



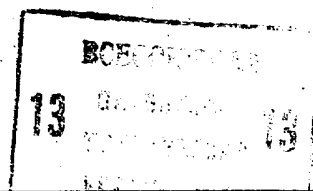
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1207394** **A**

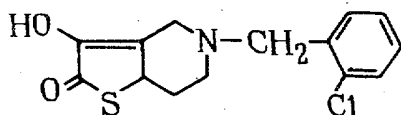
(51) 4 C 07 D 495/04; A 61 K 31/395,
31/38

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

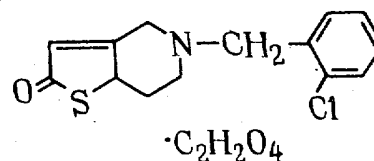
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



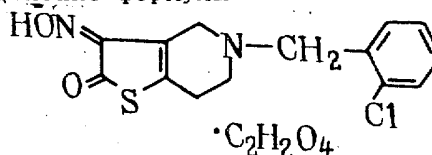
- (21) 3604954/23-04
(22) 15.06.83
(31) 8210926
(32) 16.06.82
(33) FR
(46) 23.01.86. Бюл. № 3
(71) Санофи (FR)
(72) Даниель Фреель, Жан-Пьер Маффран
и Эрик Валлее (FR)
(53) 547.859.1.07(088.8)
(56) Мищенко Г.Л., Вацуро К.В. Синте-
тические методы в органической
химии. М.: Химия, 1982. с. 264.
Патент Франции № 2215948,
кл. А 61 К 27/00, 1975.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 5-(2-ХЛОРБЕН-
ЗИЛ)-3-ОКСИ-5,6,7,7а-ТЕТРАГИДРО-4Н-
-ТИЕНО(3,2-с)ПИРИДИНОНА-2 ИЛИ ЕГО
СОЛЕЙ.
(57) Способ получения 5-(2-хлорбен-
зил)-3-окси-5,6,7,7а-тетрагидро-4Н-
-тиено(3,2-с)пиридиона-2 формулы



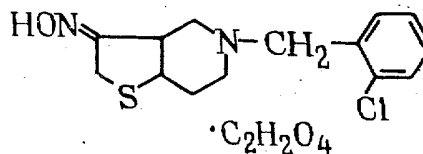
или его солей, отличающийся -
ся тем, что, соединение формулы



подвергают нитрозированию нитритом
натрия в ледяной уксусной кислоте
в инертной атмосфере, полученное
соединение формулы



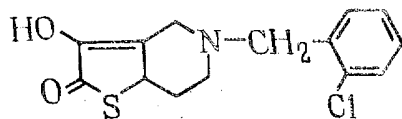
гидрируют в присутствии палладия на
угле и хлорной кислоты в спирте,
образующееся соединение формулы



нагревают до кипения с соляной кис-
лотой в изопропиловом спирте в инерт-
ной атмосфере и выделяют целевой
продукт в свободном виде или в виде
соли.

(19) **SU** (11) **1207394** **A**

Изобретение относится к способу получения новых химических соединений, а именно 5-(2-хлорбензил)-3-окси-5,6,7,7а-тетрагидро-4Н-тиено-(3,2-с)пиридиона-2 формулы



или его солей, которые могут найти применение в качестве биологически активных веществ.

Целью изобретения является разработка на основе известного метода способа получения новых соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Пример. 5-(2-Хлорбензил)-3-окси-5,6,7,7а-тетрагидро-4Н-тиено-(3,2-с)пиридион-2 (I).

а) 5-(2-Хлорбензил)-3-оксимино-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-тиено(3,2-с)-пиридион-2 (III).

25 г (0,0068 моль) оксалата 5-(2-хлорбензил)-5,6,7,7а-тетрагидро-4Н-тиено-(3,2-с)-пиридиона-2 (II) суспендируют в 125 мл ледяной уксусной кислоты в инерционной атмосфере и после охлаждения реакционной смеси до 0-5°C прикапывают 5 г (0,072 моль) нитрита натрия, растворенного в 30 мл воды. Оставляют при комнатной температуре на 7 часов. Кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром и сушат. Продукт перекристаллизовывают из воды. Получают кристаллы желтого цвета. Т.пл. 220°C, выход 70%, вес. 19 г.

б) 5-(2-Хлорбензил)-3-оксимино-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-3Н-тиено-(3,2-с)-пиридион-2 (IV).

15 г (0,0376 моль) соединения формулы (III), полученного выше, растворяют в смеси 900 мл метанола и 8 мл 70%-ной хлорной кислоты. Добавляют в реакционную среду 4 г 10%-ного палладия-на-угле в виде суспензии в 100 мл этанола. Реакционную смесь подвергают гидрированию в реакторе при обычном давлении (1 атм) и оставляют на 6 ч при комнатной температуре. После отфильтровывания катализатора выпаривают досуха реакционную среду.

Растворенный в воде остаток нейтрализуют водным насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водную фазу

экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают досуха. Маслянистый остаток очищают с помощью хроматографии в колонне с двуокисью кремния (элюент: толуол-этилацетат 1:1). Полученное соединение переводят в оксалат.

в) 5-(2-Хлорбензил)-3-окси-5,6,7,7а-тетрагидро-4Н-тиено-(3,2-с)-пиридион-2 (I).

10,4 г (0,0334 моль) соединения формулы (IV), полученного в предыдущей стадии, растворяют в смеси 250 мл изопропилового спирта и 45 мл 2 н. соляной кислоты. Кипятят с обратным холодильником в атмосфере инертного газа в течение 4 ч, выпаривают досуха и остаток обрабатывают водным насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу высушивают над безводным сульфатом натрия и выпаривают досуха. Полученный маслянистый остаток очищают фильтрацией через слой двуокиси кремния (элюент: толуол-этилацетат 1:1). Получают основание в виде кристаллов бежевого цвета. Выход 81%, т.пл. 121°C, вес. 9,25 г.

Элементный анализ для геме-оксалата соединения (I).

$C_{14}H_{14}ClNO_2S$, 0,5 $C_2H_2O_4$.

$M = 341,801$.

Найдено, %: С 52,85; Н 4,47; N 4,28.

Вычислено, %: С 52,86; Н 4,43;

N 4,11.

Масса: $M^+ = 295$.

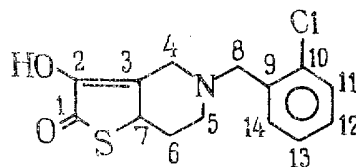
ИК (KBr) (основание) cm^{-1} : 1685 (C=O); 3400 (OH); 1650 (HOC=C).

ЯМР 1H ($CDCl_3$) (основание) м.д.:

1,20-3,25 (мультиплет, 5H, $SCHCH_2CH_2N$); 3,80 м.д. (синглет, 2H, NCH_2Ar);

3,90-4,40 (мультиплет, 2H, NCH_2 -тиенил); 7,05-7,65 (мультиплет 4H, ароматические).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) (основание):



195,24 (C1); 145,17 (C2); 133,10 (C3); 52,14 (C4); 51,11 (C5); 33,57 (C6); 44,14 (C7); 58,09 (C8); 135,16 (C9);

134,62 (C10); 129,76 (C11); 128,79 (C12); 127,09 (C13); 131,22 (C14).

Различные соли получают обычными способами.

Геми-оксалат: кристаллы кремового цвета с т.пл. 170°C (из смеси изопропанола и ацетонитрила).

Нитрат: кристаллы розового цвета с т.пл. 181°C (из смеси изопропанола и метанола).

Гидрохлорид: кристаллы бежевого цвета с т.пл. 139°C (из изопропанола).

Токсикологическое исследование соединения (I) на острую токсичность, хроническую токсичность, субхроническую и пролонгированную токсичность показывают его хорошую переносимость и слабую токсичность.

Фармакологическое исследование соединения (I) показывает его ингибирующую активность в отношении тромбоцитарной агрегации и антитромбоцитарную активность. Соединение (I) испытывается в виде геми-оксалата.

Ингибирующая тромбоцитарную агрегацию активность.

Эксперимент осуществляется на крысе, которая получала в течение трех дней перорально по 100 мг соединения (I) в моменты времени 48, 24 и 2 ч. В момент 0 ч берут на анализ 4 мл крови из яремной вены анестезированного животного. Эта цитратированная кровь используется для измерений агрегации.

а) Измерение тромбоцитарной агрегации с аденозиндифосфатом.

2 мл цитратированной крови быстро выливают в маленький стаканчик, помещенный на магнитную мешалку и снабженный намагничиваемым стержнем. После перемешивания в течение нескольких секунд в стаканчик вводят 0,4 мл раствора, содержащего 0,66 мкг аденозиндифосфата (АДФ) на 1 мл. После перемешивания в течение 90 с осуществляют два отбора по 0,5 мл крови: первый смешивают с 0,5 мл раствора ЭДТА-формола, второй смешивают с 0,5 мл раствора одного ЭДТА.

Добавление ЭДТА-формола осуществляется с целью стабилизации крови и, следовательно, фиксации агрегации, в то время как ЭДТА, напротив, вызывает дезагрегацию всех тромбоцитарных скоплений.

После выдерживания в течение 10 мин и центрифугирования обеих смесей

с медленной скоростью в течение 5 мин, чтобы отделить красные кровяные тельца (эритроциты), отбирают надосадочную плазму, обогащенную тромбоцитами PRP, разбавляют и подсчитывают тромбоциты.

Интенсивность агрегации определяется соотношением:

$$\frac{\text{число тромбоцитов в ЭДТА-формоле}}{\text{число тромбоцитов в ЭДТА}} \times$$

$$x \times 100 = \text{процент неагрегированных тромбоцитов.}$$

Испытуемый продукт тем больше ингибирует агрегацию тромбоцитов, чем ближе соотношение к 100.

Таким образом, определяют, что в партии (5 крыс), обработанной соединением (I), полученный процент составляет 44 ± 13 , тогда как для контрольной партии (5 крыс) процент = 6 ± 2 .

б) Измерение тромбоцитарной агрегации с коллагеном.

К 1,5 мл цитратированной крови добавляют 0,10 мл раствора, содержащего 10 мкг коллагена на 1 мл. Среду поддерживают при перемешивании, подсчет тромбоцитов осуществляют без перерыва.

Уменьшение количества свободных тромбоцитов в зависимости от времени протекает непрерывно и позволяет изобразить кривую, наклон которой дает начальную скорость агрегации.

Для обработанной соединением (I) партии (5 крыс) начальная скорость агрегации составляет $2,33 \pm 1,18$, тогда как для необработанной контрольной партии (5 крыс) она составляет $12,44 \pm 2,65$.

Изучение ингибирующей активности в отношении тромбоцитарной агрегации направлено также на воздействие соединения (I) в зависимости от времени кровотечения.

Эксперимент осуществляется на крысе, которая получала за 65, 41 и 17 ч до него перорально 200 мг соединения (I) в виде суспензии в 10 мл/кг 5%-ного водного раствора гурамирабика. После анестезии пентобарбиталом хвост крысы отрезают на 5 мм от конца. Кровь тщательно вытирают все 15 с, заботясь о том, чтобы не затрагивать рану. Гемостаз достигается тогда, когда происходит прекращение кровотечения в течение одной

минуты. Время кровотечения выражают в секундах, и время выше 1200 с (20 мин) более не подсчитывают.

Таким образом определяют, что для контрольных животных, которые получают только гуммиарабик, среднее время кровотечения 390 с, тогда как для обработанных животных оно выше 1200 с.

Антитромбоцитная активность изучается согласно двум методам:

а) Метод экспериментального тромбоза на шелковой нити.

У анестезированной за счет интраперитонеальной инъекции пентобарбитала крысы обнажают левую яремную вену и правую наружную сонную артерию.

Обходный артерио-венный анастомоз образован центральным катетером и двумя латеральными катетерами, приростная белая шелковая нить вводится в центральную часть, и циркуляция восстанавливается в течение 20 мин. После прекращения циркуляции за счет наложения зажима нить осторожно вытаскивают и немедленно взвешивают. Средний вес влажной шелковой нити определяется предварительно.

Обработка осуществляется за 48, 24 и 2 ч до начала циркуляции крови в обходном анастомозе за счет введения перорально 200 мг/кг соединения (I) в виде суспензии в 10 мл/кг 5%-ного гуммиарабика, причем контроль получает только 5%-ный гуммиарабик.

Таким образом определяют, что средний вес тромба в двух партиях по 10 крыс составляет $38,62 \pm 1,18$ мг для контрольных животных и $26,00 \pm 6,42$ для обработанных животных (-35%).

б) Метод тромбоза вены с витком (со штопором).

Разрезанную металлическую спираль помещают в нижнюю полую вену крысы, которая за 48, 24 и 2 ч получила перорально 200 мг/кг испытуемого соединения, суспендированного в 10 мл/кг водного 5%-ного раствора гуммиарабика.

Спустя 5 ч эту спираль вынимают с тромбом, который она удерживает, осторожно сушат путем последовательных тампонирований на фильтровальной бумаге и взвешивают. Спираль затем освобождают от тромба, снова сушат и снова взвешивают. Таким образом получают по разнице средний вес тромба, который составляет $3,4 \pm 70,4$ мг для контрольных крыс (10 крыс, которые получают только гуммиарабик) и $2,17 \pm 0,3$ мг для обработанных соединением (I) (-36%) крыс (10 крыс).

В таблице представлены сравнительные данные антитромбоцитной активности и ингибирующей активности в отношении тромбоцитной агрегации соединения (I) и известного соединения ряда тиенопиридина 5-(2-хлорбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено-(3,2-с)-пиридина (тиклопидина).

Показатели	Соединение I	Тиклопидин
Сливание тромбоцитов:		
а) тест с АДФ	44 ± 13	41 ± 11
б) тест с коллагеном	$2,33 \pm 1,18$	$2,29 \pm 2,04$
Противотромботическое действие, %:		
а) шелковая нить	-35%	-6%
б) штопор	-36%	-4%

Редактор О. Бугир Составитель В. Теренин Техред А. Бабинен Корректор Л. Патай

Заказ 8745/61 Тираж 379 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4