



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

237337
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 495/54

(22) Přihlášeno 28 02 83

(21) [FV 1370-83]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 05 03 82
[P 32 07 939.7]
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 14 12 84

(45) Vydáno 15 04 87

(72)
Autor vynálezu

SCHNEIDER CLAUS dr., INGELHEIM/R., WALTHER GERHARD dr.,
BINGEN/R., WEBER KARL-HEINZ dr., GAU-ALGESHEIM,
BECHTEL WOLF DIETRICH dr., APPENHEIM, BÖKE-KUHN KARIN dr.,
GAU-ALGESHEIM (NSR)

(73)
Majitel patentu

BOEHRINGER INGELHEIM KG, INGELHEIM/R. (NSR)

(54) Způsob výroby nových bazicky substituovaných 4-fenyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinů

1

Způsob výroby nových bazicky substituovaných 4-fenyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinů obecného vzorce I ve kterém

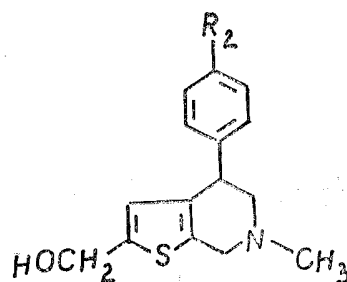
R₁ znamená aminoskupinu nebo acetylaminoskupinu a

R₂ představuje atom chloru či bromu, a jejich fyziologicky snášenlivých adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce II ve kterém

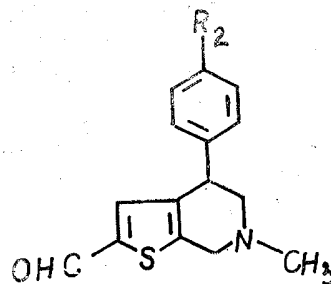
R₂ má shora uvedený význam, redukuje nitroskupinu působením vhodným redukčních činidel a takto získaná aminosloučenina se popřípadě acetyluje, a takto získaná výsledná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na fyziologicky nezávadnou adiční sůl s kyselinou.

Vyráběné sloučeniny jsou cennými léčivy vykazujícími zejména antidepresivní účinnost.

2



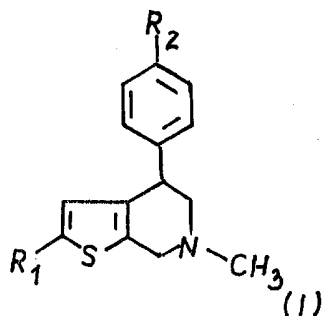
(I)



(II)

Vynález popisuje nové 4-fenyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridiny, způsob jejich výroby a farmaceutické preparáty obsahující zmíněné sloučeniny jako účinné látky.

V nových sloučeninách odpovídajících obecnému vzorci I

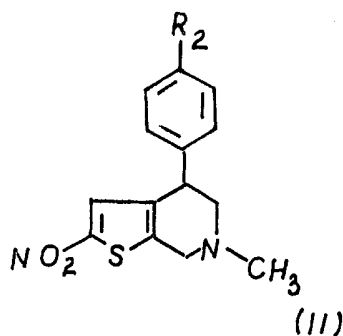


R₁ znamená aminoskupinu nebo acetylaminoskupinu a

R₂ představuje atom chloru či bromu.

Vynález rovněž zahrnuje fyziologicky snášitelné adiční soli shora uvedených produktů s kyselinami.

Tyto nové sloučeniny je možno podle vynálezu připravit z thieno-[2,3-c]pyridinů obecného vzorce II



ve kterém

R₂ má shora uvedený význam. Redukcí nitroskupiny působením vhodných redukčních činidel, jako platiny na uhlí nebo paládía. Reakce se provádí v rozpouštědlech, jako v tetrahydrofuranu, alkoholu, etheru nebo dioxanu. Namísto shora zmíněných redukčních činidel je možno postupovat tak, že se nitrosloučenina rozpustí v ledové kyselině octové a přidáním roztoku chloridu cínatého v kyselině chlorovodíkové se redukuje na aminosloučeninu. Vzniklou aminosloučeninu lze pak popřípadě obvyklým způsobem, například reakcí s acethanhydridem, acetylovat na aminoskupině.

Shora popsáním postupem je možno připravit například následující výsledné produkty, popřípadě ve formě adičních solí s kyselinami:

2-amino-4-p-bromfenyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin,

2-amino-4-p-chlorfenyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin,

2-acetylamino-4-p-bromfenyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin,

2-acetylamino-4-p-chlorfenyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin,

Výchozí látky obecného vzorce II je možno připravit nitrací v poloze 2 nesubstituované sloučeniny kyselinou trifluoroctovou a dýmavou kyselinou dusičnou za chlazení.

Takto vzniklé výchozí látky obecného vzorce II je možno izolovat, to však není nezbytně nutné, protože tyto látky je možno rovněž používat in situ k výrobě žádaných výsledných produktů.

Výsledné produkty obecného vzorce I je popřípadě možno obvyklými metodami převádět na fyziologicky nezávadné adiční soli s kyselinami.

Jako kyseliny se v daném případě hodí jak anorganické kyseliny, jako halogenovodíkové kyseliny, kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina sulfamová, tak i organické kyseliny jako kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina mléčná, kyselina glykolová, kyselina glukonová, kyselina maleinová, kyselina jantarová, kyselina vinná, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina citrónová, kyselina askorbová, kyselina p-toluensulfonová nebo kyselina hydroxyethansulfonová.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami jsou cennými farmaceutiky. Specifickým testem bylo prokázáno, že tyto sloučeniny mají silné antidepressivní vlastnosti, zejména thymoleptický účinek a stimulační účinek na centrální nervový systém.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

2-acetylamino-4-p-bromfenyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin

4 g [0,01 mol] 4-bromfenyl-6-methyl-2-nitro-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu se suspendují ve 20 ml ledové kyseliny octové a k suspenzi se přidá 20 g chloridu cínatého ve 40 ml koncentrované kyseliny

liny chlorovodíkové. Po ukončení reakce se k směsi přidá led, roztok se zalkalizuje a extrahuje se etherem. Po odpaření rozpouštědla z extraktu se k odparku přidá 25 ml acetanhydridu a směs se na krátkou dobu zahřeje na 50 °C. Po přidání vody se reakční směs zalkalizuje a extrahuje se ethylacetátem. Po odpaření rozpouštědla z extraktu se vyloučené krystaly odsají.

Získají se 2 g (55 % teorie) žádaného produktu tajícího za rozkladu při 218 až 220 °C.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

K 14,5 g (0,047) 4-p-bromfenyl-6-methyl-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu ve 100 ml kyseliny trifluoroctové se za chlazení přikape 25 ml dýmavé kyseliny dusičné takovou rychlostí, aby teplota nepřestoupila 20 °Celsia. Po skončení přidávání se směs ještě 30 minut míchá, pak se vylije na led, zalkalizuje se koncentrovaným amoniakem a extrahuje se methylenchloridem. Zbytek po odpaření rozpouštědla se krystaluje z alkoholické kyseliny chlorovodíkové, čímž se

příklad číslo	R ₁	R ₂	teplota tání (°C)	sůl
3	—NH ₂	Br	145—147 (rozklad)	maleát
4	—NH—CO—CH ₃	Cl	227—229 (rozklad)	

V následující části jsou uvedeny příklady prostředků obsahujících jako účinné látky sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu.

a) dražé

jedno jádro dražé obsahuje následující složky:

účinná látka podle vynálezu	25,0 mg
mléčný cukr	50,0 mg
kukuřičný škrob	22,0 mg
želatina	2,0 mg
stearát hořečnatý	1,0 mg
	100,0 mg

Příprava:

Směs účinné látky s mléčným cukrem a kukuřičným škrobem se za použití 10% vodného roztoku želatiny granuluje přes síto s oky o velikosti 1 mm, vlhký granulát se vysuší při teplotě 40 °C a znovu se protluče sítem. K takto získanému granulátu se přimísí stearát hořečnatý a ze směsi se vylišují jádra dražé, která se obvyklým způsobem opatří povlakem nanášeným za použití vodné suspenze cukru, oxidu titaničitého, mastku a arabské gumy. Hotová dražé se vyleští včelím voskem.

Finální hmotnost dražé činí 200 mg.

získá 12 g (66 % teorie) 4-p-bromfenyl-6-methyl-2-nitro-4,5,6,7-tetrahydro[2,3-c]-pyridin-hydrochloridu tajícího za rozkladu při 205 až 207 °C.

Příklad 2

2-amino-4-p-chlorfenyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin

Na 7 g (0,0023 mol) 4-p-chlorfenyl-6-methyl-2-nitrotetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu v 70 ml směsi stejných dílů tetrahydrofuranu a alkoholu se několik hodin působí vodíkem za tlaku 0,5 MPa, v přítomnosti 0,7 g platiny na uhlí. Po odfiltrování katalyzátoru a přidání alkoholické kyseliny maleinové k zbytku se získá 5,4 g maleátu sloučeniny uvedené v názvu, tajícího za rozkladu při 165 až 166 °C. Výtěžek odpovídá 60 % teorie.

Shora popsaným způsobem se připraví rovněž sloučeniny shrnuté do následujícího přehledu:

b) tablety

Složení:

účinná látka podle vynálezu	10,0 mg
mléčný cukr	40,0 mg
kukuřičný škrob	44,0 mg
rozpustný škrob	5,0 mg
stearát hořečnatý	1,0 mg
	100,0 mg

Příprava:

Účinná látka a stearát hořečnatý se granulují za pomoci vodného roztoku rozpustného škrobu, granulát se vysuší a důkladně se promísí s mléčným cukrem a kukuřičným škrobem. Ze směsi se pak vylišují tablety o hmotnosti 100 mg, obsahující vždy 10 mg účinné látky.

c) čípky

jeden čípek obsahuje následující složky:

účinná látka podle vynálezu	10,0 mg
čípková hmota	1690,0 mg

Příprava:

Jemně prášková účinná látka se za pomo-

ci ponorného homogenizátoru vmísí do roz-tavené a na 40 °C ochlazené čípkové hmoty. Výsledná hmota se při teplotě 35 °C odlévá do mírně ochlazených forem.

d) ampule (injekční roztoky)

Složení:

účinná látka podle vynálezu

5,0 dílu hmot.

pyrosiřičitan sodný

1,0 dílu hmot.

dvojsodná sůl ethylendiamin-tetraoctové kyseliny

0,5 dílu hmot.

chlorid sodný

8,5 dílu hmot.

redestilovaná voda do

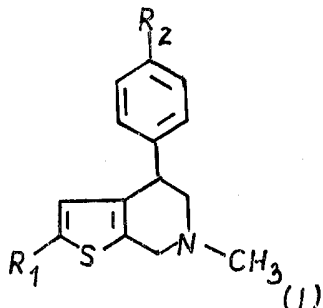
1000,0 dílu hmot.

Příprava:

Účinná látka se spolu s pomocnými látkami rozpustí v dostatečném množství vody a roztok se potřebným množstvím vody upraví na žádanou koncentraci. Výsledný roztok se zfiltruje a za aseptických podmínek se jím plní ampule o obsahu 1 ml. Naplněné ampule se pak sterilizují a uzavřou. Každá ampule obsahuje 5,0 mg účinné látky.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

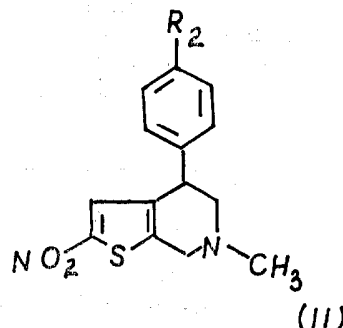
Způsob výroby nových bazicky substituo-vaných 4-fenyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno-[2,3-c]pyridinů obecného vzorce I



ve kterém

R₁ znamená aminoskupinu nebo acetyla-minoskupinu a

R₂ představuje atom chloru či bromu, a jejich fyziologicky snášitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se ve sloučenině obecného vzorce II



ve kterém

R₂ má shora uvedený význam, redukuje nitroskupina působením vhodných redukčních činidel a takto získaná amino-sloučenina se popřípadě acetyluje, a takto získaná výsledná sloučenina obecného vzor-ce I se popřípadě převede na fyziologicky nezávadnou adiční sůl s kyselinou.