 4H-8-fluor-4-spirociklohexil-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-karbonsavból indulunk ki. Metilén-dikloridból végzett átkristályosítás után, homokszínű por formájában, tiszta 4H-2-karboxamido-8-fluor-4-spirociklohexil-tieno[3,2-c][1]benzopiránt kapunk. A vegyület olvadáspontja: 276–278 °C.

36. példa

Egy bázisos oldatban, amely 0,45 ml metanolban 24,6 mg nátrium-hidroxidot tartalmaz, feloldunk 51,4 mg 2-merkapto-acetamidot, majd ezt lassan hozzáadjuk 100 mg 4-klór-3-formil-krom-3-én 0,5 ml metanollal készített szuszpenziójához. A reakcióelegyet 16 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, ezután 3 °C-ra lehűtjük és 4 ml vizet adunk hozzá. Csapadék válik ki, ezt szűréssel elkülönítjük, vízzel mossuk és a nyersterméket 1,2-dimetoxi-etán és ciklohexán elegyéből átkristályosítjuk. Fehér kristályok alakjában tiszta 4H-2-karboxamido-tieno[3,2-c][1]-benzopiránt kapunk, melynek olvadáspontja: 166–168 °C.

37. példa

A 36. példában leírtak szerint járunk el, de 100 mg 4-klór-3-formil-tiokrom-3-énből indulunk ki. 1,2-Dimetoxi-etán-ciklohexán-elegyből végzett átkristályosítás után, fehér kristályok formájában, tiszta 4H-2-karboxamido-tieno[3,2-c][1]benzotiopiránt kapunk. A vegyület olvadáspontja: 161–163 °C.

38. példa

A 36. példában leírtak szerint járunk el, de 100 mg 4-klór-3-formil-6-metil-tioflav-3-énből indulunk ki. 1,2-Dimetoxi-etán–ciklohexán-elegyből végzett átkristályosítás után, fehér kristályok formájában, tiszta 4H-2-karboxamido-8-metil-4-fenil-tieno[3,2-c][1]-benzotiopiránt kapunk. A vegyület olvadáspontja: 208–210 °C.

39. példa

A 36. példában leírtak szerint járunk el, de 100 4-klór-3-formil-4'-hidroxi-flav-3-énből indulunk ki. Metanol és aceton elegyéből végzett átkristályosítás után, halvány rózsaszín árnyalatú fehér kristályok formájában, tiszta 4H-2-karboxamido-4-(4-hidroxi-fenil)-tieno[3,2-c][1]benzopiránt kapunk. A vegyület olvadáspontja: 228–230 °C.

40. példa

A 36. példában leírtak szerint járunk el, de 100 mg 4-klór-3-formil-5-hidroxi-flav-3-énből indulunk ki. Metanol és aceton elegyéből végzett átkristályosítás után, fehér színű kristályok alakjában, tiszta 4H-2--karboxamido-9-hidroxi-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopiránt kapunk. A vegyület olvadáspontja: 259–262 °C.

41. példa

A 36. példában leírtak szerint járunk el, de 100 mg 4-klór-3-formil-tioflav-3-énből indulunk ki. Aceton–víz-elegyből végzett átkristályosítás után, fehér színű kristályok alakjában, tiszta 4H-2-karboxamido-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzotiopiránt kapunk. A vegyület olvadáspontja: 190–191 °C.

42. példa

A 36. példában leírtak szerint járunk el, de 100 mg 4-klór-3-formil-8-metoxi-tiokrom-3-énből indulunk ki. 1,2-Dimetoxi-etán–ciklohexán-elegyből végzett átkristályosítás után, halványsárga színű kristályok alakjában, tiszta 4H-2-karboxamido-5-metoxi--tieno[3,2-c][1]benzotiopiránt kapunk. A vegyület olvadáspontja: 205–209 °C.

43. példa

A 36. példában leírtak szerint járunk el, de 100 mg 4-klór-6-fluor-3-formil-krom-3-énből indulunk ki. 1,2-Dimetoxi-etánból végzett átkristályosítás után, tiszta 4H-2-karboxamido-8-fluor-tieno[3,2-c][1]benzopiránt kapunk, fehér színű kristályok formájában. A vegyület olvadáspontja: 180–182 °C.

44. példa

3 ml diklór-metánban oldott 300 mg etil-(4H-8--metil-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzotiopirán)-2-karboxilátot 0 °C hőmérsékleten 173 mg 3 klór-perbenzoesavval reagáltatunk. 5 perc múlva az oldatot nátrium--hidrogén-karbonát-oldattal hidrolizáljuk, majd vizes nátrium-tioszulfát-oldattal és ezt követően vízzel mossuk, utána bepároljuk. A nyersterméket szilikagéloszlopon végzett kromatografálással tisztítjuk, melynek során az eluálást n-hexán–etil-acetát (2:1) elegygyel végezzük. Ilyen módon, fehér por alakjában, tiszta etil-(4H-8-metil-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzotiopirán-5-oxid)-2-karboxilátot kapunk. A vegyület olvadáspontja: 150,5–153 °C.

45. példa

A 44. példában leírtak szerint járunk el, de a reakciót 20 °C hőmérsékleten és 346 mg 3-klór-perbenzoesavval valósítjuk meg. Oszlopkromatográfiás tisztítás nélkül is tiszta-(4H-8-metil-4-fenil-tieno[3,2-c]-[1]benzotiopirán-5,5-dioxid)-2-karboxilátot kapunk, amely fehér színű por és az olvadáspontja: 185–188 °C.

46. példa

A (+)-nátrium-4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán -2-karboxilátot /$[\alpha]_{435}^{25}$ = + 89 ° (c= 0,5, metanolban)/ az 1. és a 8. példában leírtak szerint állítjuk elő. A módszer a megfelelő racemát előállításával azonos, de kiindulási vegyületként a 4-klór-3-formil-flav-3-én megfelelő tiszta enantiomerjét használjuk. Ez utóbbit a (+)-flavanon [(+) 436 nm-nél] klórformilezésével állítjuk elő, például az EP-A-139615 1. példájában ismertetett módon.

A fentiek analógjára a (-)-nátrium-4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-karboxilát /$[\alpha]_{436}^{25}$ = –89 ° (c= 0,5, metanolban)/ előállításánál a 4-klór-3-formil--flav-3-én megfelelő tiszta enantiomerjéből indulunk ki. Ez utóbbit a (-)-flavanon [(-) 436 nm-nél] klórformilezésével állítjuk elő. A (+)-flavanon és a (-)-flavanon előállításának módját például a Tetrahedron Lett. 26, 2305 (1970) és az Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 87, 161 (1975) irodalmi helyeken ismertetik.

47. példa

A (+)-4H-2-karboxamido-4-fenil-tieno[3,2-c][1]-benzopiránt /$[\alpha]_{436}^{25}$ = + 110 ° (c= 0,5, acetonban)/ a 25. példában leírt módszerrel állítjuk elő. A módszer a megfelelő racemát előállításával azonos, de a 4--klór-3-formil-flav-3-én megfelelő tiszta enantiomerjéből indulunk ki, melyet az EP-A-139615 irodalmi helyen leírtak szerint (+)-flavanon [(+) 436 nm-nél] klórformilezésével állítunk elő.

A fentiek analógjára a (-)-4H-2-karboxamido-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopiránt /$[\alpha]_{436}^{25}$ = –110 ° (c= = 0,5, acetonban)/ a 4-klór-3-formil-flav-3-én megfelelő tiszta enantiomerjéből kiindulva állítjuk elő és ezt a kiindulási anyagot a (-)-flavanon [(-) 436 nm-nél] klórformilezésével kapjuk meg.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek, tautomerjeik, sztereoizomerjeik vagy optikai izomerjeik, illetve optikai izomer-elegyeik és gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására – e képletben

az A gyűrű nem helyettesített vagy egy rövidszénláncú alkil-, hidroxil-, rövidszénláncú alkoxicsoportot vagy halogénatomot tartalmaz,

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport vagy R_1 és R_2 közül az egyik jelentése fenil- vagy hidroxi-fenil-csoport és a másik jelentése hidrogénatom, vagy R_1 és R_2 jelentése együtt 4–5 szénatomos alkilén-csoport,

Y jelentése oxigénatom, kénatom, szulfinil- vagy szulfonilcsoport,

X jelentése kétértékű -S-C(-B-Z)=CH- csoport, amelynek -S- atomja közvetlenül kötődik a kétgyűrűs rendszer alfa-szénatomjához, B jelentése közvetlen kötés, 1–4 szénatomos alkilén- vagy 2–4 szénatomos alkenilén-csoport és Z jelentése karboxil-1–10 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-, halogén-fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-, karbamoil-, rövidszénláncú alkil-karbamoil- vagy amino-karbamoil-csoport, és abban az esetben, ha B jelentése közvetlen kötés,

Z jelentése az előbbieken kívül ciano-, 5-tetrazolil- vagy formilcsoport, vagy egy hidroxil- vagy egy rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített imino-metil-csoport vagy halogén-(rövidszénláncú)-alkanoil-amino-csoport is lehet, és abban az esetben, ha B jelentése metilén-csoport, Z jelentése az alapdefiníciókon kívül hidroxil-, 1–20 szénatomos alkanoil-oxi- vagy aminocsoport is lehet, azzal a feltétellel, hogy ha R_1 és R_2 jelentése egyaránt hidrogénatom, Y jelentése oxigénatom vagy kénatom és X jelentése alfa-S-C(-COOH)=CH-béta, akkor az A gyűrű az előbbiek szerint helyettesített –, azzal jellemezve, hogy,

a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben az X helyén lévő -S-C(-B-Z)=CH- csoportban B jelentése közvetlen kötés és Z jelentése karboxi-, 1–10 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-, halogén-fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-, karbamoil-, rövidszénláncú alkil-karbamoil-, amino-karbamoil-, ciano-, 5-tetrazolil- vagy formilcsoport, vagy egy hidroxi- vagy egy rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített imino-metil-csoport, egy (II) általános képletű vegyületet – amelyben A, Y R_1 és R_2 jelentése a tárgyi körben megadott, X_1 jelentése kilépő csoport és X_2 jelentése szabad vagy módosított formilcsoport – egy (III) általános képletű vegyülettel vagy ennek egy alkálifém-merkaptidjával – e képletben Z jelentése az előbbiekben meghatározott – reagáltatunk, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben az X helyén levő -S-C(-B-Z)=CH- csoportban B jelentése alkilén- vagy alkeniléncsoport és Z jelentése a tárgyi körben az (I) általános képlettel kapcsolatban megadott, vagy amelyekben B jelentése közvetlen kötés és Z jelentése karboxil-, 1–10 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-, halogén-fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-, karbamoil-, rövidszénláncú alkil-karbamoil-, amino-karbamoil-, ciano-, 5-tetrazolil- vagy formilcsoport vagy egy hidroxi- vagy egy rövidszénláncú alkanoiloxi-csoporttal helyettesített imino-metil-csoport, egy (II) általános képletű vegyületet – amelyben a helyettesítők jelentése az a) eljárásnál megadott – egy (IIIa) általános képletű vegyülettel vagy ennek egy alkálifém-merkaptidjával reagáltatunk – e képletben B és Z jelentése az (I) általános képlettel kapcsolatban a jelen eljárásnál megadott és L jelentése olyan csoport, amely a szomszédos HC- csoportot aktiválja a (II) általános képletű vegyületben X_2 helyén jelenlevő szabad vagy módosított formilcsoporttal való reakcióra, és amelyet a továbbiakban – egy vagy több, egymást követő, kívánt esetben végzett reakciólépés után, vagy közvetlenül a ciklizációs reakció után – lehasítunk, és olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben a -B-Z csoport jelentése karboxilcsoport, egy megfelelő olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben -B-Z jelentése 1–10 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, hidrolizálunk, vagy olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben a -B-Z csoport jelentése észterezett karboxilcsoport, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben -B-Z jelentése karboxilcsoport, egy megfelelő alkohollal vagy ennek egy funkcionálisan módosított származékával reagáltatunk, vagy olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben a -B-Z csoport jelentése karbamoil-csoport, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet – amelyben -B-Z jelentése karboxil- vagy rövidszénláncú-alkoxi-karbonil-csoport – ammóniával reagáltatunk, vagy olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben a -B-Z csoport jelentése amino-karbamoil-csoport, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet – amelyben -B-Z jelentése rövidszénláncú-alkoxi-karbonil-csoport – hidrazinnal reagáltatunk, vagy olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben a -B-Z csoport jelentése (1–20 szénatomos) alkanoil-oxi-metil-, vagy rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített imino-metil-csoport, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet – amelyben -B-Z jelentése hidroxi-metil- vagy hidroxi-csoporttal helyettesített imino-metil-csoport – egy megfelelő acilezőszerrel reagáltatunk, vagy olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben a -B-Z csoport jelentése 2-karboxi-etenil-csoport, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet – e képletben -B-Z jelentése formilcsoport – malonsavval reagáltatunk és a közti termékként kapott dikarbonsavat dekarboxilezzük, vagy olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben a -B-Z csoport jelentése hidroxicsoporttal helyettesített imino-metil-csoport – egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet – amelyben -B-Z jelentése formilcsoport – hidroxil-aminnal reagáltatunk, és/vagy olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben a -B-Z csoport cianocsoport, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben -B-Z jelentése hidroxicsoporttal helyettesített imino-metil-csoport, egy dehidratálószerrel reagáltatunk, és/vagy olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben a -B-Z csoport jelentése amino-metil-csoport, egy megfelelő olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben -B-Z jelentése cianocsoport, redukálunk, vagy olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben a -B-Z csoport jelentése hidroxi-metil-csoport, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben -B-Z jelentése formilcsoport redukálunk, vagy olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyben a -B-Z csoport jelentése trifluor-acetamino-csoport, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben -B-Z jelentése karboxilcsoport, először tionil-kloriddal, majd egy alkálifém-aziddal és ezt követően trifluor-ecetsavval reagáltatunk, vagy olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Y jelentése szulfinil-, vagy szulfonilcsoport, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y jelentése kénatom, oxidálunk, és/vagy egy kapott sót a szabad vegyületté vagy egy másik sóvá alakítunk, és/vagy egy kapott (I) általános képletű vegyületet, amely sóképző tulajdonságokkal rendelkezik, egy sóvá alakítunk, és/vagy egy kapott sztereoizomert, optikai izomert, vagy az egyes sztereoizomerek, optikai izomerek elegyét elkülönítjük.

2. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, tautomerjeik, sztereoizomerjeik, optikai izomerjeik, optikai izomer-elegyeik vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására, amelyekben az

A gyűrű nem helyettesített vagy rövidszénláncú alkil-, hidroxi-, rövidszénláncú alkoxicsoporttal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített,

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-

atom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, vagy R_1 és R_2 közül az egyik jelentése fenil- vagy hidroxi-fenil-csoport és a másik jelentése hidrogénatom, vagy R_1 és R_2 jelentése együtt 4–5 szénatomos alkiléncsoport,

Y jelentése kétértékű -S-C(-B-Z)=CH- csoport, amelyben a kénatom közvetlenül kötődik a kétgyűrós rendszer alfa-szénatomjához, B jelentése közvetlen kötés, 1–4 szénatomos alkilén- vagy 2–4 szénatomos alkeniléncsoport és Z jelentése karboxil-, 1–8 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-, halogén-fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-, karbamoil-, rövidszénláncú alkil-karbamoil- vagy amino-karbamoil-csoport, és abban az esetben, ha B jelentése közvetlen kötés, Z jelentése az előbbieken kívül ciano-, 5-tetrazolil-, vagy formilcsoport, vagy egy hidroxi- vagy rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített imino-metil-csoport vagy halogén-(rövidszénláncú)-alkanoil-amino-csoport is lehet, és abban az esetben, ha B jelentése metiléncsoport, Z jelentése az alapdefiníciókon kívül hidroxi-, 1–16 szénatomos alkanoil-oxi- vagy aminocsoport is lehet, azzal a feltétellel, hogy ha R_1 és R_2 jelentése egyaránt hidrogénatom, Y jelentése oxigén- vagy kénatom és X jelentése alfa-S-C(-COOH)=CH-béta, akkor az A gyűrű az előbbiek szerint helyettesített, azzal jellemezve, hogy a megfelelő helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás, olyan (I) általános képletű vegyületek, tautomerjeik, sztereoizomerjeik, optikai izomerjeik vagy optikai izomer-elegyeik vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében az

A gyűrű nem helyettesített vagy rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxicsoporttal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített,

R_1 jelentése fenilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom,

Y jelentése oxigén- vagy kénatom,

X jelentése kétértékű -S-C(-B-Z(=CH- csoport, amelynek kénatomja közvetlenül kötődik a kétgyűrűs rendszer alfa-szénatomjához, B jelentése közvetlen kötés, 1–4 szénatomos alkilén- vagy 2–4 szénatomos alkeniléncsoport és Z jelentése karboxil-, 1–8 szénatomos alkoxi-karbonil-, karbamoil-, rövidszénláncú alkil-karbamoil- vagy amino-karbamoil-csoport, és abban az esetben, ha B jelentése közvetlen kötés, Z jelentése az előbbieken kívül ciano-, 5-tetrazolil- vagy formilcsoport, vagy egy hidroxi- vagy rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített imino-metil-csoport is lehet, és abban az esetben, ha B jelentése metiléncsoport, Z jelentése az alapdefiníciókon kívül hidroxi-, 1–16 szénatomos alkanoil-oxi- vagy aminocsoport is lehet, azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, tautomerjeik, sztereoizomerjeik, optikai izomerjeik vagy optikai izomer-elegyeik vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására, amelyekben az

A gyűrű nem helyettesített vagy rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxicsoporttal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített,

R_1 jelentése fenilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom,

Y jelentése oxigén- vagy kénatom,

X jelentése kétértékű -S-C(-Z)=CH- csoport, amelynek kénatomja közvetlenül kötődik a kétgyűrűs rendszer alfa-szénatomjához, Z jelentése karboxil-, 1–8 szénatomos alkoxi-karbonil-, karbamoil-, rövidszénláncú alkil-karbamoil-, ciano-, 5-tetrazolil- vagy hidroxi-metil-csoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-karbonsav-etilészter előállítására, azzal jellemezve, hogy (II) általános képletű vegyületként 4-klór-3-formil-flav-3-ént (III) általános képletű vegyületként etil-tioglikoláttal reagáltatunk.

6. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás 4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán-2-karbonsav vagy egy gyógyászati szempontból elfogadható sója előállítására, azzal jellemezve, hogy az a) vagy b) eljárás szerint előállított etil-(4H-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán)-2-karboxilátot lúgos hidrolízissel a szabad savvá, majd ezt kívánt esetben egy gyógyászati szempontból elfogadható bázissal reagáltatva egy gyógyászati szempontból elfogadható sóvá alakítjuk.

7. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 4H-2-karboxamido-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán előállítására, azzal jellemezve, hogy (II) általános képletű vegyületként 4-klór-3-formil-flav-3-ént (III) általános képletű vegyületként 2-merkapto-acetamiddal reagáltatunk.

8. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás N-metil-4H-2-karboxamido-4-fenil-tieno[3,2-c][1]benzopirán előállítására, azzal jellemezve, hogy (II) általános képletű vegyületként 4-klór-2-fenil-2H-1-benzopirán-3-karboxaldehidet (III) általános képletű vegyületként N-metil-merkapto-acetamiddal reagáltatunk és az intermedierként kapott 4-(N-metil-karboxamido-metil-tio)-2-fenil-2H-1-benzopirán-3-karboxaldehidet lúgos hidrolízisnek vetjük alá.

9. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – amelyben a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy ennek egy gyógyászati szempontból elfogadható sóját egy, a gyógyszerkikészítésben alkalmazható vivőanyaggal gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

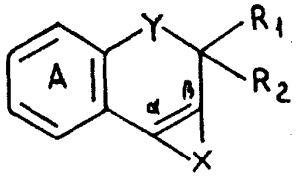
1 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

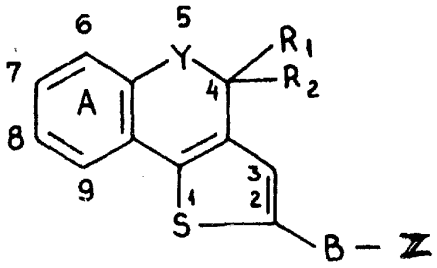
KÓDEX

18

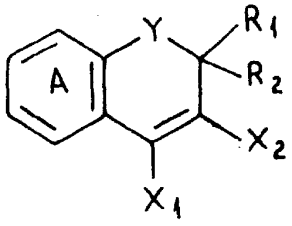
196.075
Nemzetközi osztályozás: C 07 D 495/04
A 61 K 31/38



(I)

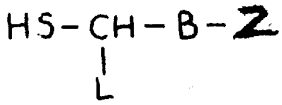


(I')

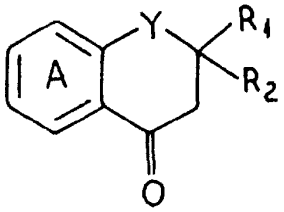


(II)

$HS-CH_2-Z$ (III)



(IIIa)



(V)