

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 93787

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 99/04
C07d 99/06

Zgłoszono: 14.03.74 (P. 169540)

Pierwszeństwo: _____

Int. Cl.² C07D 491/04
C07D 513/04

Zgłoszenie ogłoszono: 01.10.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Centre d'Etudes pour l' Industrie Pharmaceu-
tique, Tuluza (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydyny

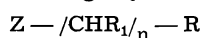
1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydyny stosowanych w medycynie i w weterynarii.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku odpowiadają wzorowi ogólnemu 1, w którym X oznacza tlen lub siarkę; R oznacza rodnik fenyłowy lub benzoilowy ewentualnie podstawiony przez co najmniej jeden atom chlorowca lub jedną grupę alkilową zawierającą 1—6 atomów węgla, grupę alkoksylową o 1—6 atomach węgla, grupę hydroksylową, grupę nitrową, aminową lub sulfonyloaminową; R₁ oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę hydroksylową, alkilową zawierającą 1—6 atomów węgla, alkoksylową zawierającą 1—6 atomów węgla, grupę nitrową lub aminową; R₂ oznacza atom wodoru lub chlorowca, n oznacza zero lub liczbę całkowitą od 1 do 15, symbole R₁ mogą mieć różne znaczenia w każdym rodniku CHR₁, gdy n jest wyższe od 1.

Wynalazek obejmuje także wytwarzanie soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi i czwartorzędowych pochodnych aminowych pochodnych o wzorze ogólnym 1.

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 polega na tym, że kondensuje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym X i R₂ mają podane uprzednio znaczenia, z halogenkiem o wzorze ogólnym:



w którym Z oznacza atom chlorowca, R, R₁ i n

2

mają podane uprzednio znaczenia, otrzymując w ten sposób sól pirydyniową o wzorze ogólnym 3 i uwodornia się następnie sól pirydyniową w celu otrzymania pochodnej o wzorze ogólnym 1.

Pochodne o wzorze ogólnym 1 otrzymane w ten sposób mogą być wydzielone w postaci wolnej i w postaci soli.

Reakcja kondensacji przeprowadzana jest zwłaszcza w środowisku utworzonym przez rozpuszczalnik obojętny taki, jak na przykład acetonitryl.

Jako czynnik uwodorniający stosuje się korzystnie pochodną redukującą taką, jak borowodorek metalu alkalicznego, na przykład borowodorek sodu. Redukcję tę przeprowadza się zwłaszcza w temperaturze pokojowej.

Wyjściowe /3,2-c/-tienopirydyny i /3,2-c/-furo-pirydyny są związkami znanymi opisanymi w literaturze.

Oczyszczanie substancji otrzymanych sposobem według wynalazku dokonywane jest zwłaszcza przez ekstrakcję przy pomocy rozpuszczalnika organicznego takiego jak eter, po dodaniu zasady (na przykład amoniaku), przez odparowanie rozpuszczalnika i zadanie pozostałości kwasem (na przykład HCl) powodującym wytrącanie się kryształów, które po przesączeniu są rekrystalizowane w etanolu.

Sole i czwartorzędowe pochodne amoniowe związków o ogólnym wzorze 1 są wytwarzane metodami dobrze znanymi specjalistom.

Następujące przykłady nieograniczające przytoczono dla objaśnienia sposobu według wynalazku.

Przykład I. Wytwarzanie 5-/2-chlorobenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyny w postaci chlorowodoru (pochodna 1).

Doprowadzono do wrzenia w ciągu czterech godzin roztwór 13,5 g /3,2-c/-tienopirydyny (0,1 mola), 17,7 g chlorku 2-chlorobenzylu w 150 cm³ acetonitrylu.

Po odparowaniu rozpuszczalnika stała pozostałość była utworzona z chlorku 5-/2-chlorobenzyl-/3,2-c/-tienopirydyny o temperaturze topnienia 166°C (pochodna 30). Związek ten rozpuszczono ponownie w roztworze utworzonym z 30 cm³ metanolu i 100 cm³ wody. Roztwór utrzymywany w temperaturze pokojowej zadano 20 g borowodoru sodu (NaBH₄) wprowadzanym w małych porcjach. Środkowo reakcyjne mieszano w ciągu dwunastu godzin, a następnie odparowano. Pozostałość ponownie rozpuszczono w wodzie i zakwaszono stężonym kwasem solnym w celu zniszczenia nadmiaru czynnika redukującego. Mieszaninę zalkalizowano następnie amoniakiem i ekstrahowano eterem. Roztwór eterowy przemyto wodą, osuszono i odparowano. Oleistą pozostałość rozpuszczono w 50 cm³ izopropanolu i dodano następnie roztwór kwasu solnego w etanolu.

Po przesączeniu i rekryształizacji z etanolu otrzymano kryształy chlorowodoru 5-/2-chlorobenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyny (wydajność 60%), której temperatura topnienia, określona w aparacie Koefflera, wynosiła 190°C.

Przykład II. Wytwarzanie 5-/4-metoksybenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyny w postaci chlorowodoru (pochodna 2).

Przeprowadzając reakcję 13,5 g (0,1 mola) /3,2-c/-tienopirydyny z 17,2 g (0,11 mola) chlorku 4-metoksybenzylu tą samą metodą, jak w przykładzie I, otrzymano z wydajnością 71% kryształy chlorowodoru, których temperatura topnienia, określona w aparacie Koefflera, wynosiła 214–216°C.

Przykład III. Wytwarzanie 5-/3,4,5-trójmetoksybenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyny w postaci chlorowodoru (pochodna 3).

Przeprowadzając reakcję 13,5 g (0,1 mola) /3,2-c/-tienopirydyny z 23,8 g (0,11 mola) chlorku 3,4,5-trójmetoksybenzylu otrzymano tą samą metodą, jak w przykładzie I, kryształy chlorowodoru (wydajność 79%), których temperatura topnienia określana w aparacie Koefflera wynosiła 200–205°C.

Przykład IV. Wytwarzanie 5-/2-hydroksy-2-feniloetylo-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyny w postaci chlorowodoru (pochodna 4).

Przeprowadzając reakcję 13,5 g /3,2-c/-tienopirydyny z 19,9 g bromku fenacylu tą samą metodą, jak w przykładzie I (ilość bromowodoru sodu była wystarczająca do uwodornienia jednocześnie pierścienia pirydynowego i grupy —CO— w bromku fenacylu przemienianej w —CHOH— otrzymano kryształy (chlorowodorek) z wydajnością 61%. Temperatura topnienia określana w aparacie Koefflera wynosiła 164–166°C.

Analogicznymi metodami wytworzono następujące związki:

— pochodna 5: 5-parachlorobenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 240°C);

— pochodna 6: 5-parachlorobenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-furopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 210°C);

— pochodna 7: 5-/3,5-dwumetoksybenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 195°C);

— pochodna 8: 5-/3,4,5-trójmetoksybenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-furopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 175°C);

— pochodna 9: 5-/3-metoksybenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 200°C);

— pochodna 10: 5-/3-metylobenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-furopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 210–220°C);

— pochodna 11: 5-/4-metylobenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-furopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 220–240°C);

— pochodna 12: 5-/2-fluorobenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, maleinian (temperatura topnienia 197–198°C);

— pochodna 13: 5-/3,4-dwuchlorobenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 210°C);

— pochodna 14: 5-/2-feniloetylo-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 226°C);

— pochodna 15: 5-/2-feniloetylo-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-furopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 235–240°C);

— pochodna 16: 5-/1-metylo-2-hydroksy-2-fenilo-/etylo-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 230°C);

— pochodna 17: 5-/2-parahydroksyfenilo-2-hydroksy-/etylo-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-furopirydyna (temperatura topnienia 179°C);

— pochodna 18: 5-/2-metylobenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 208–210°C);

— pochodna 19: 5-/3-metylobenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 215°C);

— pochodna 20: 5-/4-metylobenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 260°C);

— pochodna 21: 5-/4-fluorobenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 215°C);

— pochodna 22: 5-/2,6-dwuchlorobenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 200°C);

— pochodna 23: 5-/2-nitrobenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 180°C);

— pochodna 24: 5-/4-hydroksybenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 240°C);

— pochodna 25: 5-/2-parahydroksyfenilo-2-hydroksy-/etylo-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 216–218°C);

— pochodna 26: 5-/2-parametoksyfenilo-2-hydro-

ksy/-etylo/-4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 206—208°C);

— pochodna 27: 5-/2-parachlorofenylo-2-hydroksy/-etylo/-4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 194—196°C);

— pochodna 28: 5-/2-hydroksy-2-ortometoksyfenyloetylo/-4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 224°C);

— pochodna 29: 5-/2-hydroksy-2-metametoksyfenyloetylo/-4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydyna, chlorowodorek (temperatura topnienia 170°C).

Wyniki prób toksykologicznych i farmaceutycznych przedstawione poniżej uwydatniają interesujące działanie pochodnych o ogólnym wzorze 1, zwłaszcza działanie przeciwzapalne, rozszerzające naczynia i hamujące łączenie się trombocytów.

A. Badanie toksykologiczne. Badanie to uwiarydociło dobrą tolerancję pochodnych o ogólnym wzorze 1.

Dla orientacji $DL_{50}/24$ h/kg wagi ciała obliczone według metody Millera i Taintera na drodze dożylną wynosi dla myszy 60 mg dla pochodnej nr 3, 55 mg dla pochodnej nr 1 i 75 mg dla pochodnej nr 8.

Na drodze doustnej dla wszystkich pochodnych $DL_{50}/24$ h/kg wagi ciała są wyższe od 300 mg.

Próby podczas których regularnie dokonywano kontroli biologicznych wykazały, że pochodne o ogólnym wzorze 1 nie wywołały u zwierząt doświadczalnych podczas wszystkich prób toksycznych ostrej, chronicznej lub opóźnionej, żadnej reakcji miejscowej lub ogólnej, żadnego zaburzenia.

B. Badanie farmakologiczne.

1. Działanie przeciwzapalne. Działanie to było badane dwiema metodami:

a) Metodą obrzęku miejscowego wywołanego przez karageninę. 1%-owy roztwór karageniny (0,1 cm³) wstrzyknięto do mięśnia zginacza śródstopia tylnej prawej nogi szczura w czasie 0.

Wylosowane zwierzęta badane godzinę przedtem otrzymały nadto doustnie 100 mg/kg każdej z osobna badanej pochodnej oraz czynnika wywołującego stan zapalny w tym samym czasie co zastrzyk, a następnie godzinę i dwie i pół godziny potem. Pomiar dokonywany przy pomocy mikrometru Rocha w czasie 0, w godzinę, w dwie godziny, w trzy godziny i w pięć godzin po podaniu karageniny pozwoliły określić w funkcji czasu procent działania przeciwzapalnego w stosunku do wylosowanych zwierząt porównawczych. Wyniki wykazały, że na przykład, dla pochodnych nr 8 i 5 procent ten wynosi odpowiednio 38 i 45% po pierwszej godzinie 42 i 51% po drugiej godzinie 46 i 52% po trzeciej godzinie oraz 49 i 55% po piątej godzinie.

b) Metoda obrzęku ogólnego wywołanego albuminą białka jaja. Szczurowi dokonano jednoczesnego wstrzyknięcia dootrzewnowego 1 cm³ albuminy i 0,5 cm³ 1%-owego roztworu wodnego błękitu E-vensa.

Wylosowanym zwierzętom badanym podano również 100 mg per os badanej pochodnej na godzinę

przed podaniem albuminy i jednocześnie z podaniem albuminy.

Intensywność w ten sposób wywołanych objawów jest oceniana liczbowo według skali ocen od 1 do 5 w zależności od postępu zespołu zapalnego. Określono w ten sposób średnią intensywność obrzęku i procent zmniejszania reakcji obrzkowej w stosunku do zwierzęcia porównawczego. Procent ten dla pochodnych 8 i 5 wynosił, na przykład odpowiednio 59% i 62% po upływie drugiej godziny oraz 65% i 70% po upływie trzeciej godziny.

2. Działanie hamujące łączenie się trombocytów.

Surowica szczura bogata w trombocyty, normalnie mętna, stała się klarowna po dodaniu adenyliny dwufosforanowej, która powoduje łączenie się trombocytów. Jeśli taką samą próbę wykonuje się z surowicą uprzednio pobraną ze zwierzęcia, które otrzymało 100 mg/kg pochodnej posiadającej własności hamujące łączenie się trombocytów, łączenie się trombocytów nie następuje i surowica pozostaje mętna. Proste dawkowanie turbidymetryczne dokonane spektrofotometrem pozwala zatem ocenić zdolność powstrzymywania łączenia się trombocytów badanych pochodnych.

Próby dokonane z wybranymi losowo pięcioma szczurami (trzy porównawcze — dwa badane) pozwoliły stwierdzić, że na przykład pochodne 1, 5 i 6 ochraniają badane zwierzęta przed łączeniem się trombocytów w proporcjach wyższych od 95%.

3. Działanie rozszerzające naczynia obwodowe i mózgowe.

Badanie to przeprowadzono na króliku biorąc pod uwagę samo działanie rozszerzające naczynia pochodnych o wzorze ogólnym 1.

Podawanie badanemu zwierzęciu przez perfuzję roztworu zawierającego 10 mg/cm³ co minuta w ciągu 20 minut powodowało znaczne rozszerzenie naczyń mózgowych.

Badanie reograficzne wykazało wyraźny wzrost przepływu krwi w mózgu połączony ze zmniejszeniem oporu naczyń obwodowych.

Przytoczone badania toksykologiczne i farmakologiczne wykazały, że związki o ogólnym wzorze 1 przejawiają znaczną tolerancję, działają przeciwzapalnie, powstrzymują łączenie się trombocytów i powodują rozszerzenie naczyń.

Mogą one być stosowane przez podawanie doustnie w postaci tabletek, tabletek drażetowanych, kapsulek, kropli i syropu. Mogą one być również podawane doodbytniczo w postaci czopków i do krewnie w postaci roztworu do wstrzykiwania.

Każda pojedyncza dawka zawiera korzystnie od 0,025 do 0,5 g pochodnej o ogólnym wzorze 1, dawka dzienna powinna zmieniać się od 0,025 g do 1 g składnika czynnego. Dzięki swoim właściwościom przeciwzapalnym, powstrzymywania łączenia się trombocytów i rozszerzania naczyń, pochodne o ogólnym wzorze 1 mogą być z pożytkiem stosowane w terapii.

W trakcie leczenia krótkotrwałego lub długotrwałego skutecznie działają one w stanach zapalnych w kierunku zmniejszenia obrzęku, nadmiernego wydzielania, powstawania wysięku i u-

niknięcia utworzenia się zmian zapalnych. Są one wskazane w leczeniu obrzęków pourazowych lub pooperacyjnych, w chirurgii plastycznej lub ortopedycznej, w leczeniu stomatologicznym, w chorobach połączonych ze stanami zapalnymi (anginy, bronchity), reumatyzmy zapalne lub zwyrodniające, ostre choroby pozostawowe.

Ponadto, dzięki ich właściwościom powstrzymywania łączenia się trombocytów i rozszerzenia naczyń skutkują one zwłaszcza w leczeniu zaburzeń systemu krążenia mózgowego i obwodowego i zapobiegają komplikacjom zakrzepicowym w postaci ogniska kaszowego w błonie wewnętrznej tętnicy.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych pirydyny o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza tlen lub siarkę, R oznacza rodnik fenyłowy lub benzoilowy ewentualnie podstawiony przez co najmniej jeden atom chlorowca lub grupę alkilową zawierającą 1—6 atomów węgla, grupę alkoksylową zawierającą 1—6 atomów węgla, grupę hydroksylową, grupę nitrową, aminową lub sulfonyloaminową, R_1 oznacza wodór, chlorowiec lub grupę hydroksylową, alkilową zawierającą 1—6 atomów węgla, alkoksylową zawierającą 1—6 atomów węgla, grupę nitrową lub aminową, R_2 oznacza wodór lub chlorowiec, n oznacza zero lub liczbę całkowitą zawartą pomiędzy 1 i 15, symbole R_1 mogą mieć różne znaczenie w każdym rodniku CHR_1 , gdy n jest wyższe od 1, ich soli addycyjnych z kwasami ich czwartorzędowych pochodnych amoniowych, **znamienny tym**, że kondensuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym X i R_2 mają podane powyżej znaczenia, z halogenkiem o ogólnym wzorze $Z-CHR_n-R$, w którym Z oznacza atom chlorowca, R, R_1 i n mają powyżej podane znaczenia, otrzymując w ten sposób sól pirydyniową o ogólnym wzorze 3 i uwodornia się następnie sól pirydyniową w celu otrzymania pochodnej o ogólnym wzorze 1.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję kondensacji przeprowadza się w rozpuszczalniku obojętnym.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że rozpuszczalnik obojętny jest acetonitrylem.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że uwodornienie przeprowadza się za pomocą czynnika redukującego.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że czynnikiem redukującym jest borowodorek metalu alkalicznego.

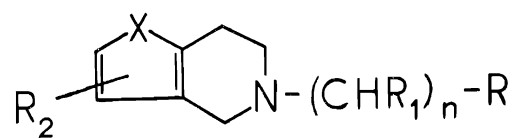
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji /3,2-c/-tienopirydynę z chlorem 2-chlorobenzylu otrzymując 5-/2-chlorobenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydynę.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji /3,2-c/-tienopirydynę z chlorem 4-metoksybenzylu, otrzymując chlorek 5-/4-metoksybenzyl-/3,2-c/-tienopirydyniowy, który następnie uwodornia się otrzymując 5-/4-metoksybenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydynę.

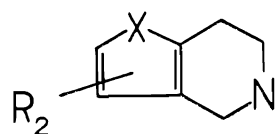
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji /3,2-c/-tienopirydynę z chlorem 3,4,5-trójetoksybenzylu otrzymując chlorek 5-/3,4,5-trójetoksybenzyl-/3,2-c/-tienopirydyniowy, który uwodornia się następnie otrzymując 5-/3,4,5-trójetoksybenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydynę.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji /3,2-c/-tienopirydynę z chlorem 5-parachlorobenzylu otrzymując chlorek 5-/3,4,5-trójetoksybenzyl-/3,2-c/-tienopirydyniowy, który następnie uwodornia się otrzymując 5-parachlorobenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydynę.

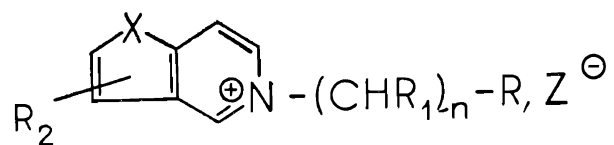
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji /3,2-c/-tienopirydynę z chlorem 2-fluorobenzylu otrzymując chlorek 5-/2-fluorobenzyl-/3,2-c/-tienopirydyniowy, który następnie uwodornia się otrzymując 5-/2-fluorobenzyl-/4,5,6,7-czterowodoro-/3,2-c/-tienopirydynę.



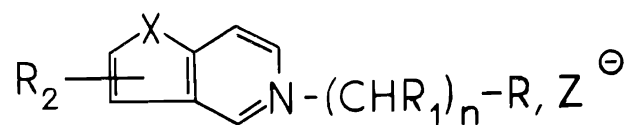
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4