



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

256400

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 495/04

(22) Přihlášeno 07 05 86
(21) PV 6700-86.I
(32) (31) (33) Právo přednosti od 07 05 85
(A 1360/85) Rakousko

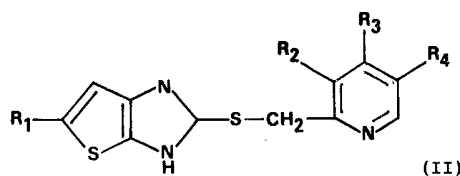
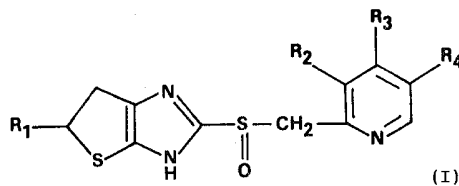
(40) Zveřejněno 13 08 87

(45) Vydáno 15 02 89

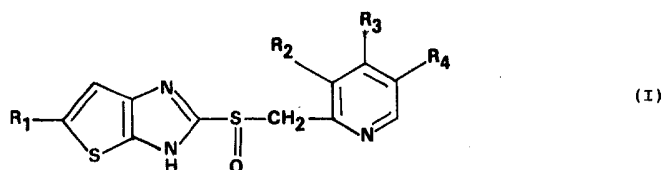
(72) Autor vynálezu BINDER DIETER dr., VÍDEŇ, ROVENSZKY FRANZ dr. dipl. ing.,
BRUCK a.d. LEITHA (Rakousko)
(73) Majitel patentu CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT, LINZ (Rakousko)

(54) Způsob výroby nových pyridylmethylsulfinythieno(2,3-d)imidazolových derivátů

Řešení se týká způsobu výroby nových derivátů thieno(2,3-d)imidazolů obecného vzorce I, kde uvedené substituenty mají význam jako v definici, jakož i adičních solí těchto sloučenin s kyselinami, přijatelných z farmaceutického hlediska, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, kde uvedené substituenty mají význam jako v obecném vzorci I, parciálně oxiduje reakcí s ekvivalentním množstvím organické perkyseliny nebo peroxidu vodíku a popřípadě se takto získaná sloučenina obecného vzorce I převede na svou adiční sůl s kyselinou, přijatelnou z farmaceutického hlediska.



Vynález se týká způsobu výroby nových thieno(2,3,d)imidazolových derivátů obecného vzorce I

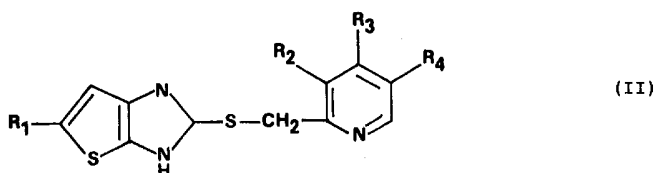


kde

R_1 znamená atom vodíku, metyl, acetyl nebo methoxykarbonyl,

R_2 a R_4 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo metyl,

R_3 znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu, jakož i adičních solí sloučenin s těmito kyselinami, přijatelných z farmaceutického hlediska. Způsobem podle vynálezu je možno tyto sloučeniny získat tak, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají význam, uvedený v obecném vzorci I, parciálně oxiduje reakcí s ekvivalentním množstvím organické perkyseliny nebo peroxidu vodíku a popřípadě se takto získaná sloučenina obecného vzorce I převede na svou adiční sůl s kyselinou, přijatelnou z farmaceutického hlediska.

Ve výhodné skupině sloučenin obecného vzorce I znamená R_1 atom vodíku, acetyl nebo methoxykarbonyl, zvláště výhodným významem je atom vodíku nebo acetyl.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno získat ze sloučenin obecného vzorce II částečnou oxidací vhodným oxidačním činidlem. Oxidačním činidlem tohoto typu je s výhodou ekvivalentní množství organické perkyseliny, například kyseliny peroctové, perbenzoové nebo m-chlorperbenzoové, reakce se provádí v rozpouštědle, které je inertní za reakčních podmínek, například metylenchloridu nebo chloroformu, s výhodou při teplotě v rozmezí -5 až -15 °C, nebo v ekvivalentním množství 30% peroxidu vodíku v ledové kyselině octové, s výhodou při teplotě místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce I podléhají tautomerii a mohou se tedy vyskytovat ve všech tautomerních formách, které odpovídají obecnému vzorci I.

Výroba výchozích látek obecného vzorce II je popsána v čs. patentovém spisu číslo 256 397.

Sloučeniny obecného vzorce I mají silně zásaditou povahu. Je tedy možno je převést snadno na krystalické, z farmaceutického hlediska přijatelné adiční soli s kyselinami, které je možno dobře čistit před krystalováním například ve formě hydrochloridů. K tomuto účelu se surová báze rozpustí s výhodou ve vhodném rozpouštědle, například v nižším alkoholu, přidá se ekvivalentní množství protonové kyseliny, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se nechá krystalizovat z metanolu nebo etanolu, popřípadě s přidáním etheru.

Vhodným příkladem solí, přijatelných z farmaceutického hlediska je kromě soli s kyselinou chlorovodíkovou ještě sůl s kyselinou sírovou, dusičnou, fosforečnou, sulfonovou, benzoovou, maleinovou, vinnou nebo citronovou.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami, přijatelné z farmaceutického hlediska mají při pokusech na zvířatech cenné farmakologické vlastnosti. Způsobují blokádu ($H^+ + K^+$) - adenosintrifosfatázy (ATP-ázy) a je tedy možno jich užít k léčbě předcházení žaludečních a střevních obtíží a dalších onemocnění, která souvisí se zvýšeným vylučováním žaludeční šťávy i v lidském lékařství. K průkazu uvedených vlastností sloučenin, získaných způsobem podle vynálezu byly užity následující zkoušky:

Látky byly rozpuštěny ve 20% dimetylsulfoxidu a podány krysím samicím kmene Charles River CD ve stoupajících dávkách 125, 250 a 500 $\mu\text{mol/kg}$ v jednotném objemu 20 ml/kg perorálně. Po 60 minutách po podání byla provedena ligatura pyloru. 4 hodiny po zavedení této ligatury byla stanovena koncentrace kyseliny a celkové množství kyseliny v žaludečním obsahu zvířat. Kontrolní skupině bylo podáváno 20 ml/kg dimetylsulfoxidu nebo 20 ml/kg destilované vody.

Při tomto standardním pokusu účinkují sloučeniny obecného vzorce I například acetyl-2-((4-methoxy-3,5-dimetyl-2-pyridyl)-metylsufinyl)-3H-thieno(2,3-d)imidazol (sloučenina A) nebo 2-((4-methoxy-2-pyridyl)metylsufinyl)-3H-thieno(2,3-d)imidazol (sloučenina B) tak, že dochází k významnému, na dávce závislému zbrzdění vylučování žaludeční šťávy, jak je zřejmé z následujících tabulek I a II.

T a b u l k a I

Sekrece žaludeční šťávy u krys s ligaturou pyloru po podání sloučenin obecného vzorce I

	Množství (ml)	Koncentrace kyseliny (mekv/ml)	Množství kyseliny (mekv)
voda	4,7 $\pm$ 0,7	0,12 $\pm$ 0,005	0,56 $\pm$ 0,09
kontrola			
DMSO	3,8 $\pm$ 0,5	0,08 $\pm$ 0,008	0,34 $\pm$ 0,07
(nosné prostředí)			
sloučenina A			
125 $\mu\text{mol/kg}$	4,7 $\pm$ 0,4	0,08 $\pm$ 0,008	0,37 $\pm$ 0,06
250 $\mu\text{mol/kg}$	3,4 $\pm$ 0,3	0,04 $\pm$ 0,006	0,16 $\pm$ 0,03
500 $\mu\text{mol/kg}$	3,1 $\pm$ 0,4	0,04 $\pm$ 0,005	0,13 $\pm$ 0,03

T a b u l k a II

Sekrece žaludeční šťávy u krys s ligaturou pyloru po podání sloučenin obecného vzorce I

	Množství (ml)	Koncentrace kyseliny (mekv/ml)	Množství kyseliny (mekv)
voda	4,9 $\pm$ 0,6	0,13 $\pm$ 0,003	0,62 $\pm$ 0,08
(kontrola)			
DMSO	5,1 $\pm$ 0,4	0,10 $\pm$ 0,006	0,50 $\pm$ 0,05
(nosné prostředí)			
sloučenina B			
125 $\mu\text{mol/kg}$	4,5 $\pm$ 0,5	0,08 $\pm$ 0,007	0,37 $\pm$ 0,07
250 $\mu\text{mol/kg}$	5,0 $\pm$ 0,6	0,05 $\pm$ 0,004	0,27 $\pm$ 0,05
500 $\mu\text{mol/kg}$	4,5 $\pm$ 0,4	0,03 $\pm$ 0,004	0,14 $\pm$ 0,02

Sloučeniny obecného vzorce I i jejich soli je možno užít jako léčiva ve formě farmaceutických prostředků.

Farmaceutické prostředky je možno získat tak, že se sloučenina obecného vzorce I, získaná způsobem podle vynálezu zpracuje spolu s nosičem, vhodným pro enterální nebo parenterální podání, a to anorganickým nebo organickým nosičem nebo další pomocnou látku, užije se tedy například voda, želatina, arabská guma, mléčný cukr, škroby, stearan hořečnatý, mastek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly, vaselina a podobné látky a směs se zpracovává na pevné lékové formy, například na tablety, dražé, čípky nebo kapsle nebo na kapalné lékové formy, jako jsou roztoky, suspenze, nebo emulze. Popřípadě se tyto prostředky sterilizují a/nebo se užije dalších pomocných látek, například konzervačních činidel, stabilizátorů nebo emulgátorů, popřípadě solí k úpravě osmotického tlaku nebo pufry. Sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu je také možno mísit s jinými účinnými látkami v tomtéž farmaceutickém prostředí.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady, které ilustují praktické provedení způsobu podle vynálezu.

P ř í k l a d 1

5-metyl-2-(2-pyridyl)-metylsulfinyl-3H-thieno(2,3-d)imidazol

(I: $R_1 = CH_3$, $R_2 - R_4 = H$)

1,0 g, 3,826 mmol 5-metyl-1-(2-pyridyl)methylthio-3H-thieno(2,3-d)imidazolu se rozpustí při teplotě místnosti ve 20 ml chloroformu a roztok se zchladí na teplotu $-10^\circ C$. Pak se při teplotě -12 až $-9^\circ C$ za stálého míchání po kapkách přidá roztok 0,76 g, 3,749 mmol 85% kyseliny 3-chlorperbenzoové v 10 ml chloroformu v průběhu 10 minut. Po zkončeném přidávání se směs míchá ještě 10 minut při teplotě $-10^\circ C$.

Pak se reakční směs dvakrát protřepe vždy v 10 ml hydrogenuhlíčitanu sodného v nasyceném stavu, organické fáze se slijí, vysuší se síranem sodným a odpaří se do sucha.

Tímto způsobem se ve výtěžku 90 % teoretického množství získá celkem 0,96 g surového produktu, který se nechá překrystalovat z acetonitrilu.

Výtěžek: 0,76 g bezvarvých krystalů (71,6 % teoretického množství).

Teplota tání je 175 až $176^\circ C$ za rozkladu po překrystalování z metylkyanidu.

P ř í k l a d 2

5-metyl-2-((4-methoxy-2-pyridyl)metylsulfinyl)-3H-thieno(2,3-d)imidazol

(I: $R_1 = CH_3$, R_2 a $R_4 = H$, $R_3 = OCH_3$)

6,0 g 20,59 mmol 5-metyl-2-((4-methoxy-2-pyridyl)methylthio)-3H-thieno(2,3-d)imidazolu se rozpustí ve 120 ml chloroformu při teplotě místnosti. Roztok se zchladí na $-12^\circ C$ a v průběhu 20 minut se pak po kapkách přidá roztok 4,10 g, 20,18 mmol 85% kyseliny 3-chlorperbenzoové v 60 ml chloroformu při teplotě v rozmezí -12 až $-8^\circ C$ za stálého míchání. Po skončeném přidávání se směs ještě 10 minut míchá při teplotě $-10^\circ C$.

Pak se směs dvakrát extrahuje vždy 25 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, vodné fáze se dvakrát promyje malým množstvím chloroformu, organické fáze se slijí, vysuší síranem sodným a odpaří.

Jako odparek se získá přibližně 6 g červenavého oleje, který krystalizuje s malým množstvím acetonitrilu a při teplotě 80 °C se rozpouští ve 40 ml dimethylformamidu. Roztok se za horka zfiltruje přes aktivní uhlí, pak se vlije do 220 ml acetonitrilu o teplotě 60 °C a nechá se pomalu zchladnout. Pak se směs nechá krystalizovat přes nos v chladicím boxu. Pak se zfiltruje za odsávání a promyje chladným acetonitrem.

Výtěžek: 4,81 g bezbarvých krystalů (76 % teoretického množství).

Teplota tání je 183 až 184 °C po překrystalování ze směsi dimethylformamidu a metylkysnudu.

P ř í k l a d 3

2-(2-pyridyl)methylsulfinyl-3H-thieno(2,3-d)imidazol

(I: $R_1 - R_4 = H$)

0,45 g, 1,82 mmol 2-(2-pyridyl)methylthio-3H-thieno(2,3-d)imidazolu se rozpustí v 10 ml chloroformu a pak se při teplotě -11 až -6 °C za stálého míchání po kapkách přidá roztok 0,37 g, 1,82 mmol 85% kyseliny 3-chlorperbenzoové v 5 ml chloroformu. Roztok se míchá ještě 30 minut při teplotě nižší než 0 °C, pak se roztok zředí malým množstvím metylenchloridu a dvakrát se promyje vždy 5 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného.

Vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 5 ml metylenchloridu, organické fáze se slíjí, vysuší se síranem sodným a odpaří.

Získá se ve výtěžku 87,7 % teoretického množství celkem 0,42 g krystalického odparku po rozetření s acetonitrem. Tento produkt se nechá překrystalovat z acetonitrilu s přísadou aktivního uhlí.

Výtěžek: 0,33 g bezbarvých krystalů (68,9 % teoretické množství).

Teplota tání: 151 až 152 °C za rozkladu po překrystalování z metylkyanidu.

P ř í k l a d 4

2-((4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl)-3H-thieno(2,3-d)imidazol

(I: R_1, R_2 a $R_4 = H$, $R_3 = OCH_3$)

4,30 g 15,50 mmol 2-((4-methoxy-2-pyridyl)methylthio)-3H-thieno-(2,3-d)imidazolu se rozpustí při teplotě místnosti v 90 ml chloroformu a roztok se zchladí na teplotu -10 °C. Pak se za stálého míchání v průběhu 30 minut po kapkách přidá roztok 3,08 g 15,19 mmol 85% kyseliny 3-chlorperbenzoové ve 35 ml chloroformu za míchání při teplotě -11 až -8 °C. Pak se směs míchá ještě 15 minut při teplotě -10 °C.

Pak se roztok dvakrát extrahuje celkovým množstvím 30 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, vodná fáze se třikrát protřepe vždy s 20 ml chloroformu, organické fáze se slíjí, vysuší se síranem sodným a odpaří.

Tímto způsobem se získá jako surový produkt 5,2 g červeného oleje, který se rozetře s malým množstvím acetonitrilu a vzniklé hnědavé krystaly se rozpustí při teplotě 80 °C ve 22 ml dimethylformamidu. Přidá se aktivní uhlí, směs se za horka zfiltruje a pak se vlije do 130 ml acetonitrilu o teplotě 60 °C. Pak se směs nechá pomalu zchladnout a krystalizace se dokončí stáním v chladicím boxu přes noc.

Výtěžek: 4,03 g bezbarvých krystalů (88 % teoretického množství).

Teplota tání: 157 až 159 °C za rozkladu po překrystalování z metylkyanidu.

P ř í k l a d 5

5-acetyl-2-((4-methoxy-3,5-dimetyl-2-pyridyl)metylsulfinyl)-3H-thieno(2,3-d)imidazol

(I: $R_1 = \text{COCH}_3$, R_2 a $R_4 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{OCH}_3$)

4,5 g 12,95 mmol 5-acetyl-2-((4-methoxy-3,5-dimetyl-2-pyridyl)metylthio)-3H-thieno(2,3-d)imidazolu se téměř úplně rozpustí při teplotě místnosti ve 120 ml chloroformu a roztok se zchladí na -10°C . Pak se při teplotě -8 až -10°C v průběhu 25 minut za stálého míchání po kapkách přidá roztok 2,58 g, 12,69 mmol 85% kyseliny 3-chlorperbenzoové ve 40 ml chloroformu.

Směs se míchá ještě 10 minut při teplotě -10°C a roztok, který je nyní zcela čirý se třikrát extrahuje celkovým množstvím 60 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se třikrát promyje malým množstvím chloroformu, organické fáze se slíjí, vysuší se síranem sodným a pak se odpaří.

Jako odparek se získá přibližně 5 g červeného oleje, který se rozpustí v 50 ml dimetylformamidu při teplotě 80°C a pak se směs zfiltruje s přísadou aktivního uhlí. Roztok se vlije do 300 ml acetonitrilu o teplotě 60°C , pak se nechá pomalu zchladnout a krystalizace se dokončí stáním v chladicím boxu přes noc. Výsledný produkt se odfiltruje za odsávání a třikrát se promyje acetonitrem.

Výtěžek: 3,30 g bezbarvých krystalů (70,1 % teoretického množství).

Teplota tání: 190 až 191°C po překrystalování ze směsi dimetylformamidu a metylkyanidu.

P ř í k l a d 6

5-acetyl-2-((4-methoxy-2-pyridyl)metylsulfinyl)-3H-thieno(2,3-d)imidazol

(I: $R_2 = \text{COCH}_3$, R_2 a $R_4 = \text{H}$, $R_3 = \text{OCH}_3$)

0,53 g 1,628 mmol 5-acetyl-2-((4-methoxy-2-pyridyl)metylthio)-3H-thieno(2,3-d)imidazolu se uvede do suspenze v 15 ml chloroformu a pak se při teplotě v rozmezí -12 až -8°C po kapkách přidá za stálého míchání v průběhu 7 minut roztok 0,33 g, 1,628 mmol 85% kyseliny 3-chlorperbenzoové v 6 ml chloroformu, čímž vznikne čirý roztok. Tento roztok se míchá ještě 10 minut při teplotě -10°C . Nakonec se směs dvakrát extrahuje vždy 6 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vodná fáze se protřepe dvakrát vždy 5 ml chloroformu, organické fáze se slíjí, vysuší se síranem sodným a odpaří. Olejovitý surový produkt se nechá překrystalovat z acetonitrilu s přísadou aktivního uhlí.

Výtěžek: 0,37 g bezbarvých krystalů (67,8 % teoretického množství).

Teplota tání: 159 až 162°C za rozkladu po překrystalování z metylkyanidu.

P ř í k l a d 7

5-acetyl-2-((4-methoxy-2-pyridyl)metylsulfinyl)-3H-thieno(2,3-d)imidazol

(I: $R_1 = \text{COCH}_3$, R_2 a $R_4 = \text{H}$, $R_3 = \text{OCH}_3$)

0,53 g 1,628 mmol 5-acetyl-2-((4-methoxy-2-pyridyl)metylthio)-3H-thieno(2,3-d)imidazolu se rozpustí v 15 ml ledové kyseliny octové a pak se při teplotě 5 až 10°C pomalu přidá 181 mg, 1,628 mmol 35% peroxidu vodíku, čímž vznikne čirý roztok. Tento roztok se míchá ještě 20 minut při teplotě místnosti. Pak se roztok zředí 100 ml vody, třikrát se promyje vždy 20 ml chloroformu, organické fáze se spojí, promývají se hydrogenuhličitanem sodným až do neutrální reakce, pak se vysuší síranem a odpaří.

Získá se olejovitý surový produkt, který se nechá překrystalovat ze směsi acetonitrilu a aktivního uhlí.

Výtěžek: 0,28 g bezbarvých krystalů (51,3 % teoretického množství).

Teplota tání: 159 až 162 °C za rozkladu po překrystalování z metylkyanidu.

P ř í k l a d 8

5-acetyl-2-(2-pyridyl)metylsulfinyl-3H-thieno(2,3-d)imidazol

(I: $R_1 = \text{COCH}_3$, $R_2 - R_4 = \text{H}$)

1,0 g, 3,46 mmol 5-acetyl-2-(2-pyridyl)metylthio-3H-thieno(2,3-d)imidazolu se téměř úplně rozpustí při teplotě místnosti v 15 ml chloroformu a roztok se zchladí na -12 °C. Pak se při teplotě -14 až -9 °C v průběhu 10 minut po kapkách přidá roztok 0,69 g, 3,39 mmol 95% kyseliny 3-chlorperbenzoové v 10 ml chloroformu.

Směs se míchá ještě 10 minut při teplotě -10 °C, nyní je roztok úplně čirý. Pak se roztok zředí malým množstvím chloroformu a dvakrát extrahuje vždy 7 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří. Získaný odparek se nechá krystalizovat z acetonitrilu a pak ještě překrystalkovat z acetonitrilu a pak ještě překrystalovat z acetonitrilu s přísadou aktivního uhlí.

Výtěžek: 0,78 g bezbarvých krystalů (73,9 % teoretického množství).

Teplota tání: 194 až 197 °C po překrystalování z metylkyanidu.

P ř í k l a d 9

Metylester kyseliny 2-((4-methoxy-3,5-dimetyl-2-pyridyl)metylsulfonyl)-3H-thieno(2,3-d)-imidazol-5-karboxylové

(I: $R_1 = \text{COOCH}_3$, R_2 a $R_4 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{OCH}_3$)

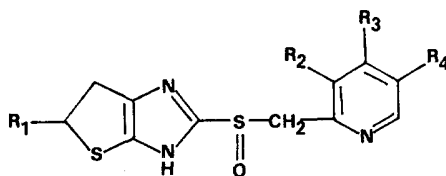
Svrchu uvedený výsledný produkt obecného vzorce I je možno získat analogicky jako v příkladu 16 parciální oxidací kyseliny 2-((4-methoxy-3,5-dimetyl-2-pyridyl)metylthio)-3H-thieno(2,3-d)imidazol-5-karboxylové působením kyseliny perbenzoové v metylenchloridu jako rozpouštědla.

Výtěžek: 72,5 % teoretického množství.

Teplota tání: 179 až 179,5 °C po překrystalování z metylkyanidu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby nových pyridylmetylsulfinylthieno(2,3-d)imidazolových derivátů obecného vzorce I



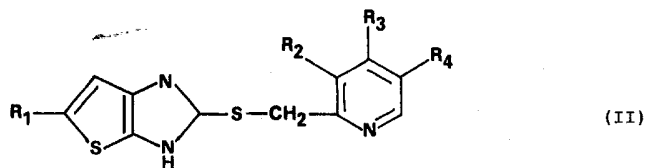
(I)

kde

R_1 znamená atom vodíku, metyl, acetyl nebo metyloxykarbonyl,

R_2 a R_4 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo metyl a

R_3 znamenají atom vodíku nebo methoxyskupinu, jakož i adičních solí těchto sloučenin s kyselinami, přijatelných z farmaceutického hlediska, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají význam, uvedený v obecném vzorci I, parciálně oxiduje reakcí s ekvivalentním množstvím organické perkyseliny nebo peroxidu vodíku a popřípadě se takto získaná sloučenina obecného vzorce I převede na svou adiční sůl s kyselinou, přijatelnou z farmaceutického hlediska.