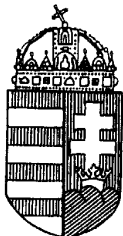


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(22) Bejelentés napja: 1987. 09.30.

(21) 4402/87

(41) (42) Közzététel napja: 1989.12.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.12.28. SZKV/1990.12.

(11) Lajstromszám:

201 766 B

(51) Int Cl⁵

C 07 D 495/04

(72) Feltalálók:

dr. Bálint János, Debrecen, 20%,
dr. Tóth György, Nyíregyháza, 40%,
Zagyva Adél, Debrecen, 15%,
Mihókné dr. Borbély Ildikó, 10%,
dr. Emri Józsefné, Debrecen, 5%,
Mudráné Kántor Éva, Ebes, 5%,
Demkóné Mestyan Gabriella, Debrecen, 5% (HU)

(73) Szabadalmaz:

BIOGAL Gyógyszergyár, Debrecen (HU)

(54) ELJÁRÁS 5-(2-KLÓR-BENZIL)-4,5,6,7-TETRAHIDRO-TIENO[3,2-C]PIRIDIN ÉS GYÓGYÁSZATILAG ELFOGADHATÓ SÓI GAZDASÁGOS IPARI ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás az 5-(2-klór-benzil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridin és gyógyászati lag elfogadható sói gazdaságos ipari előállítására a 2-(2-tienil)-etil-amin és formaldehid koncentrációjával, majd savas közegben történő gyűrűzárás sal képződött 4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]piridin és 2-klór-benzil-klorid fázistranszfer-katalizátor jelen

létében történő reagáltatásával oly módon, hogy a 4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]piridint a képződési reakcióelegyben reagáltatják vízzel nem elegyedő szerves oldószer, lúgosítás és katalizátor hozzáadása után a 2-klór-benzil-kloriddal.

A vegyület gyulladásgátló, értágító és véralvadásgátló hatású.

A leírás terjedelme: 3 oldal, ábra nélkül

HU 201 766 B

A találmány tárgya eljárás 5-(2-klór-benzil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridin és gyógyszeratílag elfogadható sói gazdaságos ipari előállítására oly módon, hogy a 2-(2-tienil)-etil-amin és formaldehid reakciójával előállított 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridint közvetlenül a képződési reakcióelegyben reagáltatjuk 2-klór-benzil-kloriddal az intermedierek kipreparálása nélkül.

Az 5-(2-klór-benzil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridin-hidrogén-klorid mint gyulladásgátló, értágító és véráldadágátldó gyógyszerhatóanyag, bír gyakorlati jelentőséggel.

A 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridin előállítása az irodalomban eddig ismertetett eljárások alapján többféle reakcióutat követve is megvalósítható.

Az egyik lehetséges megoldás szerint gyűrűzárással először kialakítják a tieno-piridin-vázát, majd a kapott vegyületet kapcsolják 2-klór-benzil-kloriddal. A ciklizációt a 181.928. számú magyar szabadalmi leírás szerint 2-tienil-etil-aminból kiindulva klórmetil-metiléterrel 31%-os, 1,3,5-trisz-(n-butil)-hexahidro-1,3,5-triazinnal 65%-os, kitermeléssel valósítják meg. Hasonló hozam (60-65%) érhető el formaldehiddel történő kondenzációt követő, sav hatására végbemenő gyűrűzárással, a 7503968. és 7523786. számú francia szabadalmi leírások szerint. Gronowitz és Sandberg ugyancsak formaldehiddel 82,6%-os kitermelést értek el (Ark. Kemi. 32.217.970.).

A 2-klór-benzil-klorid kapcsolására a tieno-piridin-vázra szintén több lehetőség kínálkozik. Így például fázistranszfer-reakcióval a 3.534.827. számú NSZK-beli szabadalmi leírás szerint 31,7-63,5%-os, szerves tercier amin jelenlétében a 61.271291. számú japán szabadalmi leírás szerint kb. 72,4%-os, kálium-karbonát jelenlétében (Chim. Ther. 9.483.1974) 50%-os kitermeléssel nyerhető az 5-(2-klór-benzil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridin sósavas sója formájában.

A célvegyület előállításának egy másik lehetséges módja szerint először N-(2-klór-benzil)-2-(2-tienil)-etil-amin képeznek, majd ezt követően végzik el a ciklizációt. A gyűrűzárás megvalósítható egy lépésben vagy az intermedierek kipreparálásával, például formaldehiddel a 4.127.580. USA-beli szabadalmi leírás szerint 64%-os kitermeléssel vagy a 78.01004. holland szabadalmi leírás szerint 71,4%-os kitermeléssel illetve paraformaldehid alkalmazásával 75,6-83,0%-os, klór-metil-pivaláttal 51,0%-os, 1,3,5-trisz-(n-butil)-hexahidro-1,3,5-triazinnal 60%-os, illetve klórmetil-metiléterrel és klórmetil-metiltioéterrel 90%-os kitermeléssel a 181.928. számú magyar szabadalmi leírás szerint.

Alapvető hátrányt jelent a megoldások mindkét variációja esetében, hogy a gyártás többlépéses reakciók kivitelezését igényli, illetve az, hogy az a céltermék vonatkozásában relatíve alacsony kitermelések miatt igen költséges.

Vonatkozik ez a 90%-os konverzióval végbemenő, N-(2-klór-benzil)-származék gyűrűzárásával megvalósított reakcióútra is, mivel a ciklizációhoz szükséges vegyületek, a klórmetil-metiléter és a klórmetil-metiltioéter előállítása, illetve a velük való műveletek kivitelezése emeli meg a költségeket.

További problémát jelent az, hogy az N-(2-klór-benzil)-2-(2-tienil)-etil-amin előállítása önmagában is nehéz, több reakciólépést foglal magába és a kiindulási anyagokra vonatkoztatott kitermelések is igen alacsonyak. Így például a 78.01004. számú holland szabadalmi leírás szerint a 2-tienil-etanolra vonatkoztatott kitermelés 70%, a 4.127.580. számú USA-beli szabadalmi leírás szerint tiofénre vonatkoztatva 39%.

A találmány feladata az eddig ismert megoldásoknál egyszerűbben, ipari méteretekben megvalósítható gazdaságos eljárás az 5-(2-klór-benzil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridin és gyógyszeratílag elfogadható sói előállítására.

A találmány azon a felismerésen alapszik, hogy a reakciókörülmények alkalmas megválasztásával, a reakcióidő lényeges lerövidítésével, az intermedierek /2-(2-tienil)-etil-amin-formimin, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridin/ kipreparálása nélkül egy lépésben megvalósítható a céltermék előállítása. Ezáltal a gyártás gyakorlati kivitelezése nagymértékben leegyszerűsödik és a kitermelés lényeges növekedésével gazdaságossá válik.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy a 2-(2-tienil)-etil-aminhoz formaldehidet adagolunk, majd a reakcióelegyet tömény sával kezeljük és 20-25 °C-on kevertetjük néhány órán keresztül. Ezt követően a reakcióelegyhez vízzel nem elegyedő szerves oldószert adunk, lúgosítjuk és hozzáadagolunk egy alkalmas fázistranszfer katalizátort, valamint 2-klór-benzil-kloridot.

Tapasztalataink szerint a 2-(2-tienil)-etil-amin kondenzációja formaldehiddel 2-(2-tienil)-etil-amin-formiminné formaldehid 20%-os vizes oldatában 15 perc alatt végbemegy. Mivel az intermediert nem preparáljuk ki, a formaldehidet a 2-(2-tienil)-etil-aminra számítva 1:1 mólarányban adagolva biztosítjuk. A kondenzáció és a gyűrűzárás mindössze 5-6 órát vesz igénybe.

Felismerésünk szerint, ha a reakcióelegyhez ezt követően vízzel nem elegyedő szerves oldószert, például benzolt adunk és vizes lúgodattal kezeljük, az erősen lúgos közegben a jelenlévő 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridin továbbreagáltatható 2-klór-benzil-kloriddal.

Tapasztalataink szerint a reakcióhoz szükséges fázistranszfer-katalizátorként legelőnyösebben tetra-butil-ammónium-hidrogén-szulfát alkalmazható, valamint a lúgosítást célszerű 10-40 t% nátrium-hidroxid-oldattal végezni.

A reakcióelegyben így előállított 5-(2-klór-benzil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridin a vizes fázisból benzollal kiextrahálható és frakcionált desztillációval tisztítható.

Találmányunkat az alábbi példában részletezzük anélkül, hogy oltalmi igényünket azokra korlátoznánk.

1. példa

12,7 g 2-(2-tienil)-etil-aminhoz (0,1 mól) keverés közben 15 perc alatt beadagolunk 15 g 20%-os formaldehid-oldatot (14,2 ml; formaldehidtartalom 3g; 0,1 mól). Ezt követően 3 órán át forrásban lévő vízfürdőn kevertetünk. Visszahűtjük szobahőmérsékletre és beadunk 9,85 g 37%-os sósavat

(8,3 ml; HCl-tartalom 3,65 g; 0,1 mól), 2 órán át szobahőmérsékleten kevertetünk. Hozzáadunk 80 ml benzolt, 100 g 20%-os nátrium-hidroxidot, 24,29 g 2-klór-benzil-kloridot (19,1 ml; 0,15 mól) és 17 g tetra-butil-ammónium-hidrogén-szulfátot (0,005 mól). 8 órán át szobahőmérsékleten intenzíven kevertetünk. Ezt követően a fázisokat szétválasztjuk, a vizes fázist 80 ml benzollal extraháljuk. Az egyesített benzolos extraktumokat 40 ml vízzel kirázzuk. A benzolos fázisról a benzolt vákuumban ledesztilláljuk. A desztillációs maradékot vákuumban frakcionáljuk (145–150 °C; 1,3 Hgmm). A frakcionált terméket 77 ml 1,3 n sósavas etanolban oldjuk, vákuumdesztillációval töményítjük, hűtjük, szűrjük, acetonnal mossuk, vákuumban szárítjuk.

Kihozatal: 2,5 g (71,5%)

Op.: 208–210 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás 5-(2-klór-benzil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridin és gyógyászati lag elfogadható sói gazdaságos ipari előállítására a 2-(2-tienil)-etilamin és formaldehid kondenzációjával, majd savas közegben történő gyűrűzárással képződött 4,5,6,7-

tetrahidro[3,2-c]piridin és 2-klór-benzil-klorid fázistranszfer-katalizátor jelenlétében történő reagáltatással, *azzal jellemezve*, hogy a 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridint a képződési reakcióelegyben reagáltatjuk, vízzel nem elegyedő szerves oldószer, lúgosítás és a katalizátor hozzáadása után a 2-klór-benzil-kloriddal.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan reakcióelegyet alkalmazunk a benzi lezéshez, melynél a formaldehidet 15–30 t%-os vizes oldata formájában adagoljuk a 2-(2-tienil)-etilaminra számítva 1:1 mólarányban.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan reakcióelegyet alkalmazunk a benzi lezéshez, melynél a savas közeg biztosítására a savtartalomra számítva 1:1 mólarányban adagoljuk a 15–37 t%.-os sósavat.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a lúgosítást 10–40 t%-os nátrium-hidroxid-oldattal végezzük.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy katalizátorként tetra-butil-ammónium-hidrogén-szulfátot használunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy vízzel nem elegyedő szerves oldószerként benzolt alkalmazunk.