

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

138 474

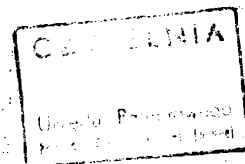
Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 83 03 03 (P. 245/46)

Pierwszoństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 85 03 12

Opis patentowy opublikowano: 88 01 30



Int. Cl.⁴ C07D 495/04

Twórcy wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim/Rhein
(Republika Federalna Niemiec)

SPOSÓB WYTWARZANIA 2-HYDROKSYMETYLO-6-METYLO-4-P-TOLILO- -4,5,6,7-TETRAHYDRO-TIENO/2,3-C/-PIRYDINY

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2-hydroksymetylo-6-metylo-4-p-tolilo-4,5,6,7-tetrahydro-tieno-/2,3-c/-pirydiny oraz jej fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami. Nowy związek wytwarza się przez reakcję 2-formylo-6-metylo-4-p-tolilo-4,5,6,7-tetrahydro-tieno/2,3-c/-pirydiny z borowodorkiem sodu w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak dioksan, woda.

Związek wyjściowy wytwarza się w zasadzie w znany sposób, przez reakcję odpowiedniego 2-chlorowocząsteczki z butylolitem w absolutnym eterze w temperaturze pokojowej, a następnie dodaje przy chłodzeniu dimetyloformamidu. Tak wytworzoną substancję wyjściową można wyodrębnić, choć nie jest to bezwarunkowo konieczne, można ją stosować do reakcji in situ. Nowy związek ewentualnie przeprowadza się zwykłymi metodami w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Jako kwasy nadają się tu zarówno kwasy nieorganiczne, jak kwasy chlorowcowodorowe, kwas siarkowy, fosforowy i kwas aminosulfonowy, jak też kwasy organiczne, jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, mlekowy, glikolowy, glikonowy, maleinowy, bursztynowy, winowy, benzoesowy, salicylowy, cytrynowy, askorbinowy, p-toluenosulfonowy albo kwas oksyetanosulfonowy.

Nowy związek oraz jego sole addycyjne z kwasami są cennymi środkami leczniczymi. W kilku charakterystycznych testach okazało się, że posiadają one silne właściwości antydepresyjne, a szczególnie działanie antydepresyjne i pobudzające ośrodkowy układ.

Testem oznaczania antydepresyjnego jest anaggonizm rezerpiny, polegający na znoszeniu hypotermicznego efektu spowodowanego rezerpiną. Próbę przeprowadzono na myszach, stosując dla każdej dawki 5 zwierząt. Po upływie 17 godzin od śródtrzewnego podania rezerpiny w ilości 2 mg/kg przy temperaturze pokojowej zmierzono obwodowo temperaturę ciała. Następnie podano doustnie badaną substancję i mierzono temperaturę ciała po upływie 1, 3, 5 i 7 godzin. Dla każdego czasu pomiaru oznaczono średnią dawkę czynną (ED_{50}). Jest to taka dawka, przy której temperatura ciała około 50% zwierząt potraktowanych rezerpiną zbliża się do normalnej temperatury nie traktowanych zwierząt kontrolnych.

Uzyskane wyniki przedstawia poniższe zestawienie:

Związek	Antagonizm rezerpiny po (mg/kg)				ED ₅₀ u mysz doustnie
	1	3	5	7h	
chlorowodorek 2-hydroksymetylo-6-metylo-4-p-tolilo-4,5,6,7-tetrahydro-tieno/2,3-c/pirydyny	2,5	0,24	2,5	>10	~ 740

Następujący przykład wyjaśnia bliżej wynalazek:

P r z y k ł a d. 2-hydroksymetylo-6-metylo-4-p-tolilo-4,5,6,7-tetrahydro-tieno/2,3-c/pirydyna. Roztwór 22 g 2-formylo-6-metylo-4-p-tolilo-4,5,6,7-tetrahydro-tieno/2,3-c/pirydyny w 100 ml dioksanu miesza się powoli z 4 g borowodoru sodowego w 50 ml wody. Po zakończeniu reakcji nadmiar borowodoru sodowego rozkłada się kwasem solnym. Z amoniakalnego roztworu ekstrahuje się eterem tytułowy związek wytrącony jako chlorowodorek. Wydajność 12,3 g, czyli 58% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia 238-239°C (etanol).

Związek wyjściowy wytwarza się w następujący sposób: do 32,3 g (0,1 mola) 2-bromo-6-metylo-4-p-tolilo-tetrahydro-tieno/2,3-c/pirydyny w 230 ml absolutnego eteru wkrapla się w temperaturze -30°C 0,15 mola butylolitu w n-heksanie i miesza w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Potem dodaje się powoli w temperaturze -30°C 20 ml dimetyloformamidu. Po zakończeniu reakcji mieszaninę zadaje się najpierw lodem, a potem 2 N kwasem solnym. Zbojętnia się amoniakiem i ekstrahuje octanem etylu. Wydajność 2-formylo-6-metylo-4-p-tolilo-4,5,6,7-tetrahydro-tieno/2,3-c/pirydyny, 22 g, czyli 80% wydajności teoretycznej, w postaci jasnożółtego oleju.

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

Sposób wytwarzania 2-hydroksymetylo-6-metylo-4-p-tolilo-4,5,6,7-tetrahydro-tieno/2,3-c/pirydyny, oraz jej fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że 2-formylo-6-metylo-4-p-tolilo-4,5,6,7-tetrahydro-tieno/2,3-c/pirydynę wprowadza się w reakcję z browodorkiem sodu w środowisku takim jak dioksan, woda i tak otrzymany produkt końcowy w zwykły sposób przeprowadza się w fizjologicznie dopuszczalną sól z kwasami.