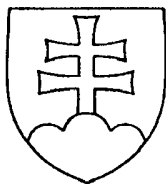


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21)

1308-93

(22) 23.11.93
(31) 92 14 065, 93 07538
(32) 24.11.92, 22.06.93
(33) FR, FR
(43) 09.11.94
(86)

(13) A3

(51)

C 07 D 513/04,
233/24,
233/64,
A 61 K 31/38,
A 61 K 31/40

(71) Synthelabo, Le Plessis-Robinson, FR;

(72) Sevrin Mireille, Paris, FR;
Menin Jacques, St. Germain Lembron, FR;
Maloizel Christian, Meudon, FR;
Diaz Martin Juan Antonio, Madrid, ES;
Martin Escudero Perez Ulpiano, Madrid, ES;
Bedoya Zurita Manuel, Madrid, ES;
Del Sol Moreno Gregorio, Madrid, ES;
Jimenez Bargueno Maria Dolores, Madrid, ES;

(54) **Pyrolové deriváty, spôsob ich prípravy a ich farmaceutické použitie**

(57) Vynález sa týka pyrolových derivátov všeobecného vzorca I, v ktorom R_1 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka, alkoxyetylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, benzylovú skupinu, fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými substituentami z množiny zahrňujúcej atómy halogénu a alkylové skupiny, skupinu CO_2R , v ktorej R znamená lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu, alebo skupinu $CONR'R''$, v ktorej R' a R'' každý nezávisle jeden od druhého znamená atóm vodíka alebo lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, R_2 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alebo lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka a R_3 znamená 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yllovú skupinu alebo 1H-imidazol-4-yllovú skupinu, ako i ich adičných solí s farmaceuticky prijateľnými kyselinami. Uvedené deriváty sa môžu použiť ako terapeutické činidlá.

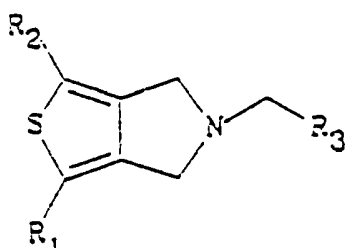
Pyrrolové deriváty, spôsob ich prípravy a ich farmaceutické použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka pyrrolových derivátov, spôsobu ich prípravy a ich farmaceutického použitia.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I)

v ktorom

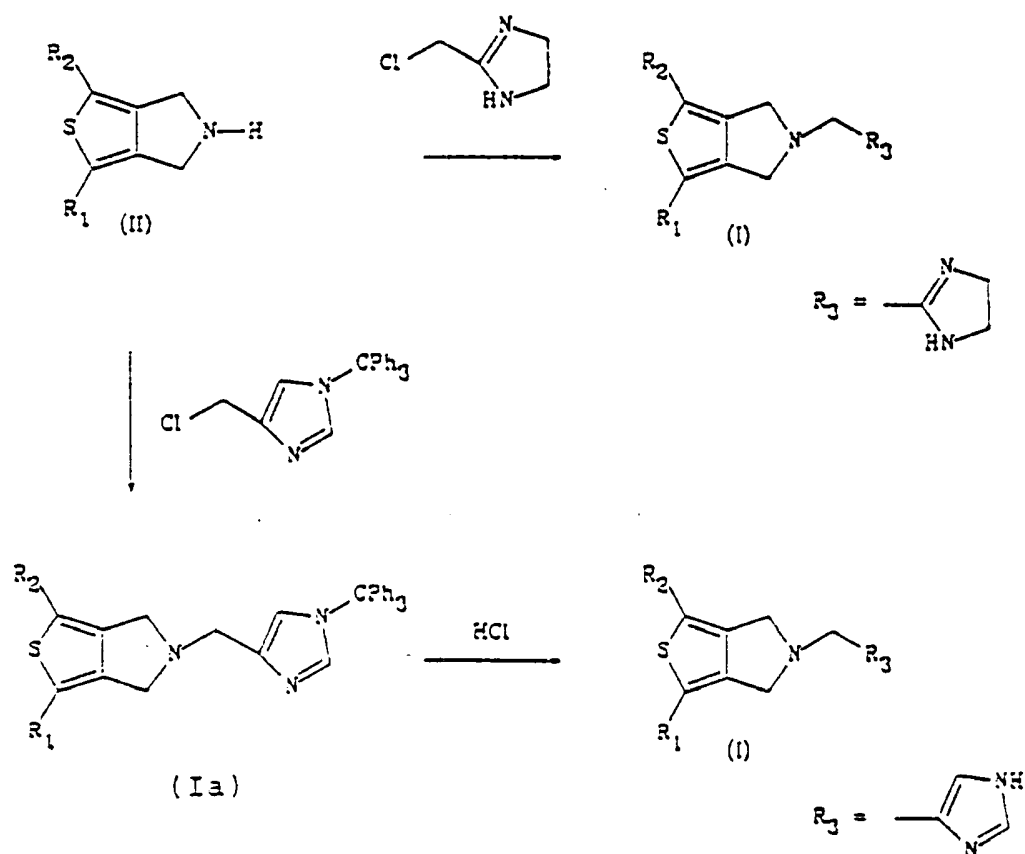
R₁ znamená atóm vodíka, atóm halogénu, lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka, alkoxymetylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, benzylovú skupinu, fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atómy halogénov a alkylové skupiny, skupinu CO₂R, v ktorej R znamená lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu, alebo skupinu CONR'R'', v ktorej R' a R'' každý nezávisle jeden od druhého znamená atóm vodíka alebo lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,

R₂ znamená atóm vodíka, atóm halogénu alebo lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka a

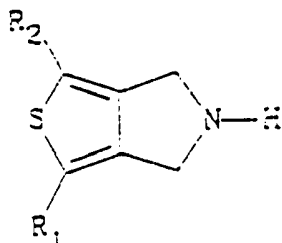
R₃ znamená 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yllovú skupinu alebo 1H-imidazol-4-yllovú skupinu.

Zlúčeniny podľa vynálezu tvoria s farmaceuticky prijateľnými kyselinami soli, ktoré tvoria súčasť vynálezu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa pripravujú spôsobom podľa nasledujúcej reakčnej schémy 1:



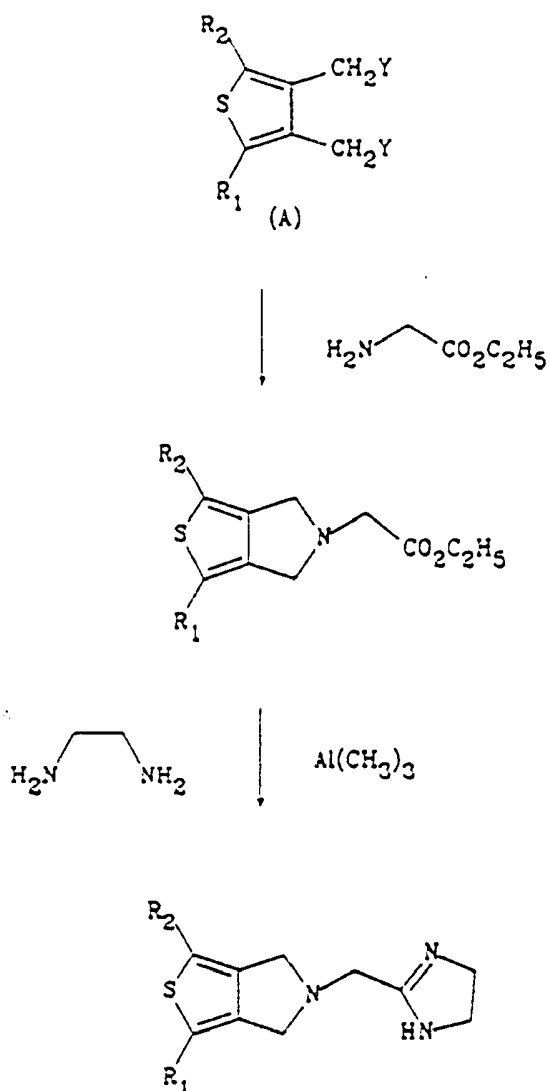
Pri tomto spôsobe sa zlúčenina všeobecného vzorca II



(II)

v ktorom R₁ a R₂ majú vyššie uvedené významy, uvedie do reakcie s 2-chlórmetyl-4,5-dihydro-1H-imidazolom alebo 4-chlórmetyl-1-trifenylnetylimidazolom v rozpúšťadle, akým je dimetylformamid, v prítomnosti N,N-diizopropyletylamínu a v kúpeli vystavené ultrazvuku za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R₃ znamená 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylóvú skupinu, resp. 1-trifenylnetylimidazol-4-ylóvého derivátu všeobecného vzorca Ia, ktorý sa potom zbaví ochrannej skupiny za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R₃ znamená 1H-imidazol-4-ylóvú skupinu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R₃ znamená 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylóvú skupinu, sa môžu taktiež pripraviť spôsobom podľa nasledujúcej reakčnej schémy 2:



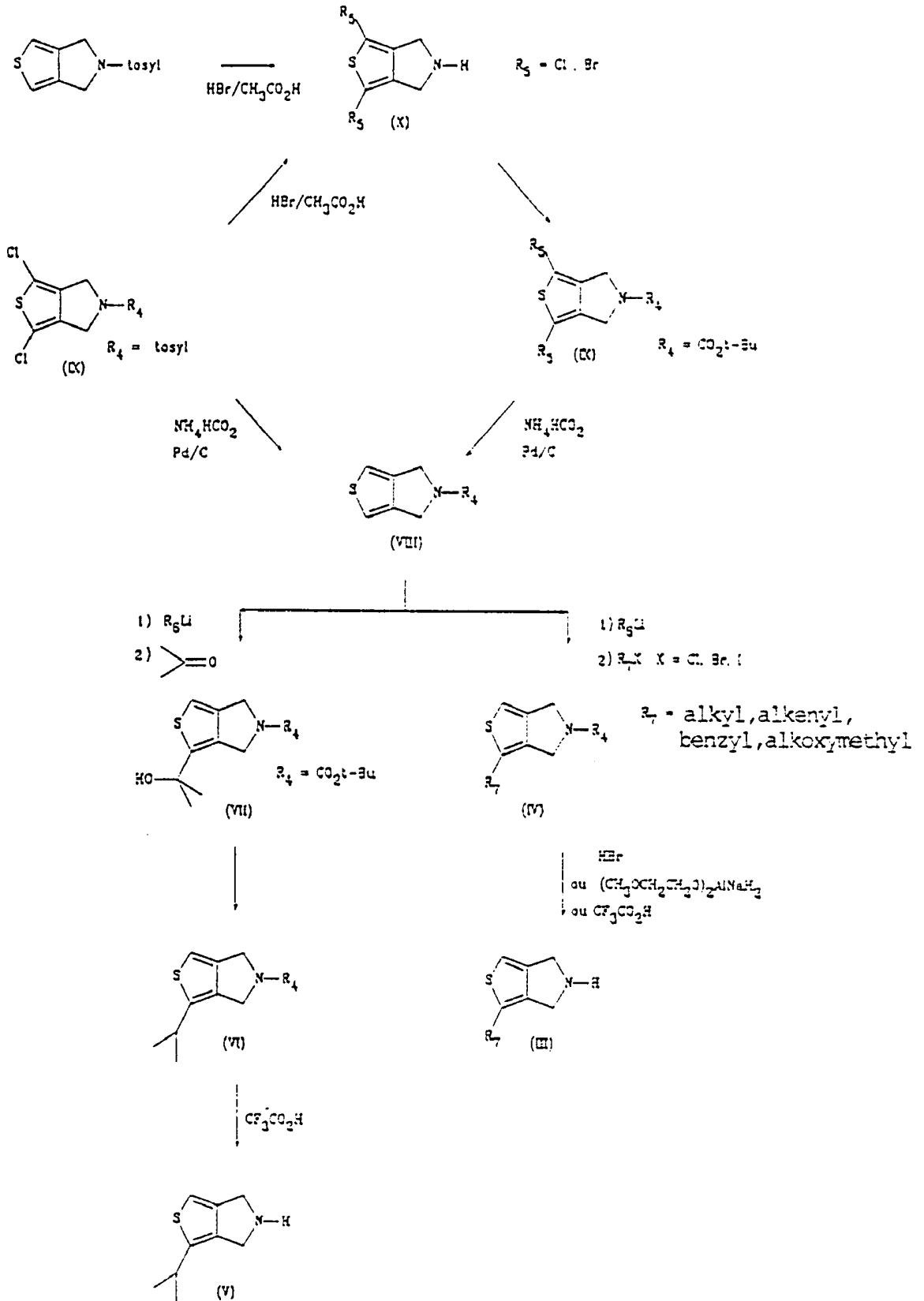
Tento spôsob spočíva v tom, že sa zlúčenina všeobecného vzorca A, v ktorom Y znamená atóm halogénu, uvedie do reakcie s etyl-2-aminoacetátom v prítomnosti uhličitanu draselného, v rozpúšťadle, akým je dimetylformamid alebo dimetylsulfoxid, pri teplote okolia, následne sa získaný etyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-5-acetátový derivát uvedie do reakcie s etyléndiaminom v prítomnosti trimetylhlíniku, v rozpúšťadle, akým je toluén a pri teplote spätného toku.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R₃ znamená 1H-imidazol-4-ylóvú skupinu R₁ a R₂ znamenajú atómy vodíka, sa

môžu taktiež pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, v ktorom R_1 a R_2 znamenajú atómy brómu, s mravčanom amonným v prítomnosti paládia na uhlí a následným odstránením ochranej skupiny v zlúčenine všeobecného vzorca Ia, v ktorom R_1 a R_2 znamenajú atómy vodíka.

Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca II závisí na charaktere substituentov R_1 a R_2 . Jednotlivé spôsoby prípravy zlúčenín všeobecného vzorca II sú uvedené v reakčných schémach 3 až 6.

Spôsob podľa nasledujúcej reakčnej schémy 3:



sa týka prípravy zlúčenín všeobecného vzorca II, v ktorom R_2 znamená atóm vodíka a R_1 znamená alkylovú, alkenylovú, benzylovú alebo alkoxyetylovú skupinu (zlúčeniny všeobecného vzorca III), alebo v ktorom R_2 znamená atóm vodíka a R_1 znamená rozvetvenú alkylovú skupinu (zlúčenina vzorca V a analogickej zlúčeniny).

Podľa tohto spôsobu sa zlúčenina všeobecného vzorca VIII, v ktorom R_4 znamená tosylovú skupinu alebo terc.butoxykarbonylovú skupinu uvedie do reakcie so silnou zásadou, akou je napríklad zlúčenina vzorca R_6Li , v ktorom R_6 znamená alkylovú alebo dialkylaminovú skupinu, najmä n-butylovú alebo diizopropylaminovú skupinu, v rozpúšťadle, akým je tetrahydrofurán, pri teplote blízkej $-70\text{ }^\circ\text{C}$, a potom s halogenidom vzorca R_7X , v ktorom X znamená atóm chlóru, atóm brómu alebo atóm jódu a R_7 znamená alkylovú, alkenylovú, benzylovú alebo alkoxyetylovú skupinu, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca IV, na ktorú sa potom pôsobí komplexným hydridom bis(2-metoxyetoxy)hlinitosodným v rozpúšťadle, akým je toluén, pri teplote spätného toku, alebo kyselinou bromovodíkovou pri teplote blízkej $90\text{ }^\circ\text{C}$ alebo kyselinou trifluóroctovou pri teplote blízkej $0\text{ }^\circ\text{C}$ za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca II.

Podľa ďalšieho spôsobu sa zlúčenina všeobecného vzorca VIII, v ktorej R_4 znamená terc.butoxykarbonylovú skupinu, uvedie do reakcie so silnou zásadou, akou je R_6Li , kde R_6 znamená dialkylaminovú skupinu, a potom s acetónom za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca VII, ktorá po reakcii s kyselinou octovou v rozpúšťadle, akým je chloroform, a v prítomnosti chloridu vápenatého a po reakcii s mravčanom amonným v prítomnosti paládia na uhlí poskytne zlúčeninu všeobecného vzorca VI, ktorá sa potom uvedie do reakcie s kyselinou trifluóroctovou za vzniku zlúčeniny vzorca V. Použitie iného ketónu namiesto acetónu umožní získať analogické zlúčeniny, v ktorých je izopropylová skupina nahradená inou rozvetvenou alkylovou skupinou.

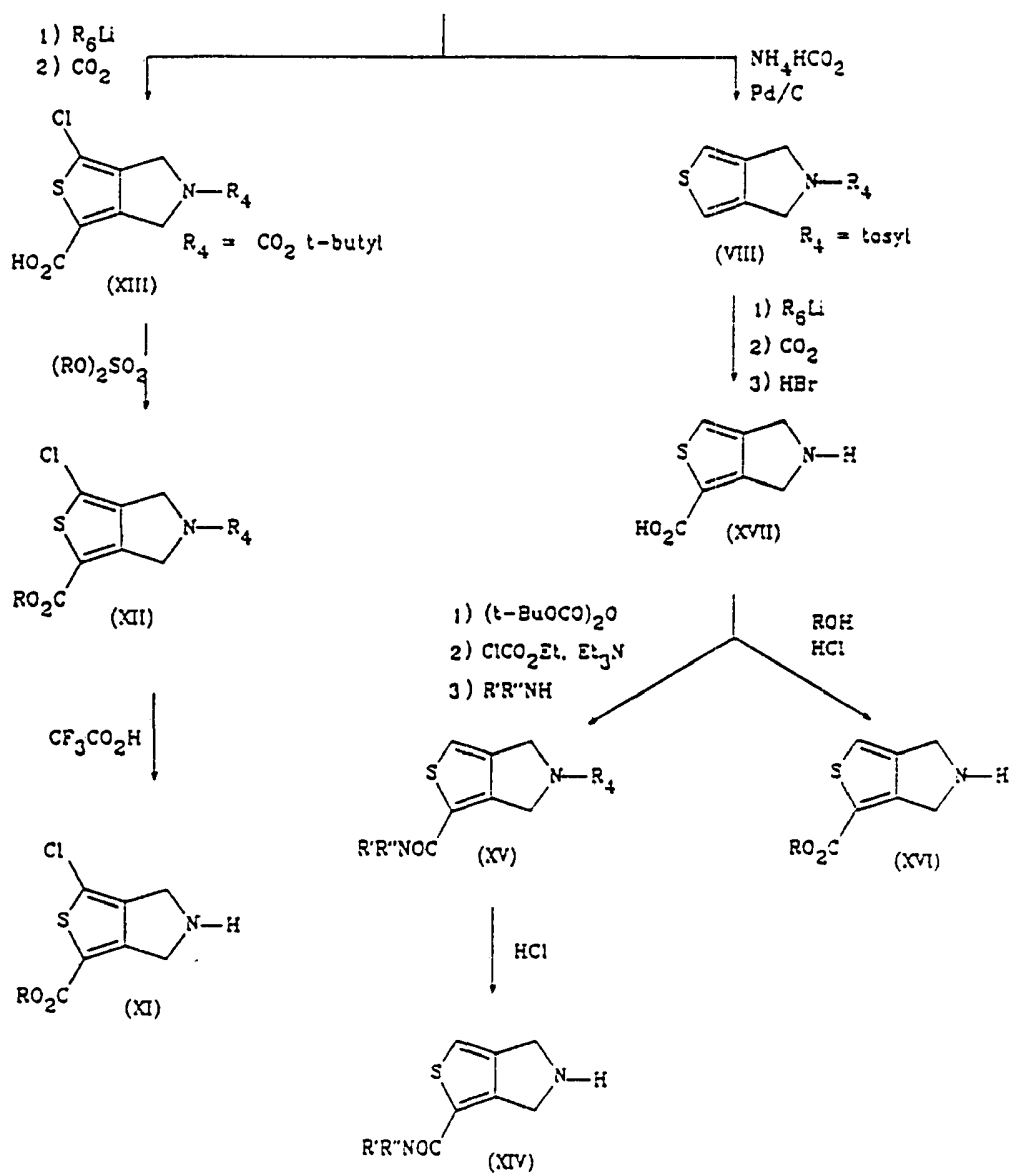
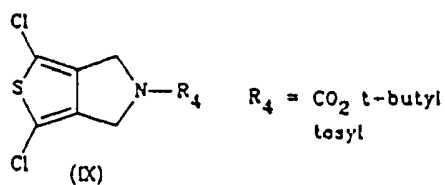
Zlúčenina všeobecného vzorca VIII, v ktorom R_4 znamená

terc.butoxykarbonylovú skupinu, sa získa reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca X, v ktorom R₅ znamená atóm chlóru alebo atóm brómu, s di-(1,1-dimetyl)etyl-dikarbonátom a potom reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IX, v ktorom R₄ znamená terc.butoxykarbonylovú skupinu, s mravčanom amonným v prítomnosti paládia na uhlí v rozpúšťadle, akým je metanol, a pri teplote asi 65 °C.

Zlúčenina všeobecného vzorca VIII, v ktorom R₄ znamená tosylovú skupinu, sa získa reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IX, v ktorom R₅ znamená atóm chlóru a R₄ znamená tosylovú skupinu, s mravčanom amonným v prítomnosti paládia na uhlí v rozpúšťadle, akým je metanol, a pri teplote asi 65 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca X, v ktorom R₅ znamená atóm chlóru alebo atóm brómu, sa získajú reakciou 1,3-dichlór-5,6-dihydro-5-tosyl-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu, resp. 5,6-dihydro-5-tosyl-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu s kyselinou bromovodíkovou v prítomnosti kyseliny octovej.

Spôsoby zahrnuté v nasledujúcej reakčnej schéme 4:

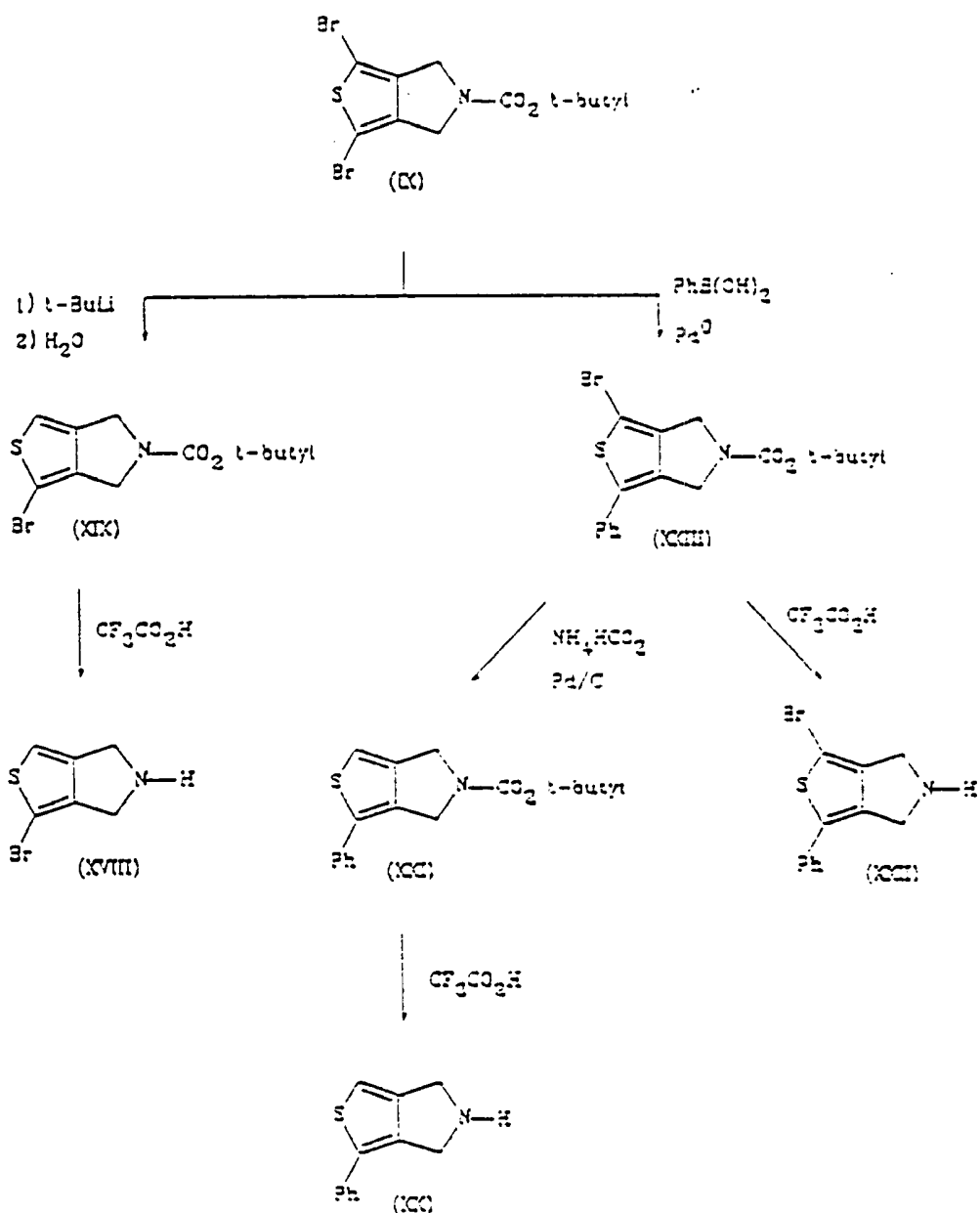


sa týkajú prípravy zlúčenín všeobecného vzorca II, v ktorom R_2 znamená atóm chlóru a R_1 znamená skupinu CO_2R (zlúčeniny všeobecného vzorca XI), alebo v ktorom R_2 znamená atóm vodíka a R_1 znamená skupinu $CONR'R''$ alebo CO_2R (zlúčeniny vzorcov XIV a XVI), pričom R , R' a R'' majú vyššie uvedené významy.

Podľa jedného z týchto spôsobov sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca IX, v ktorom R_4 znamená terc.butoxykarbonylovú skupinu, so silnou zásadou, akou je terc.butyllítium v rozpúšťadle, akým je tetrahydrofurán, a potom s oxidom uhličitým za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XIII, ktorá sa potom uvedie do reakcie so sulfátom všeobecného vzorca $(RO)_2SO_2$, v ktorom R má vyššie uvedený význam, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XII, ktorá sa potom uvedie do reakcie s kyselinou trifluóroctovou za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XI.

Podľa ďalšieho z uvedených spôsobov sa zlúčenina všeobecného vzorca IX, v ktorom R_4 znamená tosylovou skupinu, prevedie na zlúčeninu všeobecného vzorca VIII ďalej uvedenou metódou, následne sa táto zlúčenina uvedie do reakcie so silnou zásadou, akou je n-butyllítium, v rozpúšťadle, akým je tetrahydrofurán, pri teplote blízkej $-70\text{ }^\circ\text{C}$, a potom s oxidom uhličitým a nakoniec s kyselinou bromovodíkovou v kyseline octovej za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XVII, na ktorú sa buď pôsobí di-(1,1-dimetyl)etylđikarbonátom, potom etylchlórformiátom v prítomnosti trietylamínu a nakoniec amínom všeobecného vzorca $R'R''NH$, v ktorom R' a R'' majú vyššie uvedený význam, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XV, ktorá sa uvedie do reakcie s plynným chlorovodíkom v rozpúšťadle, akým je etylacetát, pri teplote blízkej $20\text{ }^\circ\text{C}$ za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XIV, alebo sa na ňu pôsobí plynným chlorovodíkom a alkoholom všeobecného vzorca ROH pri teplote asi $70\text{ }^\circ\text{C}$ za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XVI, v ktorom R má vyššie uvedený význam.

Spôsoby zahrnuté v nasledujúcej reakčnej schéme 5



sa týkajú prípravy zlúčenín všeobecného vzorca II, v ktorom jeden zo substituentov R₁ alebo R₂ znamená atóm vodíka a druhý znamená atóm brómu (zlúčenina všeobecného vzorca XVIII) alebo v ktorom R₂ znamená atóm vodíka alebo atóm brómu a R₁ znamená fenylovú skupinu (zlúčeniny všeobecných vzorcov XX a XXII).

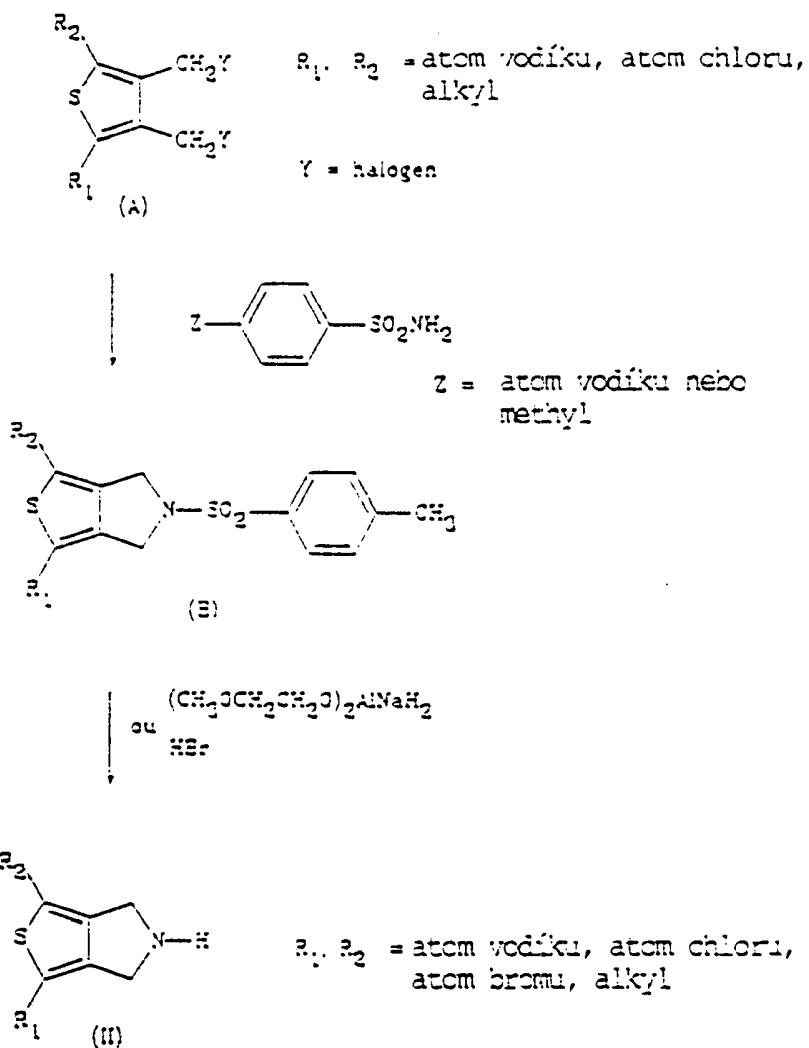
Podľa jedného z týchto spôsobov sa zlúčenina všeobecného vzorca IX uvedie do reakcie so silnou zásadou, akou je terc.-

butyllítium, v rozpúšťadle, akým je tetrahydrofurán, pri teplote blízkej -70°C , a potom s vodou za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XIX.

Podľa ďalšieho spôsobu sa zlúčenina všeobecného vzorca IX uvedie do reakcie s kyselinou fenyloboronovou v prítomnosti paládia-(0) vo funkcii katalyzátora a zásady, akou je uhličitan sodný, v rozpúšťadle, akým je zmes toluénu a vody, pri teplote blízkej 90°C za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XXIII, na ktorú sa potom pôsobí mravčanom amonným v prítomnosti paládia na uhlí, v rozpúšťadle, akým je metanol, pri teplote blízkej 65°C za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XXI.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov XVIII, XX a XXII sa získajú z príslušných zlúčenín všeobecných vzorcov XIX, XXI a XXIII reakciou s kyselinou trifluóroctovou.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II, v ktorom R_1 a R_2 znamenajú atómy vodíka, chlóru alebo brómu alebo alkylové skupiny, sa získajú spôsobom podľa nasledujúcej reakčnej schémy 6:



Zlúčenina všeobecného vzorca A, v ktorom Y znamená atóm halogénu a R_1 a R_2 znamenajú atómy vodíka alebo chlóru alebo alkylové skupiny, sa uvedie do reakcie s arylsulfonamidom, akým je fenylsulfonamid alebo p-toluénsulfonamid, v rozpúšťadle, akým je dimetylformamid, v prítomnosti uhličitanu draselného, pri teplote asi 100 °C, následne sa získaná zlúčenina všeobecného vzorca B uvedie do reakcie s komplexným hydridom bis(2-metoxyetoxy)hlinitosodným v rozpúšťadle, akým je toluén.

pri teplote spätného toku, alebo sa uvedie do reakcie s kyselinou bromovodíkovou v kyseline octovej pri teplote asi 90 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca A sú popísané v literatúre alebo sa môžu pripraviť známymi metódami.

V nasledujúcej časti popisu bude vynález bližšie objasnený pomocou konkrétnych príkladov jeho uskutočnenia, ktoré však majú len ilustračný charakter a nijak neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený formuláciou patentových nárokov. Príklady 1 až 5 sa týkajú prípravy zlúčenín všeobecného vzorca II spôsobmi ilustrovanými v reakčných schémach 3 až 6. Chemické štruktúry pripravených zlúčenín boli potvrdené príslušnými analýzami.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Stupeň 1.1

5-Tosyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol

K roztoku 28,34 g (0,81 molu) 1,3-dichlór-5-tosyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu v 800 ml metanolu sa pod atmosférou dusíka pridá 28 g paládia na uhlí (10%) obsahujúceho 50% vody a potom ešte 96 g (1,52 molu) mravčanu amonného. Reakčná zmes sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 3 hodín, následne sa k nej opäť pridá 28 g vlhkého paládia na uhlí a reakčná zmes sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom ešte počas 24 hodín. Po odfiltrovaní hydrogenačného katalyzátora na rozsievkovej zemine sa filtrát odparí do sucha a zvyšok sa rekryštalizuje z metanolu, pričom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok: 16,64 g (73 %),

teplota tavenia: 125-127 °C.

Stupeň 1.2

1-Metyl-5-tosyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol

K roztoku 3,5 g (12,5 mmolu) 5-tosyl-5,6-dihydro-4H-tieno-
/3,4-c/pyrrolu v 40 ml bezvodného tetrahydrofuránu sa pri
teplote -70 °C pridá 9,4 ml (15 mmolu) 1,6M roztoku butyllítia
v hexáne. Po 15 minútach sa pridá ešte 1 ml (16 mmolov) jód-
metánu a zmes sa mieša pri teplote okolia počas 30 minút,
následne sa naleje do 200 ml vody. Vylúčená zrazenina sa od-
filtruje a premyje hexánom. Po chromatografickom prečistení na
silikagéle za použitia elučnej sústavy tvorenej zmesou etyl-
acetátu a hexánu v objemovom pomere 1:9 sa získa požadovaná
zlučienina vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok: 3,16 g (86 %),
teplota tavenia: 158-160 °C.

Stupeň 1.3

1-Metyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-hydrobromid

Zmes 3,1 g (10,6 mmolu) 1-metyl-5-tosyl-5,6-dihydro-4H-
tieno/3,4-c/pyrrolu a 3,1 g (32,9 mmolu) fenolu v 43 ml 33%
roztoku kyseliny bromovodíkovej v kyseline octovej sa v
zatavenej trubici zahrieva na vodnom kúpeli na teplotu 90 °C
počas 3 hodín. Reakčná zmes sa potom prefiltruje a filtrát sa
naleje do 150 ml vody a trikrát extrahuje 150 ml dietyléteru.
Vodná fáza sa odparí do sucha a zvyšok sa premyje acetómom.
Získa sa požadovaná zlučienina vo forme pevného pastovitého
produktu.

Výťažok: 0,64 g (27 %).

Príklad 2

1,3-Dichlór-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol

Zmes 6,98 g (0,02 molu) 1,3-dichlór-5-tosyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu a 50 ml 33% roztoku kyseliny bromovodíkovej v kyseline octovej sa v zatavenej trubici zahrieva na vodnom kúpeli na teplotu 90 °C počas 90 minút. Reakčná zmes sa potom ochladí, vylúčená zrazenina sa odfiltruje, dvakrát premyje dietyléterom a vysuší. Získa sa 4,75 g požadovanej zlúčeniny vo forme hydrobromidu (teplota tavenia vyššia ako 270°C). Reakciou tejto soli s uhličitanom sodným vo vode sa získa požadovaná zásada.

Výťažok: 3,35 g,

teplota tavenia: 80,5-82,5 °C.

Príklad 3

1-Bróm-3-fenyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-trifluóracetát

Stupeň 3.1

1,3-Dibróm-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-hydrobromid

Zmes 5,5 g (0,019 molu) 5-tosyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu a 60 ml 33% roztoku kyseliny bromovodíkovej v kyseline octovej sa zahrieva na teplotu 90 °C počas jednej hodiny. Reakčná zmes sa potom ochladí, vylúčená zrazenina sa odfiltruje a dvakrát premyje dietyléterom a vysuší, pričom sa získa požadovaná zlúčenina.

Výťažok: 4,6 g,

teplota tavenia: vyššia ako 270 °C.

Stupeň 3.2

1,3-Dibróm-5-/(1,1dimetyl)etoxy/karbonyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol

Do suspenzie 1 g (2,74 mmolu) 1,3-dibróm-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu v 6,5 ml dioxánu sa po kvapkách a pri

teplote 0 °C pridá roztok 0,9 g (4,12 mmolu) di-(1,1-dimetyl)-etyl-dikarbonátu v 3,5 ml dioxánu a potom ešte 4 ml 2M roztoku hydroxidu sodného. Po jedn hodinovom miešaní pri teplote okolia sa zrazenina odfiltruje, dvakrát sa premyje 5 ml vody a vysuší pri teplote 70 °C. Získa sa požadovaná zlúčenina vo forme bieleho pevného produktu.

Výťažok: 0,95 g (91 %),

teplota tavenia: 144-145 °C.

Stupeň 3.3

1-Bróm-3-fenyl-5-/(1,1-dimetyl)etoxy/karbonyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol

K roztoku 3,2 g (8,3 mmolu) 1,3-dibróm-5-/(1,1-dimetyl)-etoxy/karbonyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu v 45 ml toluénu sa pridá 0,91 g (7,5 mmolu) kyseliny fenyloboronovej, 0,209 g (0,38 mmolu) dibenzylidenacetónpaládia(0), 0,397 g (1,5 mmolu) trifenylfosfínu a 7,5 ml (15 mmolov) 2M roztoku uhličitanu sodného. Reakčná zmes sa potom zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 5,5 hodiny, následne sa ochladí. Organická fáza sa dekantuje, premyje vodou, vysuší nad síranom horečnatým a odparí do sucha. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéle za použitia elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 5:95. Získa sa požadovaná zlúčenina vo forme pevného bieleho produktu.

Výťažok: 0,98 g (34 %),

teplota tavenia: 139-140 °C.

Stupeň 3.4

1-Bróm-3-fenyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-trifluóracetát

K 0,98 g (1,32 mmolu) 1-bróm-3-fenyl-5-/(1,1-dimetyl)etoxy/karbonyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu sa pridá 1,5 ml

kyseliny trifluóroctovej. Po 10 minútach pri teplote okolia sa rozpúšťadlo odparí do sucha. Pridá sa 5 ml toluénu a zmes sa odparí do sucha. Zvyšok sa rozotrie s 5 ml dietyléteru, prefiltruje a vysuší. Získa sa požadovaná zlúčenina vo forme pevného nažltlého produktu.

Výťažok: 0,95 g (91 %).

Príklad 4

1,3-Dimetyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol

Stupeň 4.1

1,3-Dimetyl-5-tosyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol

K suspenzii 180 g uhličitanu draselného v 900 ml dimetylformamidu, zohriatej na teplotu 100 až 110 °C, sa za miešania v priebehu 6 hodín po kvapkách pridá roztok 10 g (0,048 molu) 3,4-bis(chlórmetyl)-2,5-dimetyltiofénu a 8,22 g p-toluénsulfonamidu v 600 ml bezvodného dimetylformamidu. Po ukončení tohoto prídavku sa reakčná zmes udržiava pri tej istej teplote ešte počas 30 minút, následne sa prefiltruje a pevný podiel sa premyje dimetylformamidom. Filtrát sa zahustí vo vákuu, k zvyšku sa pridá 100 ml etanolu a zmes sa prefiltruje. Zvyšný pevný podiel sa premyje etanolom a vysuší, pričom sa získa požadovaná zlúčenina.

Výťažok: 9,39 g,

teplota tavenia: 163-164 °C.

Stupeň 4.2

1,3-Dimetyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol

K suspenzii 9,1 g (0,03 molu) 1,3-dimetyl-5-tosyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu v 42 ml bezvodného toluénu sa pri teplote okolia prileje zmes 38 ml 3,4M roztoku komplexného

hydridu bis(2-metoxyetoxy)hlinito-sodného v toluéne a 10 ml bezvodného toluénu. Reakčná zmes sa potom zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 2 hodín a 30 minút, následne sa zmes ochladí na teplotu okolia a naleje sa do 400 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Organická fáza sa trikrát premyje 50 ml vody a extrahuje 0,5N roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Pevný podiel, ktorý sa vylúči pridaním roztoku uhličitanu sodného, sa odfiltruje, premyje vodou a vysuší, pričom sa získa požadovaná zlúčenina.

Výťažok: 3,12 g,

teplota tavenia: 110-112 °C (za rozkladu)

Príklad 5

1-/(1-metyl)etyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-trifluór-acetát

Stupeň 5.1

1,3-Dichlór-5-/(1,1-dimetyl)etoxy/karbonyl-5,6-dihydro-4H-tieno-
/3,4-c/pyrrol

K suspenzii 50 g (182 mmolov) 1,3-dichlór-5,6-dihydro-5H-tieno/3,4-c/pyrrol-hydrobromidu v 500 ml dioxánu sa pri teplote 0 °C po kvapkách pridá roztok 61,64 g (232 mmolov) di-(1,1-dimetyl)etyl-dikarbonátu v 275 ml dioxánu a potom ešte 274 ml 2M roztoku hydroxidu sodného. Po jednoodinovom miešaní pri teplote okolia sa vylúčená zrazenina odfiltruje, následne sa dvakrát premyje 500 ml vody a vysuší pri teplote 70 °C, pričom sa získa požadovaná zlúčenina.

Výťažok: 51 g (95 %),

teplota tavenia: 112-114 °C.

Stupeň 5.2

5-/(1,1-Dimetyl)etoxy/karbonyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol

K roztoku 8,82 g (30 mmolov) 1,3 dichlór-5-/(1,1-dimetyl)-etoxy/karbonyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu v 75 ml metanolu sa pridá 17,6 g 10% paládia na uhlí obsahujúceho 50 % vody a potom ešte 41,6 g (600 mmolov) mravčanu amonného. Zmes sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 24 hodín, následne sa ochladí, prefiltruje cez stípec celitu, dvakrát premyje 50 ml dichlórmetánu a odparí do sucha. Zvyšok sa vyberie 100 ml dichlórmetánu, prefiltruje a odparí do sucha, pričom sa získa olejovitý produkt, ktorý pomaly kryštalizuje.

Výťažok: 4,54 g (68 %),
teplota tavenia: 36-38 °C.

Stupeň 5.3

1-(2-Hydroxy-2-propyl)-5-/(1,1-dimetyl)etoxy/karbonyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol

K roztoku 0,7 ml (5 mmolov) N,N-diizopropylamínu v 20 ml bezvodného tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C pridá 3,15 ml (5 mmolov) 1,6M roztoku butyllítia v hexáne. Po 30 minútach sa zmes ochladí na teplotu -70 °C, následne sa k nej pridá roztok 0,95 g (4,2 mmolu) 5-/(1,1-dimetyl)etoxy/karbonyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu v 15 ml tetrahydrofuránu. Po jednej hodine pri teplote -70 °C sa pridá 1,54 ml (21 mmolov) acetónu a potom sa zmes mieša pri teplote okolia cez noc. Reakčná zmes sa naleje do 50 ml vody a potom trikrát extrahuje 30 ml dichlórmetánu. Organická fáza sa vysuší nad síranom sodným a potom odparí do sucha. Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagéle za použitia elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a cyklohexánu v objemovom pomere 1:4. Získa sa požadovaná zlúčenina vo forme pevného bieleho produktu.

Výťažok: 0,425 g (36 %),
teplota tavenia: 113,5 °C.

Stupeň 5.4

1-(1-Propen-2-yl)-5-/(1,1-dimetyl)etoxy/karbonyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol

K roztoku 0,81 g (2,86 mmolu) 1-(2-hydroxy-2-propyl)-5-/(1,1-dimetyl)etoxy/karbonyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu v 60 ml chloroformu sa pridá 5 g chloridu vápenatého a 0,17 ml (3 mmoly) kyseliny octovej. Zmes sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 24 hodín, prefiltruje, premyje 5% roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysuší nad síranom sodným a odparí do sucha. Získa sa požadovaná zlúčenina vo forme olejovitého produktu.

Výťažok: 0,78 g.

Stupeň 5.5

1-/(1-Metyl)etyl/-5-/(1,1-dimetyl)etoxy/karbonyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol

K roztoku 0,78 g (2,9 mmolu) 1-(1-propen-2-yl)-5-/(1,1-dimetyl)etoxy/karbonyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu v 40 ml metanolu sa pridá 3,7 g (59 mmolov) mravčanu amonného a potom 0,9 g 10% paládia na uhlí. Reakčná zmes sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 8 hodín, následne sa prefiltruje cez stípec celitu a odparí do sucha. Zvyšok sa vyberie 50 ml etylacetátu, premyje 20 ml vody, vysuší nad síranom sodným a odparí do sucha. Po chromatografickom prečistení na stípci silikagélu za použitia elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1:4 sa získa požadovaná zlúčenina vo forme olejovitého produktu.

Výťažok: 0,49 g (63 %).

Stupeň 5.6

1-/(1-Metyl)etyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-trifluór-acetát

Roztok 0,49 g (1,8 mmolu) 1-/1-(1-metyl)etyl/-5-/(1,1-dimetyl)etoxy/karbonyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu v 0,5 ml kyseliny trifluóroctovej sa mieša počas 30 minút pri teplote blízkej 20 °C. Po odparení rozpúšťadla sa získa požadovaná zlúčenina vo forme olejovitého produktu.
Výťažok: 0,51 g (kvantitatívny).

Príklad 6

1,3-Dichlór-5-/(4,5dihydro-1H-imidazol-2-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-dihydrochlorid

Roztok 2,13 g (0,011 molu) 1,3-dichlór-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu a 2,5 ml N,N-diizopropyletylamínu v 25 ml dimetylformamidu sa naleje do zmesi 1,95 g (0,0125 molu) 2-chlórmetyl-1H-4,5-dihydroimidazol-hydrochloridu, 2,5 ml N,N-diizopropyletylamínu a 25 ml dimetylformamidu. Zmes sa potom vystaví účinku ultrazvuku počas 8 hodín, následne sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v 75 ml soľanky a päťkrát extrahuje 50 ml metylénchloridu. Organický roztok sa vysuší a zahustí, pričom sa získa zvyšok, ktorý sa rozpustí v 50 ml izopropanolu a k získanému roztoku sa pridá 14 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej v izopropanolu. Vylúčené kryštály získané po ochladení, sa odfiltrujú a premyjú dietyléterom, pričom sa získa požadovaná zlúčenina.

Výťažok: 0,5 g,

teplota tavenia: 206-213 °C (za rozkladu).

Príklad 7

5-/(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno-
/3,4-c/pyrrol-hydrochlorid

Stupeň 7.1

Etyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-5-acetát

Do banky o obsahu 250 ml sa pod atmosférou argónu zavedie 13,18 g (0,0945 molu) etylaminoacetát-hydrochloridu, 33,8 g (0,245 molu) uhličitanu draselného a 60 ml dimetylformamidu. Získaná zmes sa ochladí na teplotu 5 °C, následne sa k nej v priebehu 25 minút pridá 8,5 g (0,0315 molu) 3,4-bis(brómme-tyl)tiofénu rozpusteného v 30 ml dimetylformamidu. Táto zmes sa mieša pri teplote okolia počas 67 hodín. Zmes sa potom naleje do 500 ml ľadovej vody a trikrát extrahuje éterom. Organická fáza sa trikrát premyje vodou, zlúči, prefiltruje a zahustí za zníženého tlaku, pričom sa získa požadovaná zlúče-nina.

Výťažok: 1,57 g (0,007 molu, 24 %).

Stupeň 7.2

5-/(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno-
/3,4-c/pyrrol-hydrochlorid

Do trojhrdlovej banky o obsahu 150 ml sa pod atmosférou argónu zavedie 17 ml toluénu a 8,9 ml (0,0213 molu) 25% roztoku trimetylhliniku v hexáne. Zmes sa ochladí na ľade, následne sa k nej pridá po kvapkách 1,28 g (0,0213 molu) etyléndiamínu vo forme roztoku v 5 ml toluénu. Reakčná zmes sa ohreje na teplotu 60 °C a k takto ohriatej zmesi sa pridá 1,5 g (0,0071 molu) 5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-5-acetátu etylnatého vo forme roztoku v 17 ml toluénu. Reakčná zmes sa zahreje pod spätným chladičom na teplotu varu, oddestiluje sa 15 ml rozpúšťadla a var sa udržiava počas jednej hodiny a 30 minút. Po ochladení na teplotu -10 °C sa pridá 10 ml vody, 40 ml dichlórmetánu a 20 ml etylacetátu a zmes sa mieša počas 30 minút. Suspenzia sa naleje do 100 ml etylacetátu, premyje vodou, vysuší a odparí pri zníženom tlaku. Získa sa pevný produkt (0,9 g), ktorý sa prevedie na hydrochlorid pomocou 0,1N roztoku kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole. Potom sa prevedie rekryštalizácia zo zmesi izopropanolu a etylacetátu v objemovom pomere 4:1, pričom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme pevného bieleho produktu.

Výťažok: 0,5 g (0,002 molu, 28 %),
teplota tavenia: 212-215 °C.

Príklad 8

1,3-Dibróm-5-/(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol

Roztok 1,82 g (0,005 molu) 1,3-dibróm-5,6-4H-tieno/3,4-c/-pyrrol-hydrobromidu a 2,5 ml N,N-diizopropyletylamínu v 25 ml dimetylformamidu sa naleje do zmesi 1,15 g (0,0073 molu) 2-chlórmetyl-1H-4,5-dihydroimidazol-hydrochloridu, 1 ml N,N-diizopropyletylamínu a 25 ml dimetylformamidu. Reakčná zmes sa vystaví počas 12 hodín účinku ultrazvuku, následne sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v 75 ml soľanky, následne sa extrahuje 5 krát 30 ml metylénchloridu. Organický roztok sa vysuší a zahustí, pričom sa získa zvyšok, ktorý sa rozpustí v 50 ml vody. Zrazenina vylúčená po pridaní 5N vodného roztoku hydroxidu sodného sa premyje vodou. Získa sa 1,3 g požadovanej zlúčeniny.

Výťažok: 1,3 g,
teplota tavenia: 175 °C (za rozkladu).

Príklad 9

1-Chlór-5-/(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-dihydrochlorid

Stupeň 9.1

2-Chlór-3,4-bis(hydroxymetyl)tiofén

20 g (0,095 molu) 2,5-dichlór-3,4-bis(hydroxymetyl)tiofenu sa nasype do suspenzie 20 g 10% paládia na uhlí v 500 ml metanolu, v ktorom bolo predbežne rozpustené 20 g (0,35 molu) hydroxidu draselného. Zmes sa mieša a zahrieva pod spätným

chladičom na teplotu varu, pričom sa reakčnou zmesou vedie prúd vodíka. Po 24 hodinách sa odfiltruje hydrogennačný katalyzátor a filtrát sa zahustí, následne sa získaný zvyšok zavedie do 50 ml chladnej vody a získaná zmes sa extrahuje dvakrát 100 ml a potom ešte 6 krát 50 ml dietyléteru. Éterová fáza sa vysuší nad síranom horečnatým a zahustí, pričom sa získa požadovaná zlúčenina.

Výťažok: 8,49 g,

teplota tavenia: 63-69 °C.

Stupeň 9.2

2-Chlór-3,4-bis(brómetyl)tiofén

Roztok 20 ml bromidu fosforitého v 75 ml tetrachlórmetánu sa v priebehu 30 minút naleje do zmesi 8,29 g (0,0464 molu) 2-chlór-3,4-bis(hydroxymetyl)tiofénu a 300 ml tetrachlórmetánu, chladenej vo vodnom kúpeli. Zmes sa potom mieša počas 1 hodiny pri teplote okolia, následne sa k nej pridá 175 ml studenej vody. Organická fáza sa oddeľí, premyje 10% vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a 100 ml vody a vysuší nad síranom horečnatým. Roztok sa zahustí, pričom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme olejovitého produktu ktorý sa použije ako taký v nasledujúcom reakčnom stupni.

Stupeň 9.3

Etyl-2-(1-chlór-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-5-yl)acetát

Roztok 12,58 g (0,041 molu) 2-chlór-3,4-bis(brómetyl)tiofénu v 40 ml dimetylformamidu sa po kvapkách naleje do zmesi 17,77 g etyl-2-aminoacetát-hydrochloridu, 45,5 g uhličitanu draselného v jemne rozomletom stave a 80 ml dimetylformamidu, chladenej na teplotu 5 °C. Reakčná zmes sa potom mieša pri teplote okolia počas 2 hodín, následne sa naleje do 400 g zmesi vody s ľadom a získaná zmes sa mieša ešte počas 15

minút. Zmes sa 5 krát extrahuje 100 ml dietyléteru a éterová fáza sa dvakrát premyje 100 ml soľanky, následne sa vysuší nad síranom horečnatým a zahustí. Získa sa požadovaná zlúčenina vo forme olejovitého produktu.

Výťažok: 9,49 g.

Stupeň 9.4

1-Chlór-5-/(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-dihydrochlorid

Roztok 6,85 g (0,114 molu) etyléndiamínu v 30 ml toluénu sa po kvapkách naleje do zmesi 90 ml bezvodného toluénu a 57 ml (0,114 molu) 2M roztoku trimetylhliníku v toluénu, ochladenej na teplotu 0 °C. Zmes sa potom na olejovom kúpeli zahrieva na teplotu 60 °C, následne sa k nej pridá roztok 9,38 g (0,038 molu) etyl-2-(1-chlór-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-5-yl)-acetátu v 90 ml toluénu. Reakčná zmes sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 1 hodiny a 30 minút, následne sa ochladí na teplotu -10 °C a hydrolyzuje v 60 ml vody pri udržiavaní teploty v teplotnom rozmedzí od -10 °C do -5 °C. Pridá sa 250 ml metylénchloridu a 150 ml etylacetátu, odfiltrujú sa minerálne soli, oddelí sa organická fáza, ktorá sa trikrát premyje 250 ml vody. Organická fáza sa vysuší a zahustí vo vákuu. Získa sa 4,41 g produktu, ktorý sa rozpustí v 75 ml izopropanolu a k získanému roztoku sa pridá 40 ml 1M roztoku kyseliny chlorovodíkovej v izopropanole. Roztok sa zahustí a požadovaná zlúčenina sa získa kryštalizáciou zvyšku z 45 ml etanolu.

Výťažok: 4,50 g,

teplota tavenia: 217-219 °C (za rozkladu).

Príklad 10

1-Etoxykarbonyl-5-/(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-dihydrochlorid

Stupeň 10.1

1-Karboxy-5-tosyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol

K roztoku 3,5 g (12,5 mmolu) 5-tosyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu v 40 ml bezvodného tetrahydrofuránu sa pridá pod atmosférou argónu a pri teplote $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 9,4 ml (15 mmolu) 1,5M roztoku butyllítia v hexáne. Po 10 minútach sa zmes naleje na 200 g pevného oxidu uhličitého (suchý ľad) a odparí do sucha. Pridá sa 50 ml vody a získaná suspenzia sa prefiltruje a filtrát sa naleje do 1M kyseliny chlorovodíkovej. Získa sa zlúčenina, ktorá sa odfiltruje a vysuší, pričom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme krémovo zafarbeného pevného produktu.

Výťažok: 2,85 g (70 %),

teplota tavenia: $234\text{--}235\text{ }^{\circ}\text{C}$ (za rozkladu).

Stupeň 10.2

1-Karboxy-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-hydrobromid

Zmes 0,5 g (1,54 mmolu) 1-karboxy-5-tosyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu a 5 ml 33% roztoku kyseliny bromovodíkovej v kyseline octovej, uloženej v zatavenej trubici, sa zahrieva na vodnom kúpeli na teplotu $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 15 minút. Reakčná zmes sa potom ochladí, vylúčená zrazenina sa odfiltruje, dvakrát premyje dietyléterom a vysuší, pričom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme hydrobromidu.

Výťažok: 0,32 g (83 %),

teplota tavenia: $281,3\text{--}281,7\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Stupeň 10.3

1-Etoxykarbonyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-hydrochlorid

Suspenziou 3,3 g (13,2 mmolu) 1-karboxy-5,6-dihydro-4H-

tieno/3,4-c/pyrrol-hydrobromidu v 75 ml etanolu, zahrievanú na teplotu varu pod spätným chladičom, sa počas 4 hodín vedie prúd chlorovodíka. Rozpúšťadlo sa potom odparí a zvyšok sa dvakrát rozotrie s 20 ml dietyléteru, pričom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme béžovo zafarbeného pevného produktu.
Výťažok: 2,46 (80 %),
teplota tavenia: 163 °C (za rozkladu).

Stupeň 10.4

1-Etoxykarbonyl-5-/(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-dihydrochlorid

Roztok 0,65 g 1-etoxykarbonyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/-pyrrol-hydrochloridu a 1,47 ml N,N-diizopropyletylamínu v 15 ml dimetylformamidu sa naleje do zmesi 0,75 g 2-chlórmetyl-1H-4,5-dihydroimidazol-hydrochloridu, 0,5 ml N,N,diizopropyletylamínu a 15 ml dimetylformamidu. Reakčná zmes sa potom vystaví účinku ultrazvuku počas 4 hodín, následne sa odparí do sucha. Zvyšok sa rozpustí v 3 ml etanolu a získaný roztok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu za použitia etanolu ako elučného činidla. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok spracuje 5 ml izopropanolu nasýteného chlorovodíkom, pričom sa získa požadovaná zlúčenina.

Výťažok: 0,182 g,
teplota tavenia: 213-215 °C (za rozkladu).

Príklad 11

1-Etyl-5-/(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-dihydrochlorid

Stupeň 11.1

1-Etyl-5-tosyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol

K roztoku 1,4 g 5-tosyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu v 15 ml bezvodného tetrahydrofuráne sa pridá pri teplote -70 °C 3,75 ml 1,6M roztoku 1,6M n-butyllítia v hexáne. Potom sa pridá 0,51 ml jódetánu a zmes sa mieša pri teplote okolia počas 2 hodín, následne sa získaný roztok naleje do 100 ml ľadovej vody. Pevný podiel sa odfiltruje, premyje hexánom a rekryštalizuje z etanolu, pričom sa získa požadovaná zlúčenina.

Výťažok: 0,16 g,

teplota tavenia: 117-120 °C.

Stupeň 11.2

1-Etyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-hydrochlorid

K roztoku 4,8 g 1-etyl-5-tosyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu v 50 ml bezvodného toluénu sa prileje pri teplote okolia 20 ml 3,4M roztoku komplexného hydridu bis(2-metoxyetoxy)-hlinito-sodného v toluéne. Zmes sa potom zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 26 hodín, následne sa ochladí na teplotu okolia a naleje sa do 300 ml 1N hydroxidu sodného. Organická fáza sa trikrát premyje 10 ml vody, následne sa odparí do sucha. Zvyšok sa rozpustí v 5 ml izopropanolu nasýteného chlorovodíkom. Vylúčené kryštály sa odstredia, premyjú acetónom a vysušia, pričom sa získa požadovaná zlúčenina.

Výťažok: 0,3 g,

teplota tavenia: 149-151 °C.

Stupeň 11.3

1-Etyl-5-/(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-dihydrochlorid

Do banky o obsahu 25 ml sa zavedie 0,53 g 1-etyl-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-hydrochloridu, 1,47 ml N,N-diizopropyletylamínu a 15 ml dimetylformamidu, následne sa do banky

pridá roztok 0,75 g 2-chlórmetyl-1H-4,5-dihydroimidazol-hydrochloridu a 0,5 ml N,N-diizopropyletylamínu v 15 ml dimetylformamide. Reakčná zmes sa potom vystaví počas 8 hodín účinku ultrazvuku, následne sa odparí rozpúšťadlo a zvyšok sa chromatografuje na silikagéle za použitia etanolu ako elučného činidla. Produkt sa rekryštalizuje z 5 ml izopropanolu nasýteného chlorovodíkom, pričom sa získa požadovaná zlúčenina.

Výťažok: 0,233 g,

teplota tavenia: 207-208 °C (za rozkladu).

Príklad 12

1,3-Dibróm-5-/(1H-imidazol-4-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno-
/3,4-c/pyrrol-dihydrochlorid

Stupeň 12.1

1,3-Dibróm-5-/(1-trifenylmetyl-1H-imidazol-4-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol

Do banky o obsahu 50 ml sa zavedie 1,5 g (4,1 mmolu) 1,3-dibróm-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-hydrobromidu, 2,12 g (5,9 mmolu) 1-trifenylmetyl-4-chlórmetylimidazolu, 30 ml dimetylformamidu a 1,54 ml (9 mmolov) N,N-diizopropyletylamínu. Reakčná zmes sa potom vystaví počas 2 hodín účinku ultrazvuku, následne sa naleje na ľad. Vylúčená zrazenina sa odfiltruje, premyje vodou, vyberie 50 ml etylacetátu, vysuší nad síranom sodným, prefiltruje a odparí do sucha. Zvyšok sa prečistí chromatograficky na silikagéle za použitia elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a hexánu v objemovom pomere 1:1, pričom sa získa požadovaná zlúčenina vo forme pevného bieleného produktu.

Výťažok: 0,8 g (32 %)

Stupeň 12.2

1,3-Dibróm-5-/(1H-imidazol-4-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno-

/3,4-c/pyrrol-dihydrochlorid

Suspenzia 0,7 g (1,15 mmolu) 1,3-dibróm-5-/(1-trifenylnemetyl-1H-imidazol-4-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu v 14 ml 2M kyseliny chlorovodíkovej sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas jednej hodiny. Vylúčená zrazenina sa odfiltruje a premyje vodou. Zlúčené vodné fázy sa premyjú etylacetátom a potom odparia do sucha za vzniku 0,45 g gaštanovo hnedého zafarbeného pevného produktu, ktorý sa ponechá vykryštalizovať z izopropanolu. Získa sa požadovaná zlúčenina vo forme krémovo zafarbeného pevného produktu.

Výťažok: 0,082 g (17 %),

teplota tavenia: 221 °C (za rozkladu).

Príklad 13

5-/(1H-imidazol-4-yl)metylP-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-dihydrochlorid

Stupeň 13.1

5-/(1-Trifenylnemetyl-1H-imidazol-4-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol

Do banky o obsahu 100 ml sa zavedie 0,88 (1,45 mmolu) 1,3-dibróm-5-/(1-trifenylnemetyl-1H-imidazol-4-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu a 70 ml metanolu. K získanej suspenzii sa pridá 1,83 g (29 mmolov) mravčanu amonného a 0,6 g 10% paládia na uhlí. Zmes sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 8 hodín, následne sa ochladí a prefiltruje cez celit. Zvyšok sa premyje dvakrát 10 ml dichlórmetánu a filtráty sa odparia do sucha. Získa sa 0,34 g pevného produktu, ktorý sa prečistí chromatograficky na silikagelu za použitia elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 29:1, pričom sa z odpovedajúcej frakcie eulátu získa požadovaná zlúčenina.

Výťažok: 0,14 g (23 %).

Stupeň 13.2

5-/(1H-imidazol-4-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-
dihydrochlorid

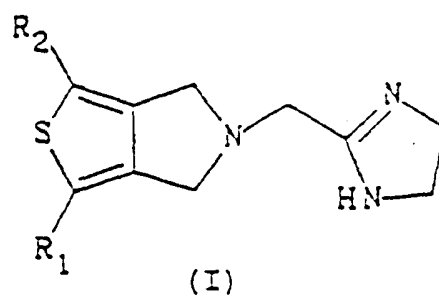
0,14 g (0,3 mmolu) 5-/(1-trifenylnmetyl-1H-imidazol-4-yl)-
metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrolu sa rozpustí v 1 ml
etanolu, následne sa k získanému roztoku pridá 1,5 ml 2M
kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa zahrieva na teplotu varu
pod spätným chladičom počas jednej hodiny. Vylúčená zrazenina
sa odfiltruje a filtrát sa dvakrát premyje 1 ml etylacetátu,
následne sa odparí do sucha. Zvyšok sa rozpustí v 2 ml
metanola, roztok sa odfarbí aktívnym uhlím. Po rekryštalizácii
z izopropanolu sa získa požadovaná zlúčenina vo forme slabé
krémovo sfarbeného pevného produktu.

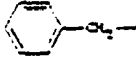


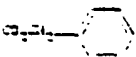
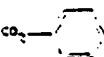
Výťažok: 0,075 g (86 %),

teplota tavenia: 260 °C.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú zhrnuté spoločne s ich
fyzikálnymi charakteristikami v nasledujúcich tabuľkách I a
II.

Tabulka I



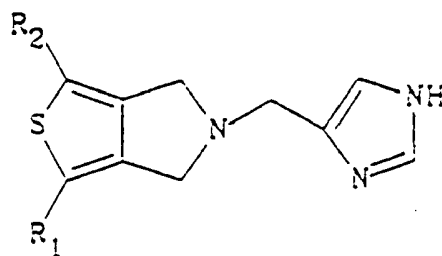
Sloučenina	R ₁	R ₂	Báze nebo sůl	T.t. (°C)
1	CH ₃	H	dihydrochlorid	208-210 (d)
2	CH ₂ CH ₃	H	dihydrochlorid	207-208 (d)
3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	dihydrochlorid	186-189 (d)
4	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	dihydrochlorid	196-198 (d)
5	CH(CH ₃) ₂	H	dihydrochlorid	213 (d)
6	CH ₂ CH=CH ₂	H	dihydrochlorid	> 270 (d)
7		H	dihydrochlorid	196-199 (d)
8	Br	H	dihydrochlorid	211-213 (d)
9		Br	dihydrochlorid	245-247 (d)
10		H	dihydrochlorid	209 (d)
11	CH ₂ OCH ₃	H	dihydrochlorid	> 270 (d)
12	CO ₂ C ₂ H ₅	H	dihydrochlorid	171-174 (d)
13	CO ₂ iC ₃ H ₇	H	dihydrochlorid	179-181 (d)
14	CO ₂ C ₂ H ₅	Cl	dihydrochlorid	213-215 (d)
15	CONHCH ₃	H	dihydrochlorid	220 (d)
16	F	H	dihydrochlorid	203-204
17		H	dihydrochlorid	193-199 (d)
18		H	dihydrochlorid	211-214 (d)
19	H	H	hydrochlorid	212-215

Tabuľka I (pokračovanie)

zlúčenina	R ₁	R ₂	Zásada alebo soľ	T.t. (°C)
20	CH ₃	CH ₃	dihydrochlorid	237-238
21	Cl	Cl	dihydrochlorid	206-213
22	Br	Br	zásada	175 (d)
23	Cl	H	dihydrochlorid	217-219 (d)

(d) = za rozkladu

Tabuľka II



Zlúčenina	R ₁	R ₂	Zásada alebo soľ	(°C)
24	H	H	dihydrochlorid	260 (d)
25	Br	Br	dihydrochlorid	221 (d)
26	Cl	Cl	dihydrochlorid	229-231 (d)
27	Cl	H	dihydrochlorid	241-243 (d)

(d) = za rozkladu

Zlúčeniny podľa vynálezu majú farmakologickú α_2 -antagonizujúcu účinnosť a boli v tomto ohľade podrobené rôznym biologickým testom.

1) Antagonizmus účinkov klonidínu na odvádžajúcu cievu (vas deferens) u krysy.

Toto stanovenie sa uskutočňuje na odvádžajúcej cieve krysy, stimulovanej kmitočetom 0,1 Hz v prítomnosti 30 nanomolov prazosinu a jedného mikromolu kokáinu podľa metódy popísanej G.M.Drew-om v *European Journal of Pharmacology*, 42, 123-130 (1977). Pre zlúčeniny podľa vynálezu sa stanovili hodnoty pA_2 v rozmedzí od 6,5 do 9,4.

2) Antagonizmus väzby 3H -klonidínu na α_2 -adrenergné receptory

Tento test sa uskutočňuje s použitím membránových preparátov kryšieho mozgu podľa metódy popísanej D.A. Greenberg-om a kol. v *Life Sci.* 19,69 (1976). Po 30 minútovej inkubácii v prítomnosti tritiovaného klonidínu (0,05 až 7 nmol/l) sa zmes obsahujúca uvedený preparát prefiltruje a vykoná sa stanovenie rádioaktivity zvyšku metódou podľa P.B.M..W.M. Timmermans-a a kol., popísanú v *European Journal of Pharmacology*, 70, 7 (1981). Inhibičné koncentrácie 50 (IC_{50}) stanovené pre zlúčeniny podľa vynálezu sa pohybujú od 0,02 do 3,02 μ mol/l.

Výsledky uvedených biologických testov ukazujú, že zlúčeniny podľa vynálezu majú in vitro antagonizujúce vlastnosti voči adrenergným receptorom typu α_2 . Vzhľadom k týmto farmakologickým vlastnostiam sa môžu zlúčeniny podľa vynálezu použiť pre liečenie cukrovky, obezity, hypotenzie, pooperačnej paralýzy ilea alebo/a záduchu.

Zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú taktiež α_1 -antagonizujúcu účinnosť, ktorá je demonštrovaná biologickými testami na izolovanej králičej pulmonálnej tepne (pľucnice).

Tento test sa uskutočňuje v nasledujúcich podmienkach: kráľici (Fauve de Bourgogne) s telesnou hmotnosťou od 2 do 3 kg sa utratili a ponechali vykrvacať, následne sa z nich vybrali pľúcnice, ktoré sa pozdĺžne rozrezali a zo získanej vrstvy pľúcnicovej steny sa narezali pásy o šírke 1,2 až 2 mm o dĺžke 20 mm. Tieto pásy vaskulárneho tkaniva sa ponoria do fyziologického roztoku (zloženie, vyjadrené v mmol/l: chlorid sodný 137, chlorid draselný 2,7, chlorid vápenatý 1,8, dihydrogénfosforečnan sodný 0,4, hydrogénuhličitan sodný 11,9, hexahydrát chloridu horečnatého 1,1, dextróza 5,9, dvojsodná soľ kyseliny etyléndiamintetraoctovej 0,027 a kyselina askorbová 0,057), cez ktorý je vedená plynná zmes obsahujúca 95 % kyslíka a 5 % oxidu uhličitého a ktorý je udržiavaný na teplote 37 °C. Tieto pásy sú potom počas 4 hodín vystavené napätiu v ťahu 4 g, ktoré je znížené na 2 g bezprostredne pred začiatkom pokusu. Vtedy sa vykoná kontrakcia tkaniva študovanou zlúčeninou a pomocou polygrafu Grass (model 7D) a snímačmi tlaku sa zaznamená rezultujúce napätie. Vynesú sa dve krivky koncentrácia-odozva s kumulatívnymi koncentraciami zlúčeniny (od 100 nmol/l do 3 mmol/l), následne sa do kúpeľa pridá alifuzosín, ktorý je alfa₁-antagonizujúcim činidlom, v koncentrácii 1 μmol/l, a toto činidlo sa ponechá v styku s tkanivom počas 30 minút. Vynesie sa tiež ďalšia krivka koncentrácia-odozva a táto krivka sa porovná s druhou kontrolnou krivkou.

Alfa₁-antagonizujúci účinok sa meria koncentráciou vyvolávajúcou kontrakciu rovnú 50 % maximálnej odzvy. Pre zlúčeninu podľa vynálezu sa táto koncentrácia pohybuje od 1,3 do 2,6 μmol/l.

Tieto výsledky ukazujú, že zlúčeniny podľa vynálezu majú in vitro antagonizujúce vlastnosti voči adrenérnym receptorom typu alfa₁. Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu teda použiť pre liečenie urinárnej inkontinencie.

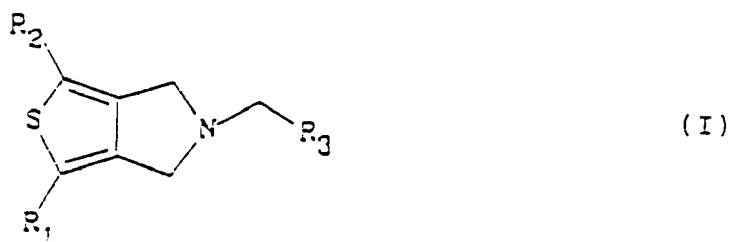
Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu formulovať do ľubovoľne vhodnej galenickej formy, v ktorej sú obsiahnuté prípadne v

kombinácii s ľubovoľnou, farmaceuticky vhodnou pomocnou látkou a ktorá je použiteľná pre perorálne alebo parenterálne podanie. Takéto formy môžu napríklad zahrňovať tabletky, dražé kapsule, roztoky atď..

Denné dávky zlúčenín podľa vynálezu sa môžu pohybovať od 0,1 do 20 mg/kg v prípade perorálneho podania.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Pyrrolové deriváty všeobecného vzorca I



v ktorom

R₁ znamená atóm vodíka, atóm halogénu, lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka, alkoxymetylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, benzylovú skupinu, fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atómy halogénov a alkylové skupiny, skupinu CO₂R, v ktorej R znamená lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu, alebo skupinu CONR'R'', v ktorej R' a R'' každý nezávisle jeden od druhého znamená atóm vodíka alebo lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,

R₂ znamená atóm vodíka, atóm halogénu alebo lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka

a

R₃ znamená 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yllovú skupinu alebo 1H-imidazol-4-yllovú skupinu,

ako i ich adičné soli s farmaceuticky prijateľnými kyselinami.

2. Pyrrolové deriváty všeobecného vzorca I, v ktorom R_3 znamená 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yllovú skupinu.

3. Pyrrolové deriváty všeobecného vzorca I, v ktorom R_3 znamená 1H-imidazol-4-yllovú skupinu.

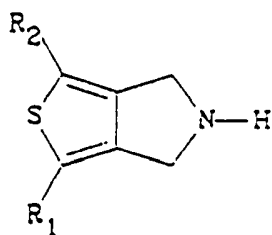
4. 1-Etyl-5-/(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-dihydrochlorid.

5. 1-Etoxykarbonyl-5-/(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-dihydrochlorid.

6. 1,3-Dibróm-5-/(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol.

7. 1-Chlór-5-/(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)metyl/-5,6-dihydro-4H-tieno/3,4-c/pyrrol-dihydrochlorid.

8. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, pričom vo všeobecnom vzorci I R_3 znamená 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yllovú skupinu, v y z n a č e n ý t ý m, že sa zlúčenina všeobecného vzorca II



(II)

v ktorom R₁ a R₂ majú významy uvedené v nároku 1, uvedie do reakcie s 2-chlórmetyl-4,5-dihydro-1H-imidazolom v rozpúšťadle, akým je dimetylformamid, v prítomnosti N,N-diizopropyletylamínu a v kúpeli vystavenom účinku ultrazvuku.

9. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, pričom v uvedenom všeobecnom vzorci I R₁ znamená 1H-imidazol-4-yllovú skupinu, v y z n a č e n ý t ý m , že sa zlúčenina všeobecného vzorca II, v ktorom R₁ a R₂ majú významy uvedené v nároku 1, uvedie do reakcie s 4-chlórmetyl-1-trifenylnymetylimidazolom v rozpúšťadle, akým je dimetylformamid, v prítomnosti N,N-diizopropyletylamínu a v kúpeli vystavenom účinku ultrazvuku, následne sa zlúčenina uvedie do reakcie s kyselinou chlorovodíkovou pri teplote asi 100 °C.

10. Liečivo, v y z n a č e n é t ý m , že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa nároku 1,

11. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č e n á t ý m , že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 v kombinácii s ľubovoľnou vhodnou farmaceutickou pomocnou látkou.