



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

258500

(11) (88)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 495/04

(22) Přihlášeno 12 06 86
(21) PV 4060-87.V
(32) (31) (33) Právo přednosti od 15 06 85
(85/15207) Velká Británie

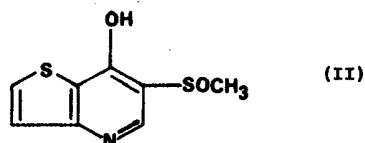
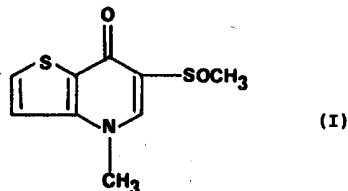
(40) Zveřejněno 17 12 87

(45) Vydáno 14 04 89

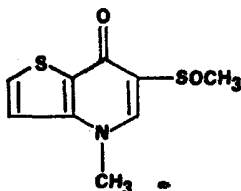
(72) Autor vynálezu DAVIES ROY VICTOR, SUTTON-IN-ASHFIELD, NOTTS, FRASER JAMES,
WOODTHORPE, NOTTINGHAM (Velká Británie)
(73) Majitel patentu THE BOOTS COMPANY PLC, NOTTINGHAM (Velká Británie)

(54) Způsob výroby 4-methyl-6-methylsulfinyl-thieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-onu

Způsob výroby nového 4-methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-onu a jeho farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, spočívající v methylaci sloučeniny vzorce II a v případném převedení produktu reakcí s kyselinou na farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl. Sloučenina vzorce I a její soli jsou terapeuticky účinné jako antihypertenzivní činidla.



Vynález se týká způsobu výroby nového 4-methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyridin-7(4H)-onu a jeho farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami. Výše zmíněná nová sloučenina odpovídá vzorci I



(I)

Bylo zjištěno, že sloučenina vzorce I vykazuje antihypertenzivní účinnost. Popisovaná sloučenina při aplikaci hypertenzivním savcům snižuje krevní tlak.

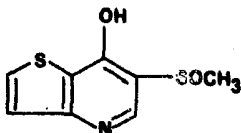
Sloučenina vzorce I tvoří adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou fumarovou, kyselinou vinnou a kyselinou citrónovou. Je samozřejmé, že tyto soli, jsou-li ovšem farmaceuticky upotřebitelné, je možno v terapii použít namísto odpovídající volné sloučeniny vzorce I. Zmíněné soli se připravují běžným způsobem reakcí sloučeniny vzorce I s vhodnou kyselinou.

Výrazem "účinná látka", používaným v následujícím textu, se míní thienopyridon vzorce I nebo jeho farmaceuticky upotřebitelná adiční sůl s kyselinou. K terapeutickým účelům je možno účinnou látku aplikovat orálně, rektálně, parenterálně nebo místně, s výhodou orálně. Používané terapeutické prostředky mohou mít libovolnou formu známou pro farmaceutické prostředky pro orální, rektální, parenterální nebo místní podání. Farmaceuticky upotřebitelné nosiče vhodné pro použití v těchto prostředcích jsou v oblasti farmacie dobře známy.

Výhodné jsou prostředky k orální aplikaci, jimiž jsou známé lékové formy, jako tablety, kapsle, sirupy a vodné či olejové suspenze.

Terapeutická aktivita sloučeniny vzorce I byla prokázána pomocí testů na standardních laboratorních zvířatech. Tyto testy zahrnují například orální podání testované sloučeniny kmeni spontánně hypertenzivních krys. Sloučenina vzorce I je použitelná k snižování krevního tlaku hypertenzivních savců, včetně člověka. Vhodné dávkování pro enterální aplikaci savců, včetně člověka, se obecně pohybuje v rozmezí od 0,1 do 25 mg/kg/den, zejména od 0,5 do 10 mg/kg/den, přičemž tato celková denní dávka se podává jednorázově nebo v několika dílčích dávkách. Při parenterální aplikaci se vhodné dávkování obecně pohybuje v rozmezí od 0,01 do 2,5 mg/kg/den, zejména od 0,05 do 1,0 mg/kg/den. Výhodné je orální podání.

Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučeniny shora uvedeného vzorce I a jejích farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se methyluje sloučenina vzorce II

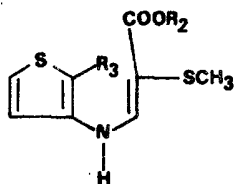


(II)

a výsledný produkt vzorce I se popřípadě převede reakcí s kyselinou na farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

Methylaci podle vynálezu je možno uskutečnit reakcí sloučeniny vzorce II s methylačním činidlem, například s methylsulfátem nebo methylhalogenidem, jako methyljodidem, postup obvyklým pro tento typ reakcí.

Sloučenina vzorce II je nová a lze ji připravit cyklizací sloučeniny obecného vzorce III



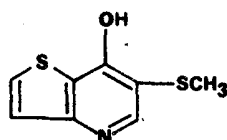
(III)

ve kterém

R_2 znamená nižší alkylovou skupinu, s výhodou skupinu methylovou nebo ethylovou a

R_3 představuje atom vodíku nebo karboxylovou skupinu,

za vzniku sloučeniny vzorce IV



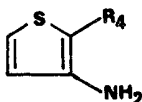
(IV)

která se pak oxiduje na žádanou výchozí látku vzorce II.

Výše zmíněnou cyklizaci je možno uskutečnit záhřevem sloučeniny obecného vzorce III na teplotu v rozmezí od 200 do 280 °C, například záhřevem směsi této sloučeniny s difenyletheru k varu pod zpětným chladičem.

Vhodným oxidačním činidlem k oxidaci sloučeniny vzorce IV je například organická perkyse-lina, jako 3-chlorperbenzoová kyselina.

Meziprodukty obecného vzorce III jsou nové a lze je připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce V

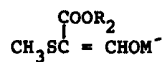


(V)

ve kterém

R_4 znamená atom vodíku nebo zbytek COOM, kde M je alkalický kov, například sodík,

s akrylátem obecného vzorce VI

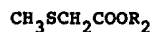


(VI)

ve kterém

M^- znamená alkalický kov, například sodík.

Akryláty obecného vzorce VI lze připravit například reakcí sloučeniny obecného vzorce VII



(VII)

s methoxidem sodným, za vzniku sodné soli odpovídajícího aniontu, která se pak podrobí reakci s methylformiátem.

4-methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on podle vynálezu může existovat v nejméně dvou polymorfních formách označovaných jako "typ 1" a "typ 2", které mají charakteristická IČ spektra a odlišné teploty tání. Typ 2 je méně stabilní než typ 1 a přechází na typ 1 při záhřevu, rozmělnování nebo během skladování.

Jak již bylo uvedeno výše, dokládají terapeutickou účinnost thienopyridonu podle vynálezu příslušné testy, mezi než náleží orální podání testovaných sloučenin spontánně hypertensivním krysám (test A). Zmíněný test se provádí následujícím způsobem.

Test A

K testu se používá kmen spontánně hypertensivních krys (Aoku-Okamoto), a to samice o hmotnosti 180 až 240 g. Krysy rozdělené do skupin po čtyřech zvířatech se před aplikací testované sloučeniny nechají přes noc hladovět. Krevní tlak zvířat se stanovuje následujícím způsobem. Krysy se umístí do komůrek, v nichž se udržuje teplota 38 °C, a které jsou upraveny tak, že ocas zvířete vyčnívá otvory ve stěnách komůrky ven. Po 30 minutách se změří krevní tlak zvířete v komůrce za použití nafukovací manžety umístěné okolo báze ocasu a sleduje se arteriální tep za pomoci pneumatického převaděče tepu.

Manžeta se nafoukne tlakem, který je vyšší než očekávaný krevní tlak a tento tlak se pomalu snižuje. Tlak v manžetě, při němž se znovu objeví arteriální tep, se pokládá za krevní tlak. Pokusné krysy se z komůrek vyjmou a každé skupině zvířat se orálně podá příslušná dávka testované sloučeniny ve formě roztoku či suspenze v 0,25% vodné karboxymethylcelulose. Kromě měření před podáním se krevní tlak měří ještě za 1,5 a 5,0 hodin po podání testované látky. Testovaná sloučenina se pokládá za účinnou v případě, že snižuje krevní tlak ve stejné nebo vyšší míře než jaká se na základě známých kontrolních údajů považuje za minimální významné snížení ($p < 0,01$).

Při tomto testu vykazuje 4-methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on vzorce I podle vynálezu účinnost v dávce 30 mg/kg.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech se všemi uváděnými díly a procenty míní díly a procenta hmotnostní, složení směsí rozpouštědel se udává vždy objemově. Nové sloučeniny byly charakterizovány za pomoci jedné nebo několika následujících spektroskopických technik:

nukleární magnetická rezonanční spektroskopie,
infračervená spektroskopie a
hmotnostní spektroskopie.

P ř í k l a d 1

(a) 6,9 g sodíku se rozpustí ve 200 ml suchého methanolu a roztok se odpaří k suchu. Získaný methoxid sodný se suspenduje ve 300 ml suchého diethyletheru a k míchané suspenzi se za udržování teploty pod 5 °C přidá během 15 minut 36 g methyl-methylthioacetátu. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0 °C, načež se k ní za udržování teploty pod 5 °C přidá 20,4 ml methylformiátu. Reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti a pak se extrahuje dvakrát vždy 150 ml vody. Získá se vodný roztok sodné soli methyl-3-hydroxy-2-(methylthio)akrylátu. Tuto sloučeninu je rovněž možno izolovat v pevné formě filtrací shora získané etherické reakční směsi.

(b) Směs 26,2 g methyl-3-aminothiofen-2-karboxylátu a 260 ml 10% vodného roztoku hydroxidů sodného se přes noc zahřívá za míchání na parní lázni, čímž se získá vodný roztok natrium-3-aminothiofen-2-karboxylátu. K tomuto roztoku se za míchání a udržování teploty pod 5 °C přidá část (200 ml) shora připraveného vodného roztoku sodné soli methyl-3-hydroxy-2-(methylthio)akrylátu. K míchané směsi se za udržování teploty na 0 až 5 °C přikape 30 ml koncentrovan

kyseliny chlorovodíkové, načež se reakční směs nechá během 1 hodiny ohřát na teplotu místnosti. Vyloučený žlutý pevný materiál se shromáždí, promyje se vodou a vysuší se. Získá se nová 3-(2-methoxykarbonyl-2-methylthiovinylamino)-thiofen-2-karboxylová kyselina. Část tohoto produktu poskytne po krystalizaci z technického lihu denaturovaného methanolem analytický vzorek o teplotě tání 179 až 180 °C.

(c) 20,0 g shora připravené karboxylové kyseliny se během 30 minut po částech přidá k 200 ml míchaného difenyletheru předehřátého na 240 až 250 °C. Směs se při shora uvedených teplotách míchá ještě 30 minut, přičemž se oddestilovává vznikající methanol. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje se, pevný produkt se promyje diethyletherem, vysuší se a krystaluje se z technického lihu denaturovaného methanolem. Získá se nový 7-hydroxy-6-methylthiothieno[3,2-b]pyridin o teplotě tání 210 až 212 °C.

(d) K míchanému roztoku 1,97 g shora připraveného thieno[3,2-b]pyridinu a 1,68 g hydroxidu draselného ve 20 ml vody se při teplotě 0 až 5 °C přidají 2 ml dimethylsulfátu. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a na této teplotě se udržuje 2 hodiny. Pevný produkt se odfiltruje a po vysušení se krystaluje z ethylacetátu. Získá se nový 4-methyl-6-methylthiothieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on o teplotě tání 171 až 174 °C.

(e) K míchané suspenzi 15 g 7-hydroxy-6-methylthiothieno[3,2-b]pyridinu v 500 ml dichlormethanu se při teplotě 0 až 5 °C přikape během 7 hodin roztok 13,9 g 85% kyseliny 3-chlorperbenzoové ve 400 ml dichlormethanu. Aby byla reakce ukončena (podle chromatografie na tenké vrstvě), je třeba v oxidaci ještě dále pokračovat tak, že se přidají ještě dva podíly (po 1,5 g) kyseliny 3-chlorperbenzoové. Zbylé peroxidické sloučeniny se rozloží přidáním roztoku 6 g siřičitanu sodného ve 20 ml vody, směs se odpaří k suchu a zbytek se trituruje s diethyletherem. Pevný produkt se překrystaluje z vody a vyčistí se vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu, za použití směsi dichlormethanu a technického lihu denaturovaného methanolem (90:10) jako elučního činidla. Získá se nový 7-hydroxy-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyridin o teplotě tání 271 až 273 °C.

(f) K roztoku 3,0 g shora připraveného thienopyridinu a 2,5 g hydroxidu draselného ve 31,7 ml vody se při teplotě 0 až 5 °C přikape 3,85 g dimethylsulfátu. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a při teplotě místnosti se 4 hodiny míchá. Vyloučená sraženina se odfiltruje a po krystalizaci z technického lihu denaturovaného methanolem poskytne nový 4-methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on o teplotě tání 199 °C. IČ spektrum tohoto produktu je charakteristické pro polymorfní formu typu 1.

P ř í k l a d 2

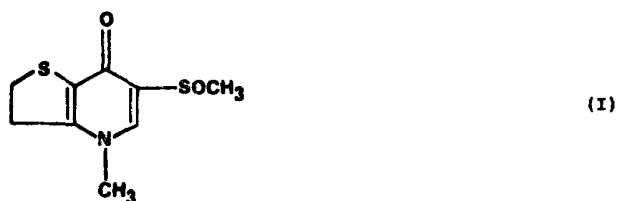
K roztoku 0,5 g kyseliny fumarové ve 20 ml absolutního ethanolu se přidá roztok 1 g 4-methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-onu v 70 ml absolutního ethanolu a směs se nechá přes noc stát při teplotě 0 až 5 °C. Vyloučená sraženina se odfiltruje a vysuší se, čímž se získá nový 4-methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on-0,45-fumarát o teplotě tání 205 až 206 °C.

P ř í k l a d 3

Do roztoku 1 g 4-methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-onu v 70 ml absolutního ethanolu se za udržování teploty chlazením ledem okolo 20 °C uvádí plynný chlorovodík, přičemž se vylučuje bílá sraženina. V uvádění chlorovodíku se pokračuje až do ukončení vylučování této sraženiny, načež se směs nechá přes noc stát při teplotě místnosti. Pevný produkt se odfiltruje a vysuší se, čímž se získá nový 4-methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on-hydrochlorid v surovém stavu. Stáním se z filtrátu vyloučí druhý podíl čistého produktu, který se odfiltruje. Po vysušení se získá čistý hydrochlorid tající za rozkladu při 147 až 153 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 4-methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-onu vzorce I



a jeho farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se methyluje sloučenina vzorce II



a výsledný produkt vzorce I se popřípadě převede reakcí s kyselinou na farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.