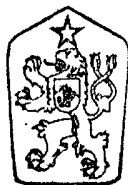


POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

237342
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 495/04



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 28 02 83
(21) (PV 5721-83)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 05 03 82
(P 32 07 939.7)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 14 12 84

(45) Vydáno 15 04 87

(72)
Autor vynálezu

SCHNEIDER CLAUS dr., INGELHEIM/R., WALTHER GERHARD dr.,
BINGEN/R., WEBER KARL-HEINZ dr., GAU-ALGESHEIM,
BECHTEL WOLF DIETRICH dr., APPENHEIM, BÖKE-KUHN KARIN dr.,
GAU-ALGESHEIM (NSR)

(73)
Majitel patentu

BOEHRINGER INGELHEIM KG, INGELHEIM/R. (NSR)

(54) Způsob výroby nových bazicky substituovaných 4-fenyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinů

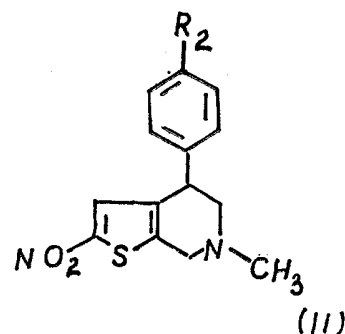
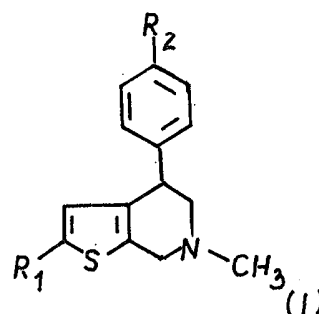
1

Způsob výroby nových bazicky substituovaných 4-fenyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinů obecného vzorce I ve kterém

R₂ představuje atom vodíku, fluoru či chloru, methoxyskupinu nebo methylovou skupinu, a jejich fyziologicky snášitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II ve kterém

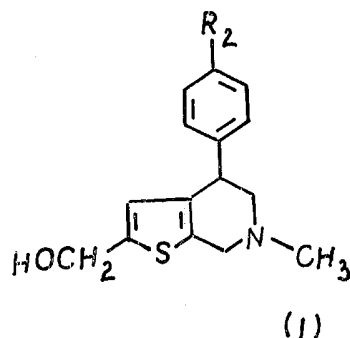
R₂ má shora uvedený význam, nechá reagovat s natriumborohydridem, a takto získaná výsledná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na fyziologicky nezávadnou adiční sůl s kyselinou.

2



Vynález popisuje nové 4-fenyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridiny, způsob jejich výroby a farmaceutické preparáty obsahující zmíněné sloučeniny jako účinné látky.

V nových sloučeninách odpovídajících obecnému vzorci I

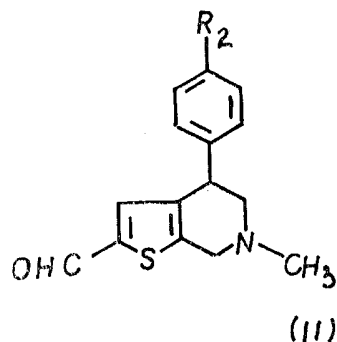


ve kterém

R₂ představuje atom vodíku, fluoru či chloru, methoxyskupinu nebo methylovou skupinu.

Vynález rovněž zahrnuje fyziologicky snášitelné adiční soli shora uvedených produktů s kyselinami.

Tyto nové sloučeniny je možno podle vynálezu připravit z thieno[2,3-c]pyridinů obecného vzorce II



ve kterém

R₂ má shora uvedený význam.

Na tento formylderivát obecného vzorce II se působí natriumborohydridem ve vhodném rozpouštědle, například v dioxanu.

Shora popsanými postupy je možno připravit například následující výsledné produkty, popřípadě ve formě adičních solí s kyselinami:

2-hydroxymethyl-4-p-tolyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin,

2-hydroxymethyl-4-p-methoxyfenyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin,

2-hydroxymethyl-4-p-fluorfenyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin.

Výchozí 2-formylderiváty je možno získat tak, že se odpovídající 2-halogenderivát nechá v absolutním etheru reagovat při teplotě místnosti s butyllithiem a k reakční směsi se pak za chlazení přidá dimethylformamid.

Takto vzniklé výchozí látky obecného vzorce II je možno izolovat, to však není nezbytně nutné, protože tyto látky je možno rovněž používat in situ k výrobě žádaných výsledných produktů.

Výsledné produkty obecného vzorce I je popřípadě možno obvyklými metodami převádět na fyziologicky nezávadné adiční soli s kyselinami.

Jako kyseliny se v daném případě hodí jak anorganické kyseliny, jako halogenovodíkové kyseliny, kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina sulfamová, tak i organické kyseliny jako kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina mléčná, kyselina glykolová, kyselina glukonová, kyselina maleinová, kyselina jantarová, kyselina vinná, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina citrónová, kyselina askorbová, kyselina p-toluensulfonová nebo kyselina hydroxyethansulfonová.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami jsou cennými farmaceutiky. Specifickým testem bylo prokázáno, že tyto sloučeniny mají silné antidepressivní vlastnosti, zejména thymoleptický účinek a stimulační účinek na centrální nervový systém.

Testem k stanovení antidepressivního účinku je test antagonisace účinků reserpinu, tedy zrušení hypothermického efektu vyvolaného reserpinem. Pokus se provádí na myších, každá dávka se zkouší na 5 zvířatech. Za 17 hodin po intraperitoneálním podání 2 mg/kg reserpinu se při teplotě místnosti 19°C periferně měří tělesná teplota pokusných zvířat. Poté se orálně podá testovaná látka a po uplynutí 1, 3, 5 a 7 hodin se znovu měří tělesná teplota. Pro každou dobu měření se zjistí střední účinná dávka (ED₅₀), což je dávka, která tělesnou teplotu zvířat ošetřených reserpinem přiblíží o 50 % k normální teplotě neošetřených kontrolních zvířat.

Dosažené výsledky jsou shrnuty do následujícího přehledu.

sloučenina

antagonisování účinků
reserpinu (mg/kg) poLD₅₀ (myš;
orální podání)

	1	3	5	7 h	
2-hydroxymethyl-6-methyl- -4-p-tolyl-4,5,6,7- -tetrahydrothieno[2,3- -c]pyridin-hydrochlorid	2,5	0,24	2,5	>10	~740

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

2-hydroxymethyl-6-methyl-4-p-tolyl-
-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
-c]pyridin

22 g 2-formyl-6-methyl-4-p-tolyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu se rozpustí ve 100 ml dioxanu a k roztoku se pomalu přidají 4 g natriumborohydridu v 50 ml vody. Po ukončení reakce se nadbytek natriumborohydridu zruší přidáním kyseliny chlorovodíkové. Z roztoku zalkalizovaného amoniakem se etherem extrahuje sloučenina uvedená v názvu, která se vysráží jako hydrochlorid.

Výtěžek produktu tajícího po krystalizaci z ethanolu při 238 až 239 °C činí 12,3 g (58 % teorie).

příklad číslo	R ₂	teplota tání (°C)	sůl
2	OCH ₃	221—222	chlorid
3	H	220—221	chlorid
4	F	210—211	chlorid

V následující části jsou uvedeny příklady prostředků obsahujících jako účinné látky sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu.

a) dražé

jedno jádro dražé obsahuje následující složky:

účinná látka podle vynálezu	25,0 mg
mléčný cukr	50,0 mg
kukuřičný škrob	22,0 mg
želatina	2,0 mg
stearát hořečnatý	1,0 mg
	100,0 mg

Příprava:

Směs účinné látky s mléčným cukrem a kukuřičným škrobem se za použití 10% vodného roztoku želatiny granuluje přes síto s oky o velikosti 1 mm, vlhký granulát se vysuší při teplotě 40 °C a znovu se protluče sítem. K takto získanému granulátu se přimísí stearát hořečnatý a ze směsi se vylisují jádra dražé, která se obvyklým způ-

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

K 32,3 g (0,1 mol) 2-brom-6-methyl-4-p-tolyltetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu ve 230 mililitrech absolutního etheru se při teplotě -30 °C přikape 0,15 mol butyllithia v n-hexanu, směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se k ní při teplotě -30 stupňů Celsia pomalu přidá 20 ml dimethylformamidu. Po ukončení reakce se k reakční směsi přidá nejprve led a pak 2N kyselina chlorovodíková, výsledná směs se neutralizuje amoniakem a extrahuje se ethylacetátem. Výtěžek 2-formyl-6-methyl-4-p-tolyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu rezultujícího ve formě světležlutého oleje činí 22 g (80 % teorie).

Shora popsáním způsobem se připraví rovněž sloučeniny shrnuté do následujícího přehledu:

sobem opatří povlakem nanášeným za použití vodné suspenze cukru, oxidu titaničitěho, mastku a arabské gumy. Hotová dražé se vyleští včelím voskem. Finální hmotnost dražé činí 200 mg.

b) tablety

Složení:

účinná látka podle vynálezu	10,0 mg
mléčný cukr	40,0 mg
kukuřičný škrob	44,0 mg
rozpuštěný škrob	5,0 mg
stearát hořečnatý	1,0 mg
	100,0 mg

Příprava:

Účinná látka a stearát hořečnatý se granulují za pomoci vodného roztoku rozpustného škrobu, granulát se vysuší a důkladně se promísí s mléčným cukrem a kukuřičným škrobem. Ze směsi se pak vylisují tablety o hmotnosti 100 mg, obsahující vždy 10 mg účinné látky.

c) čípky

jeden čípek obsahuje následující složky:

účinná látka podle vynálezu	10,0 mg
čípková hmota	1690,0 mg

Příprava:

Jemně prášková účinná látka se za pomoci ponorného homogenizátoru vmísí do roztavené a na 40 °C ochlazené čípkové hmoty. Výsledná hmota se při teplotě 35 °C odlévá do mírně ochlazených forem.

d) ampule (injekční roztoky)

Složení:

účinná látka podle vynálezu	5,0 dílu hmot.
pyrosiřičitan sodný	1,0 dílu hmot.

dvojsodná sůl
ethylendiamintetraoctové
kyseliny

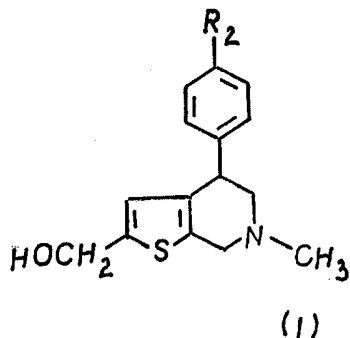
chlorid sodný	0,5 dílu hmot.
redestilovaná voda	8,5 dílu hmot.
	do 1000,0 dílu hmot.

Příprava:

Účinná látka se spolu s pomocnými látkami rozpustí v dostatečném množství vody a roztok se potřebným množstvím vody upraví na žádanou koncentraci. Výsledný roztok se zfiltruje a za aseptických podmínek se jím plní ampule o obsahu 1 ml. Naplněné ampule se pak sterilizují a uzavřou. Každá ampule obsahuje 5,0 mg účinné látky.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

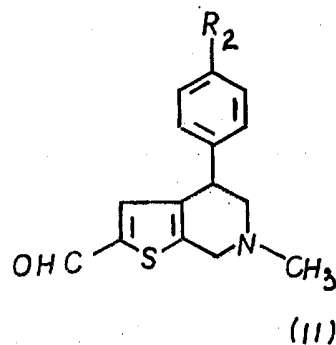
Způsob výroby nových bazických substitovaných 4-fenyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno-[2,3-c]pyridinů obecného vzorce I



ve kterém

R₂ představuje atom vodíku, fluoru či chloru, methoxyskupinu nebo methylovou skupinu, a jejich fyziologicky snášitelných adičních

solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R₂ má shora uvedený význam, nechá reagovat s natriumborohydridem, a takto získaná výsledná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na fyziologicky nezávadnou adiční sůl s kyselinou.