

SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

191784
B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

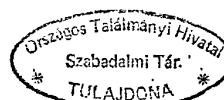
C 07 D 495/04
A 61 K 31/44
A 61 K 31/38

A bejelentés napja: (22) 85.04.03. (21) (1283/85

A bejelentés elsőbbsége: (33) DE:
(32) 84.04.06.
(31) (P 34 12 947.2)

A közzététel napja: (41) (42) 96.02.28.

Megjelent: (45) 1988. 11. 21.



Feltaláló(k): (72)

dr. GOLDMANN Siegfried, vegyészmérnök,
dr. THOMAS Günter, farmakológus, dr. GROSS
Rainer, farmakológus, Wuppertal, dr. SCHRAMM
Matthias, farmakológus, Koeln, DE

Szabadalmas: (73)

BAYER AG., Leverkusen, DE

(54)

Eljárás tetrahidro-tieno-piridin-származékok és az ezeket tartalmazó
gyógyászati készítmények előállítása

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek, valamint az ezeket tartalmazó, vérkeringésre ható gyógyászati készítmények előállítására.

Az (I) általános képletben

R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, fluor-, klór-, bróm-, vagy jódatommal vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, vagy 2-fenil-4-oxo-tiokromén-8-il-csoport,

R¹ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom,

R⁴ jelentése hidrogénatom.

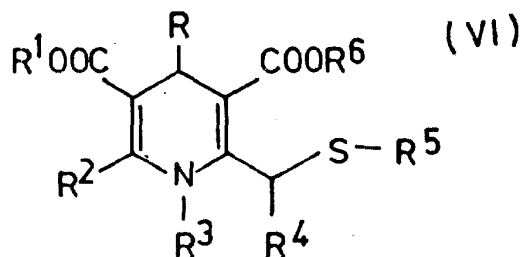
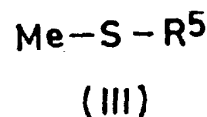
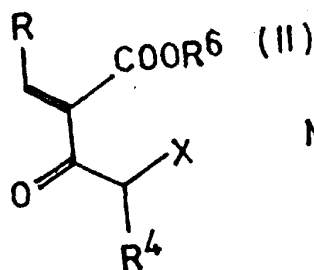
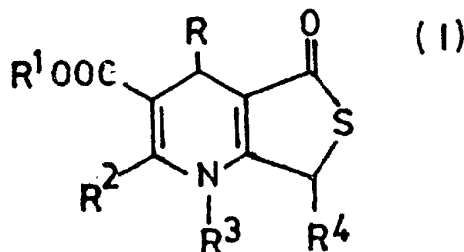
A találmány szerinti vegyületeket úgy állítják elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben X jelentése halogénatom, és

R⁶ jelentése alkilcsoport –

egy (III) általános képletű tioláttal – a képletben R⁵ jelentése tiol-védőcsoport, –

Me jelentése alkálifématom –

reagáltatnak, inert szerves oldószer jelenlétében, – 60 és + 80° C hőmérsékleten, alkálifém-halogenid lehasítása közben, majd egy kapott (IV) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatnak, inert szerves oldószer jelenlétében és a kapott (IV) általános képletű vegyületet az R⁵ védőcsoport lehasítása közben (I) általános képletű vegyületté laktonizálják.



A találmány tárgya eljárás új tetrahydro-tieno-piridin-származékok és az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerinti vegyületek különösen vérkeringést befolyásoló hatásúak.

A legtöbb eddig ismert dihidropiridin-származék értágító hatású és ezáltal vérnyomáscsökkentő hatású is, mivel csökkenti a Ca^{++} -ionoknak a sejtekbe való bejutását. Ezzel szemben a találmány szerinti vegyületek ellentétes hatásúak, növelik a szív összehúzó erejét és a vérnyomást.

Az új vegyületeket az (I) általános képlet jellemzi. A képletben

R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, fluor-klór-, bróm-, vagy jódatommal vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, vagy 2-fenil-4-oxo-tiokromén-8-il-csoport,

R¹ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R³ jelentése hidrogénatom,

R⁴ jelentése hidrogénatom.

A találmány szerinti vegyületek magukban foglalják a vegyületek izomerjeit, izomerelegyeit, racémát-jait, optikai antipódjait is.

Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületeket – a képletben, R, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a már megadott – úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű benzilidén-származékot – a képletben R és R⁴ jelentése a már megadott és X jelentése halogénatom, és

R⁶ jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport – egy (III) általános képletű tioláttal – a képletben

Me jelentése alkálifématom és

R⁵ jelentése tiol-védőcsoport –

reagáltatunk inert szerves oldószer jelenlétében, –60°C és +80°C közötti hőmérsékleten, alkálifém-halogenid (MeX) lehasítása közben és a kapott (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R, R⁴, R⁵, és R⁶ jelentése a már megadott – egy (VI) általános képletű amino-krotonsav-észterrel – a képletben R¹, R², és R³ jelentése a már megadott – reagáltatjuk, inert szerves oldószer jelenlétében, az így kapott (VI) általános képletű dihidropiridin-származékot – a képletben R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése a már megadott – az R⁵ tio-védőcsoport lehasítása közben (I) általános képletű vegyületté – a képletben R, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a már megadott – laktonizáljuk.

A találmány szerinti eljárás reakciólépéseit lefolytathatjuk a keletkező (IV) és (VI) általános képletű közbenső termékek izolálása nélkül vagy pedig külön lépésként a (IV) és (VI) általános képletű vegyületek izolálásával is.

Az R⁵ tiol-védőcsoportonként előnyösen legfeljebb 8 szénatomos acilcsoportot vagy tercier-alkilcsoportot, előnyösen terc-butil-csoportot alkalmazunk.

Alkálifém (Me) előnyös a litium, a nátrium és a kálium.

A (II) általános képletű vegyületeknek – a képletben R, R⁴, R⁶ és X jelentése a már megadott – a (VI) általános képletű vegyületekké – a képletben R, R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése a már megadott – történő átalakítása során oldószerként előnyösen rövidszénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkoholokat haszná-

lunk.

5

halogénatomként előnyös a klór- és a brómatom. A (IV) általános képletű vegyületekből – a képletben, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése a már megadott – a tiol-védőcsoportot előnyösen megfelelő lehasító-reagenssel, így például szerves vagy szervetlen savval távolítjuk el.

10

Az R⁵-S-tiol-védőcsoportot előnyösen –20°C és +60°C, különösen 0°C és 30°C közötti hőmérsékleten visszük be a molekulába.

15

A (II) általános képletű benzilidén-származékok – a képletben R, R⁴, R⁶ és X jelentése a már megadott – ismert vegyületek illetve ismert eljárások szerint állíthatók elő [Surrey és társai, JACS 66, 1933 (1944)].

20

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott (III) általános képletű kéntartalmú vegyületek – a képletben Me és R₄ jelentése a már megadott – ismertek vagy ismert eljárások szerint állíthatók elő [C. Ulrich, Ann. 109, 272 (1958)].

25

Az (VI) általános képletű amino-krotonsav-észterek – a képletben R¹, R² és R³ jelentése a már megadott – szintén ismert vegyületek vagy ismert eljárások szerint állíthatók elő [A. C. Cope, J. Am. Chem. Soc. 67, 1017 (1945)].

30

Az előállítási példákban bemutatott vegyületeken kívül például megemlítjük a következő vegyületeket: 4-(3-klór-fenil)-2-metil-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrotieno-[3,4-b]piridin-3-karbonsav-butil-észter, 2-metil-5-oxo-4-(4-oxo-2-fenil-4H-kromén-8-il)-1,4,5,7-tetrahidrotieno[3,4-b]piridin-3-karbonsav-etil-észter

35

A találmány szerinti vegyületek meglepő, kiváló farmakológiai hatásspektrummal rendelkeznek. Szív-erősítőszerként használhatók a szívizom összehúzó-dásának az elősegítésére. Mivel elősegítik a Ca^{++} -be-áramlást a sejtekbe, használhatók vérnyomást növelő, a vércukrot csökkentő és a nyálkahártya duzzadását megakadályozó szerként és a só- és/vagy folyadékház-tartás szabályozására.

40

A találmány szerinti vegyületeket ismert módon a szokásos készítményekké alakíthatjuk. Ilyenek a tabletták, a kapszulák, a drázsék, a pilulák, a granulátumok az aeroszolok, a szirupok, az emulziók, a szuszpenziók és az oldatok. A készítmények elő-állításához inert, nem-toxikus, gyógyászati szempont-ból megfelelő hordozóanyagokat vagy oldószereket alkalmazunk. A készítményben a gyógyászatiilag hatásos vegyület a keverék összmenyiségére számítva mintegy 0,5–90 súly% mennyiségben lehet jelen. Ez a mennyiség annyi, amennyi ahhoz szükséges, hogy a kítűzött adagolási mennyiséget elérjük.

45

A készítményeket például úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagokat oldószerekkel és/vagy hordozó-anyagokkal formulázzuk adott esetben emulgeáló-szerek és/vagy diszpergálószer alkalmazásával, ha hígítószerként vizet használunk, adott esetben segéd-oldószerként szerves oldószert alkalmazhatunk.

50

A segédanyagok például a következők lehetnek: víz, nem-toxikus szerves oldószerek, így paraffinok (például ásványolaj-frakciók), növényi olajok (például földimogyoró-, vagy szezámolaj), alkoholok (például etil-alkohol, glicerín), glikolok [például propilén-glikol, poli(etilén-glikol)], szilárd hordozóanyagok, így természetesen közetlisztek (például kaolin, agyag, talkum, kréta), szintetikus anyagokból készített liszt-

55

60

finomságúra őrölt anyagok (például nagydiszperzításfokú kovasav, szilikátok), cukrok (például nyerscukor, tejcukor és szőlőcukor), emulgeálószer [például szulfít-szennylugok, metil-cellulóz, keményítő és poli(vinil-pirrolidon)] és sikosítóanyagok (például magnézium-sztearát, talkum, sztearinsav és nátrium-lauril-szulfát).

A készítményeket ismert módon, előnyösen orálisan vagy parenterálisan, különösen perlingválisan vagy intravénásan alkalmazzuk. Orális alkalmazás esetén a tabletták a felsorolt hordozóanyagokon kívül természetesen tartalmazhatnak egyéb adalékokat, így nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot és dikalcium-foszfátot a különböző anyagok, így keményítő különösen burgonyakeményítő, zselatin vagy más anyag mellett. A tabletták tartalmazhatnak sikosítóanyagokat is, így magnézium-sztearátot, nátrium-lauril-szulfátot vagy talkumot is. Az orális alkalmazásnál használt vizes szuszpenziók és/vagy elixírek a hatóanyag és a felsorolt segédanyagok mellett ízjavító adalékokat vagy színezékeket is tartalmazhatnak.

A parenterális felhasználásra szánt oldatok a hatóanyagot a megfelelő folyékony hordozóanyag mellett tartalmazzák.

Jó eredmény eléréséhez intravénás alkalmazás esetén naponta mintegy 0,0001–1 mg/kg testsúly, előnyösen 0,001–0,5 mg/kg testsúly, orális alkalmazás esetén 0,01–20 mg/kg testsúly, előnyösen 0,1–10 mg/kg testsúly adagolási mennyiséget használunk.

Adott esetben szükséges lehet azonban a testsúly, az alkalmazás módja, az állat fajtája, a gyógyszerrel szembeni viselkedése, a gyógyszerkészítmény formája, az adagolás időpontja, az adagolások közötti időintervallum figyelembevételével az előzőekben megadott adagolási mennyiségektől való eltérés. Ennek megfelelően egyes esetekben a megadottnál kisebb, más esetekben ennél nagyobb mennyiség szükséges. Nagyobb mennyiség alkalmazása esetén célszerű ezt a nap folyamán kisebb adagokra elosztva adagolni. A gyógyszereknek a humángyógyászatban való alkalmazása során a már megadott adagolási mennyiségek érvényesek. Az adagolási mennyiségektől való eltérésre szintén az előzőekben leírtak mérvadóak.

Kiviteli példák

1. példa

2-Metil-5-oxo-4-(2-trifluormetil-fenil)-1,4,5,7-tetrahidrotieno[3,4-b]piridin-3-karbonsav-etil-észter előállítás.

a) (1) képletű vegyület előállítása

50 mmól 4-klór-2-(2-trifluormetil-benzilidén)-3-oxo-vajsav-etil-észtert (E/Z-elegy) feloldunk 100 ml etanolban és 0°C hőmérsékleten 50 mmól kálium-tioacetáttal elegyítjük 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, bepároljuk, felvesszük metilén-kloridban vízzel mossuk és szárítjuk. A 4-acetil-2-(2-trifluormetil-benzilidén)-3-oxo-vajsav-etil-észtert (E/Z-elegy) olajként kapjuk meg.

b) (2) képletű vegyület előállítása

Az előzőek szerint kapott olajat 50 mmól 3-amino-krotonsav-etil-észterrel 50 ml etanolban egy éjszakán át visszafolytatás közben forraljuk, bepároljuk és kovasavgélén toluol/etil-acetát (8 : 2) elegyével

kromatografáljuk.

5 A visszamaradó anyag a 2-acetil-2-metil-6-metil-4-(2-trifluormetil-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-diethyl-észter

MS 471 (M⁺), 236, (100%), 284 (40%), 238 (20%)

c) (3) képletű vegyület előállítása

10 mmól 2-acetil-2-metil-6-metil-4-(2-trifluormetil-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-diethyl-észtert feloldunk 40 ml etanolban és 6 ml telített etanolsósav-oldattal 2 órán át főzzük, vízzel telítjük, majd etanolból átkristályosítjuk. Kitermelés: 20%. Op.: 213–216°C.

15

2. példa

(Az eljárást az 1. példában leírtak szerint folytatjuk le)

2-Metil-5-oxo-4-(4-oxo-2-fenil-4H-tiokromén-8-il)-1,4,5,7-tetrahidrotieno[3,4-b]piridin-3-karbonsav-etil-észter előállítása.

20 a) (4) képletű vegyület előállítása, op.: 120°C.

b) (5) képletű vegyület előállítása, op.: 270°C. Kitermelés: 70%.

¹H-NMR (DMSO): 0,8 (3H,t), 2,4 (s,3H), 3,9 (q, 2H), 4,1 és 4,3 (2d, egy-egy 1H), 5,4 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,6 (m, 5H), 7,9 (m, 2H), 8,3 (dd, 1H), 10,2 (s, H).

25

3. példa

2-Metil-5-oxo-4-(4-oxo-2-fenil-4H-tio-kromén-8-il)-1,4,5,7-tetrahidrotieno[3,4-b]piridin-3-karbonsav-butil-észter előállítása.

30

A vegyületet a 2. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő, de a közbelső terméket nem izoláljuk. Op.: 210–220°C. Kitermelés: 150%.

4. példa

2-Metil-5-oxo-4-(2-metil-fenil)-1,4,5,7-tetrahidrotieno[3,4-b]piridin-3-karbonsav-metil-észter előállítása

35

A vegyületet a 3. példában leírtak szerint állítjuk elő. Op.: 240–243°C Kitermelés: 10%.

40

5. példa

2-Metil-5-oxo-4-(2-metil-fenil)-1,4,5,7-tetrahidrotieno[2,4-b]piridin-3-karbonsav-butil-észter előállítása

A vegyületet a 3. példában leírtak szerint állítjuk elő. Op. 160–163°C. Kitermelés: 12%.

45

6. példa

4-(2-klór-fenil)-2-metil-5-oxo-1,4,5,7-tetrahidrotieno[3,4-b]piridin-3-karbonsav-etil-észter előállítása

A vegyületet a 3. példában leírtak szerint állítjuk elő. Op.: 234–237°C. Kitermelés 10%.

50

7. példa

2-Metil-5-oxo-4-(4-oxo-2-fenil-4H-tiokromén-8-il)-1,4,5,7-tetrahidrotieno[3,4-b]piridin-3-karbonsav-metil-észter előállítása

A vegyületet a 3. példában leírtak szerint állítjuk elő. Op.: 270°C Kitermelés 85%.

55

MS: 461 (M⁺, 30%), 402 (30%), 238 (80%), 224 (50%), 44 (100%).

Farmakológiai vizsgálat

60 A vegyületeknek a szívre kifejtett hatását tengeri malacok szívének izolált pitvarán vizsgáljuk.

A tengeri malacok szívének bal pitvarát izoláljuk és 32°C hőmérsékleten termosztatizált szervfűrdőbe függesztjük. Az inkubációs közeg Krebs-Henseleit-oldat, amelynek összetétele 118,5 mmól/l nátrium-klorid, 4,75 mmól/l kálium-klorid, 1,19 mmól/l kálium-dihidrogén-foszfát, 119 mmól/l magnézium-szulfát, 25 mmól/l nátrium-hidrogén-karbonát, 0,013 mmól/l nátrium-EDTA, 1,8 mmól/l kalcium-klorid, az oldathoz 10 mmól/l glükózt adunk energiaszolgáltató anyagként. Az oldatba 7,4-es pH-érték fenntartásáig karbogént (95% szén-dioxid és 5% oxigént vezetünk be. A bal pitvarokat meghatározott alaptónus beállításáig kifeszítjük a szervfűrdőben és a feszültség-erőátvivő szerkezettel regisztráljuk. A periodikusan kifejtett elektromos ingerek hatására fellépő összehúzódásokat gyors kiírószerkezettel regisztráljuk. A találmány szerinti vegyületeknél a 100%-os kiindulási értékhez viszonyítva a következő eredményeket kapjuk.

A példa száma	A koncentráció (g/ml)	Az összehúzóerő %-os változása
1c	10 ⁻⁶	+30
2b	10 ⁻⁶	+56
3	10 ⁻⁶	+4
4	10 ⁻⁶	+83
5	10 ⁻⁶	+56
6	10 ⁻⁶	+62
7	10 ⁻⁶	+54

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesített fenilcsoport,

- 5 vagy 2-fenil-4-oxo-tiokromén-8-il-csoport,
 R¹ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,
 R² jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-4 szénatomos alkilcsoport,
 R³ jelentése hidrogénatom,
 R⁴ jelentése hidrogénatom –, előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy egy (II) általános képletű benzilidén-származékot – a képletben R és R⁴ jelentése a már megadott és
 10 X jelentése halogénatom, és
 R⁶ jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport – egy (III) általános képletű tioláttal – a képletben Me jelentése alkálifématom, és
 15 R⁵ jelentése tiol-védőcsoport, – reagáltatjuk, inert szerves oldószer jelenlétében, –60 és +80°C közötti hőmérsékleten, alkálifém-halogenid (MeX) lehasítása közben, majd egy kapott (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R, R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése a már megadott – egy (V) általános képletű amino-krotonsav-észterrel – a képletben R¹, R², és R³ jelentése a már megadott – reagáltatunk, inert szerves oldószer jelenlétében, egy kapott (VI) általános képletű dihidropiridin-származékból az R⁵ tiol-védőcsoportot lehasítjuk és így egy (I) általános képletű vegyülettel – a képletben R, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a már megadott – laktonizáljuk.
 20
 25
 30
 35

2. Eljárás a vérkeringést befolyásoló gyógyászati készítmények előállítására azzal j e l l e m e z v e, hogy valamilyen 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben R, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése az 1. igénypontban megadott – a gyógyszergyártásban szokásos hordozó- és segédanyagokkal gyógyászati készítménnyé alakítunk.

3 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
 Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX

