



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 242 229 A5

4(51) C 07 D 495/04
 C 07 D 409/02
 C 07 D 333/50
 C 07 D 221/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

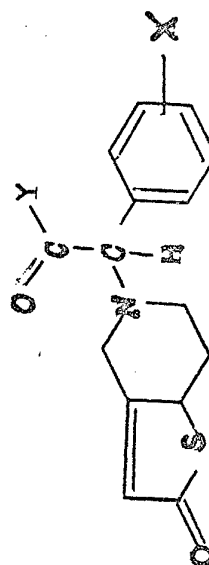
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 285 569 7	(22)	27.12.85	(44)	21.01.87
(31)	85-01908	(32)	31.01.85	(33)	FR

(71)	siehe (73)
(72)	Badorc, Alain; Frehel, Daniel; Maffrand, Jean-Pierre; Vallee, Eric, FR
(73)	SANOFI, 75008 Paris, FR

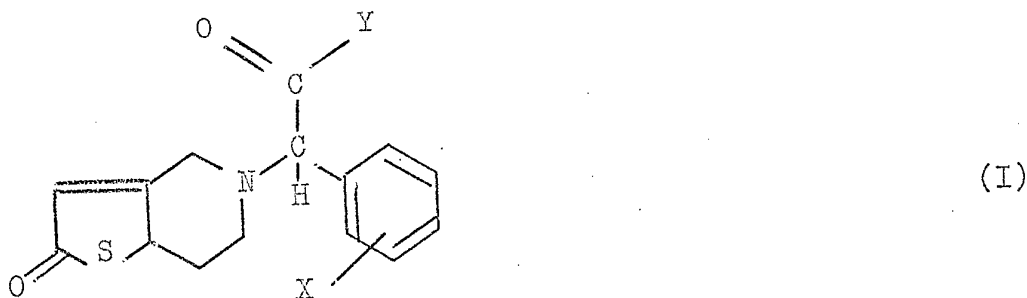
(54) Verfahren zur Herstellung von neuen Derivaten der α -/oxo-2-hexahydro-2,4,5,6,7a thieno (3,2-c) pyridyl-5) phenyl-essigsaurer Säure

(57) Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von α -[2-Oxo-2,4,5,6,7a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl]-phenylessigsäure-Derivaten der folgenden allgemeinen Formel sowie ihren pharmazeutisch akzeptablen Additionssalzen mit Mineralsäuren oder organischen Säuren, sowie den Stereoisomeren und deren Mischung, durch Kondensation von 5,6,7,7a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon mit einem α -Halogen-phenylessigsäure-Derivat. Die hergestellten Verbindungen sind in der Therapie als Inhibierungsmittel der Plättchen-Aggregation und als antithrombotische Mittel verwendbar. Formel



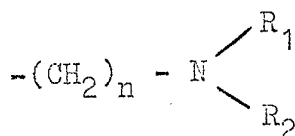
Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

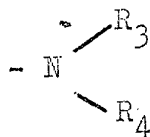


in der

Y eine OH-Gruppe oder eine Gruppe OR darstellt, worin R ein lineares oder verzweigtes Alkyl-Radikal mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein Benzyl- oder Phenethyl-Radikal, gegebenenfalls substituiert am Phenylkern, oder eine Dialkylaminoalkyl-Gruppe der Formel



sein kann, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, R₁ und R₂ jeweils ein Alkyl-Radikal mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder R₁ und R₂ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclen bilden, der ein zweites Heteroatom, wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann, wobei dieses letztere gegebenenfalls durch ein Alkyl-Radikal mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder Y auch eine Amino-Gruppe der Formel



bedeutet, in der R₃ und R₄, jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Alkyl-Gruppe oder eine Heteroaryl- oder Heteroalkyl-Gruppe darstellen, oder R₃ und R₄ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclen bilden, der ein zweites Heteroatom wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann, wobei dieses letztere durch ein Alkyl-Radikal mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch ein gegebenenfalls durch mindestens ein Halogenatom, ein Alkyl-Radikal mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Alkoxy-Radikal mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein Trifluormethyl-Radikal substituiertes Phenyl-Radikal substituiert sein kann, und

X Wasserstoff, ein Halogenatom, ein Alkyl-Radikal mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Alkoxy Radikal mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Trifluormethyl-Radikal, ein Nitro-Radikal, ein Cyano-Radikal, ein Carboxy-Radikal oder ein Alkoxy (C₁-C₄)-carbonyl-Radikal darstellt;

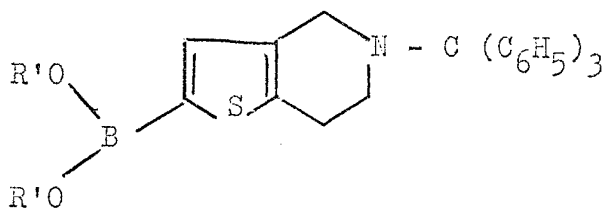
sowie ihren pharmazeutisch akzeptablen Additionssalzen mit Mineralsäuren oder organischen Säuren, sowie ihren Isomeren und deren Mischung, **gekennzeichnet dadurch**, daß man

- a) eine Trityl-Gruppe an der Stickstoff-Funktion des 4,5,6,7-Tetrahydro-(3,2-c)-thieno-pyridins anbringt, um die Verbindung der Formel IV



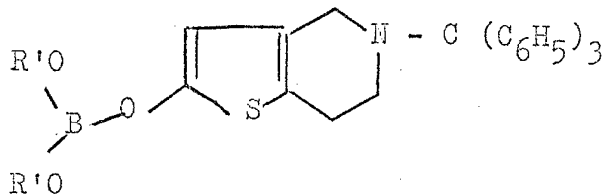
zu erhalten.

- b) die Boron-Gruppe -B(OR')₂, in der R' ein Alkyl-Radikal mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, einführt, um das Boron-Derivat der Formel VI



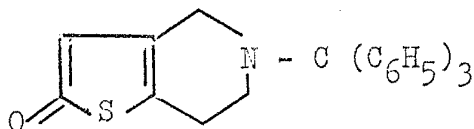
(VI)

zu erhalten,
c) das Boron-Derivat der Formel VI zum Bor-Derivat der Formel VII



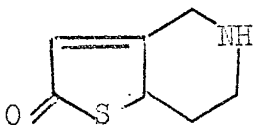
(VII)

oxydiert, in der R' ein Alkyl-Radikal mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist,
d) das Bor-Derivat der Formel VII hydrolysiert, um das Trityl-Derivat der Formel VIII



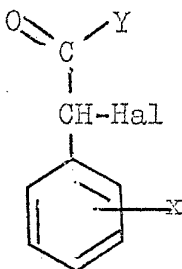
(VIII)

zu erhalten,
e) durch saure Hydrolyse das 5,6,7,7a-Tetrahydro-4H-thieno(3,2-c)-pyridon der Formel II



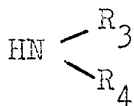
(II)

erhält,
f) die Verbindung der Formel II mit einem α -Halogen-phenyllessigsäure-Derivat der Formel III



(III)

kondensiert, in der X und Y die obengenannten Werte besitzen und Hal ein Halogen darstellt, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, oder zur Herstellung der Säure der Formel I, in der Y OH ist, selektiv einen Ester der Formel I, in der Y OR ist, hydrolysiert, und anschließend gegebenenfalls die Säure, nach Aktivierung, in das Amid oder den Ester der Formel I umwandelt, durch jeweils Behandlung mit einem Amin



oder mit einem Alkohol R-OH, in denen R, R₃ und R₄ die oben definierten Werte besitzen.

2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Trityl-Derivat der Formel IV in Anwesenheit einer organischen Base, in einem inerten Lösungsmittel bei Umgebungstemperatur hergestellt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Kondensations-Reaktion zwischen dem Thieno-Pyridin der Formel II und dem Ester oder dem Amid der Formel III in Anwesenheit einer schwachen Base, in einem inerten Lösungsmittel und bei Temperaturen zwischen 40°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels erfolgt.
4. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Hydrolyse der Ester der Formel I im sauren Medium bei Temperaturen zwischen 5°C und dem Siedepunkt des Reaktionsmediums erfolgt.
5. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Aktivierung der Säure der Formel I durch Chlorameisensäure-(nieder)-alkylester, in Anwesenheit von Triethylamin, in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -5°C und 10°C erreicht wird.

6. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Aktivierung der Säure der Formel I für die Herstellung der Ester durch Thionylchlorid erreicht wird.
7. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Aktivierung der Säure der Formel I für die Herstellung der Amide durch Dicyclohexylcarbodiimid erreicht wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von α -(2-Oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl)-phenyl-Essigsäure-Derivaten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit antithrombotischer Wirkung. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, insbesondere bei der Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen, die eine pathologische Veränderung der Plättchen-Aggregation hervorrufen, wie beispielsweise die thrombo-embolischen Erkrankungen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Thieno-pyridin-Derivate wurden bereits in der -PS Nr. 2215948 beschrieben und unter diesen das Ticlopidin, das interessante Anti-Plättchenaggregations-Eigenschaften und antithrombotische Eigenschaften aufweist und den Gegenstand zahlreicher Untersuchungen bildete (HAEMOSTASIS, Vol. 13, Suppl. 1, 1983).

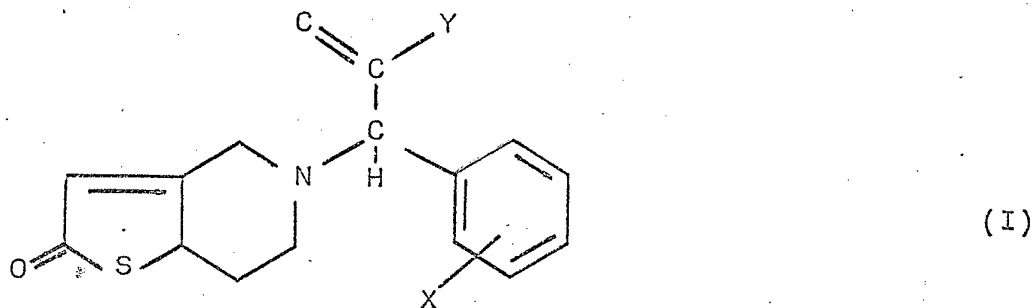
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit starker antithrombotischer Wirkung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

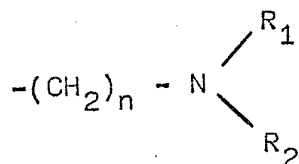
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel I

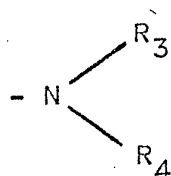


hergestellt, in der

X eine Hydroxylgruppe OH oder eine Gruppe OR darstellen kann, in der R ein lineares oder verzweigtes, niederes Alkyl-Radikal oder ein Aralkyl-Radikal, gegebenenfalls substituiert am Phenyl-Kern, oder eine Dialkylaminoalkyl-Gruppe der Formel



sein kann, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, R₁ und R₂ jeweils ein niederes Alkyl-Radikal bedeuten, oder R₁ und R₂ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclen bilden, der ein zweites Heteroatom, wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann, wobei dieses letztere gegebenenfalls durch ein niederes Alkyl-Radikal substituiert sein kann, oder Y auch eine Aminogruppe der Formel



bedeutet, in der R_3 und R_4 , jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff oder eine lineare oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte, niedere Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Aralkyl-Gruppe oder eine Heteroaryl- oder Heteroalkyl-Gruppe darstellen, oder R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der ein zweites Heteroatom wie

Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann, wobei dieses letztere durch ein niederes Alkyl-Radikal oder durch ein gegebenenefalls durch mindestens ein Halogenatom, ein niederes Alkyl-Radikal, ein niederes Alkoxy-Radikal oder ein Trifluormethyl-Radikal substituiertes Phenyl-Radikal substituiert sein kann,

und

X Wasserstoff, ein Halogenatom, ein niederes Alkyl-Radikal, ein niederes Alkoxy-Radikal, ein Trifluormethyl-Radikal, ein Nitro-Radikal, ein Cyano-Radikal, ein Carboxy-Radikal oder ein Alkoxy-carbonyl-Radikal darstellt.

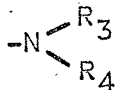
Die Erfindung umfaßt auch die pharmazeutisch akzeptablen Additionssalze mit Mineralsäuren oder organischen Säuren. Unter einem niederen Alkyl- oder Alkoxy-Radikal versteht man eine gesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Unter einem Aralkyl-Radikal versteht man eine Benzyl- oder Phenethyl-Gruppe.

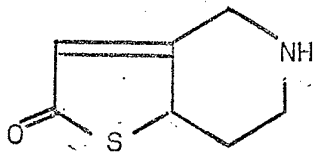
Unter einem Heteroaryl-Radikal oder Heteroalkyl-Radikal versteht man eine (3-Pyridyl)-methyl- oder (4-Pyridyl)-methyl-Gruppe.

Die oben genannten Verbindungen der Formel I, die mindestens zwei Asymmetrie-Zentren enthalten, können in Form von Isomeren (Diastereoisomeren und Enantiomeren) existieren. Die Erfindung betrifft daher auch jedes Stereoisomer sowie deren Mischung.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der oben genannten Formel I, gekennzeichnet dadurch, daß man die Säuren, Ester oder Amide der Erfindung herstellt, in denen Y jeweils eine Hydroxygruppe OH, eine Alkoxygruppe OR oder eine Aminogruppe

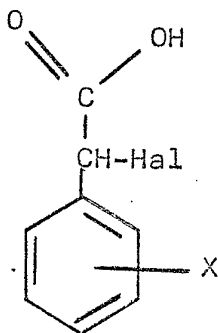


wie oben definiert, dargestellt, durch Kondensation von 5,6,7,7a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon der Formel II



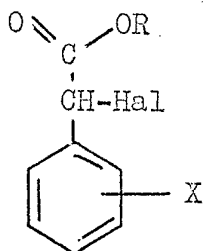
(II)

mit einer α -Halogen-phenyllessigsäure der Formel IIIa:



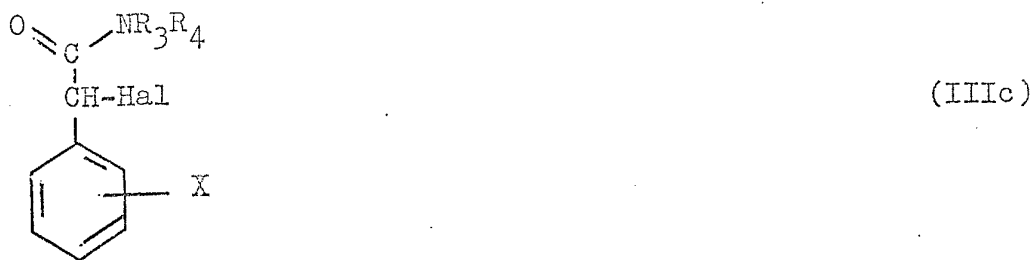
(IIIa)

oder mit einem α -Halogen-phenyllessigsäureester der Formel IIIb:

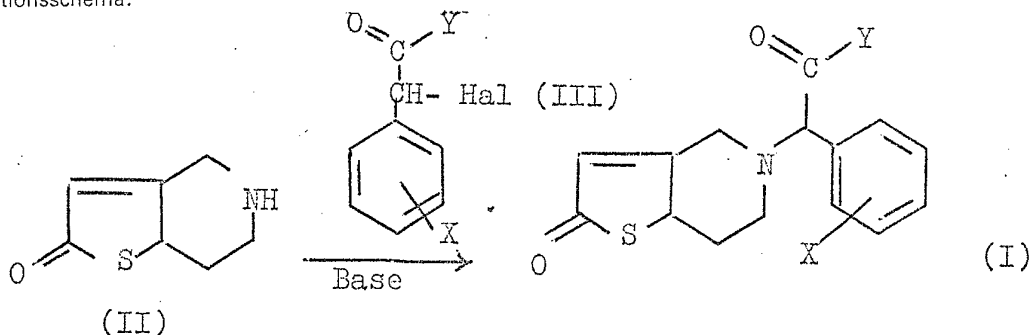


(IIIb)

oder mit einem α -Halogen-phenylacetamid der Formel IIIc:



in denen Hal Halogen ist, insbesondere Chlor, Iod und Brom, und X, OR und NR_3R_4 die oben definierten Werte annehmen, gemäß dem Reaktionsschema:



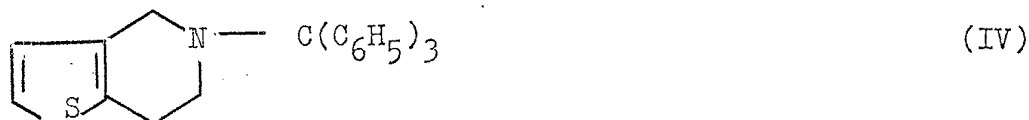
Y kann Hydroxyl OH, das Alkoxy-Radikal OR oder das Amino-Radikal NR_3R_4 sein.

Diese Kondensation erfolgt in Anwesenheit einer schwachen Base, insbesondere einem Alkalimetallbicarbonat, wie Natrium- oder Kaliumbicarbonat, in einem inerten Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, bei Temperaturen zwischen 40°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels.

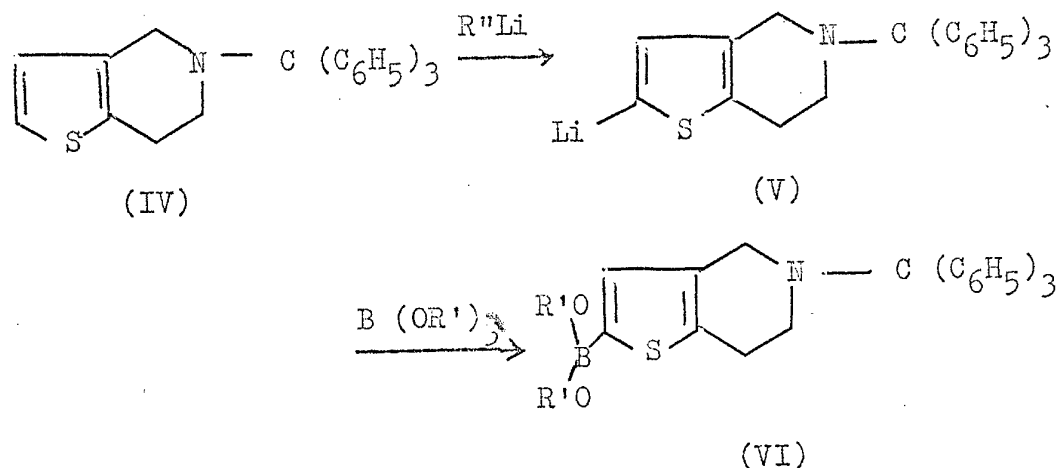
Die α -Halogen-phenyllessigsäuren der Formel IIIa und die α -Halogen-ester der Formel III b werden nach bekannten Methoden hergestellt: beispielsweise nach E. L. EITEL, M. T. FISK und T. PROSSER, Organic Syntheses, Coll. Vol. IV, J. WILEY and Sons Inc., New-York, 1963, S. 169.

Die α -Halogen-amide der Formel IIIc werden ebenfalls nach bekannten Methoden hergestellt: beispielsweise nach H. Malcom BRUCE und F. K. SUTCLIFFE, J. Chem. Soc., 1957, S. 4789.

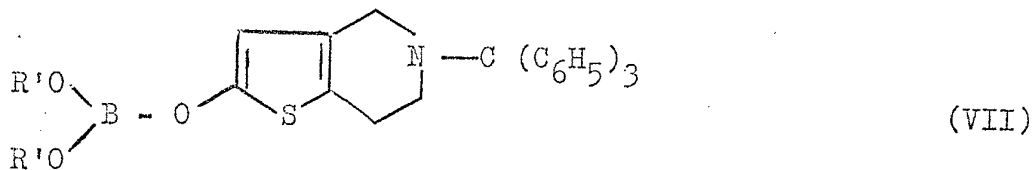
Das neue 5,6,7,7a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridin der Formel II wird nach einem Verfahren erhalten, das besteht in:
 a) Anbringen der Triphenylmethyl-(oder Trityl-) Schutzgruppe an der Stickstoff-Funktion des 4,5,6,7-Tetrahydro-(3,2-c)-thienopyridins, so daß sich die Verbindung der Formel IV ergibt:



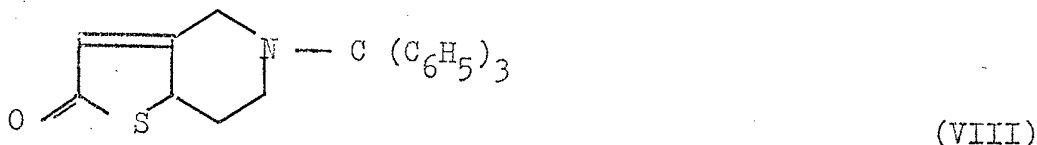
b) Einführen der Boron-Gruppe $-\text{B}(\text{OR}')_2$ in Position 2 des Thieno-(3,2-c)-pyridin-Gerüsts, über die Zwischenstufe des Lithium-Derivats der Formel V gemäß dem folgenden Reaktionsschema:



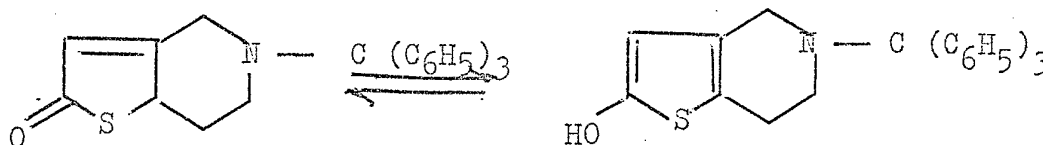
c) Oxydieren des Boron-Derivats der Formel VI zum Bor-Derivat der Formel VII:



d) unverzügliches Hydrolysieren der Verbindung der Formel VII zum Trityl-Derivat der Formel VIII:

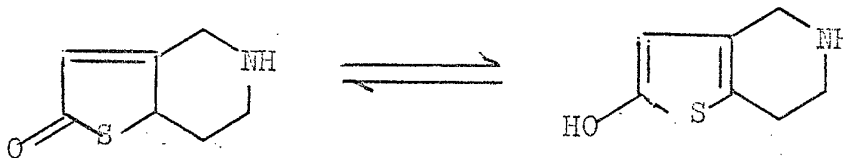


Diese Verbindung kann in der tantomeren Hydroxyl-Form existieren, entsprechend dem tantomeren Gleichgewicht:



e) selektive Abstaltung der Trityl-Gruppe durch schonende saure Hydrolyse, um das 5,6,7,7a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon der Formel II zu erhalten.

Diese Verbindung der Formel II kann ebenfalls in der tantomeren Hydroxyl-Form existieren:



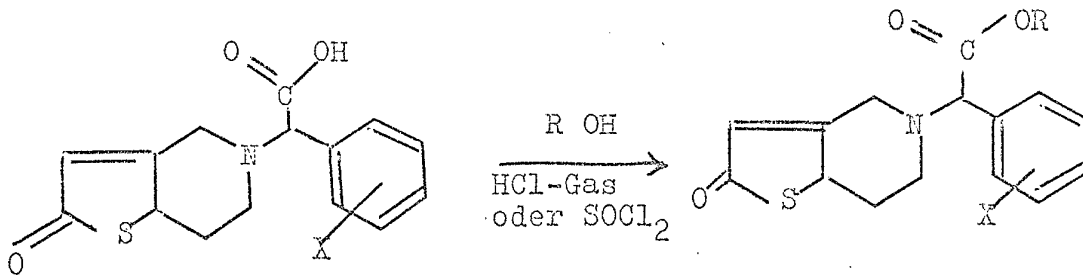
Die drei Stufen b), c) und d) werden in dem gleichen Reaktor, ohne Isolierung der Zwischenstufen der Formeln V, VI und VII, durchgeführt.

Das Trityl-Derivat der Formel IV wird durch Kondensation von Triphenylmethylchlorid (Trityl-chlorid) mit 4,5,6,7-Tetrahydro-(3,2-c)-thieno-pyridin in Anwesenheit einer organischen Base als Protonenakzeptor, insbesondere Triethylamin, in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Chloroform, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan oder Dimethylformamid, hergestellt. Diese Kondensation erfolgt vorzugsweise bei Umgebungstemperatur (20°C). Die Einführung von Lithium in die Trityl-Verbindung der Formel IV mit Alkyl-Lithium R'Li, wie Butyl-Lithium oder einem Lithium-Amid wie Lithium-Diisopropylamid, führt zum Lithium-Derivat der Formel V. Diese Metallation erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen 0°C und 20°C in einem inerten Lösungsmittel, wie Hexan oder Tetrahydrofuran.

In dem gleichen Reaktor kondensiert man dieses Lithium-Derivat der Formel V mit einem Alkyl-Borat B(OR')₃, in dem R' ein niederes Alkyl, vorzugsweise n-Butyl, ist, bei Temperaturen zwischen -20°C und -40°C, um das Boron-Derivat der Formel VI zu ergeben. In dem gleichen Reaktor setzt man eine 30%ige wäßrige Wasserstoffperoxid-Lösung hinzu, um das Boron-Derivat der Formel VI zum Borat der Formel VII zu oxydieren, das sich unverzüglich im Reaktionsmedium hydrolysiert, um das Trityl-Derivat der Formel VIII zu ergeben. Die schonende saure Hydrolyse des Trityl-Derivats der Formel VIII, unter Verwendung von Ameisensäure (98%ig), Trifluoressigsäure oder eine Lösung von Chlorwasserstoffgas in Ethylacetat, in Konzentrationen zwischen 2 und 5 Mol pro Liter, bei Temperaturen zwischen 40°C und der Rückflußtemperatur der Reaktionsmischung, ermöglicht die selektive Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe ohne Spaltung des Thiophenon-Ringes und führt zur Verbindung der Formel II.

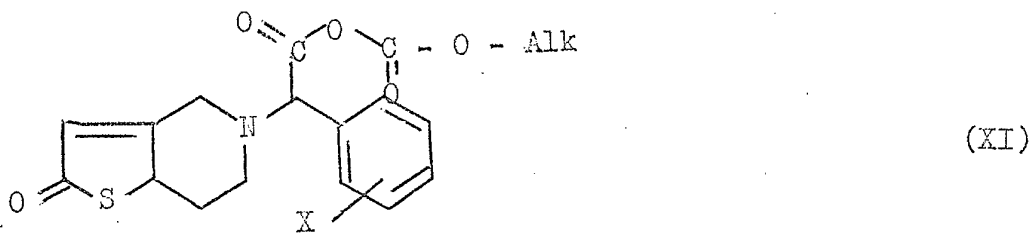
Gemäß einer anderen Variante können die Ester und Amide der Formel I, in der Y eine Alkoxy-Gruppe OR oder eine Amino-Gruppe -NR₃R₄ ist (Y, R₃ und R₄ wie oben definiert), ausgehend von der Säure der Formel I, in der Y die Hydroxyl-Gruppe OH darstellt, erhalten werden.

Wenn es ganz und gar möglich ist, alle Ester der Formel I, in der Y eine Alkoxy-Gruppe OR (R wie oben definiert) ist, durch Reaktion zwischen den Verbindungen der Formeln II und III b zu erhalten, so ist es in ökonomischer Hinsicht vorzuziehen, einige von ihnen und insbesondere die höheren Ester, ausgehend von der Säure der Formel I, in der Y die Hydroxyl-Gruppe OH ist und dem entsprechenden Alkohol R-OH herzustellen, in Anwesenheit von Chlorwasserstoffgas oder Thionylchlorid, nach bekannten Methoden und gemäß dem Reaktionsschema:

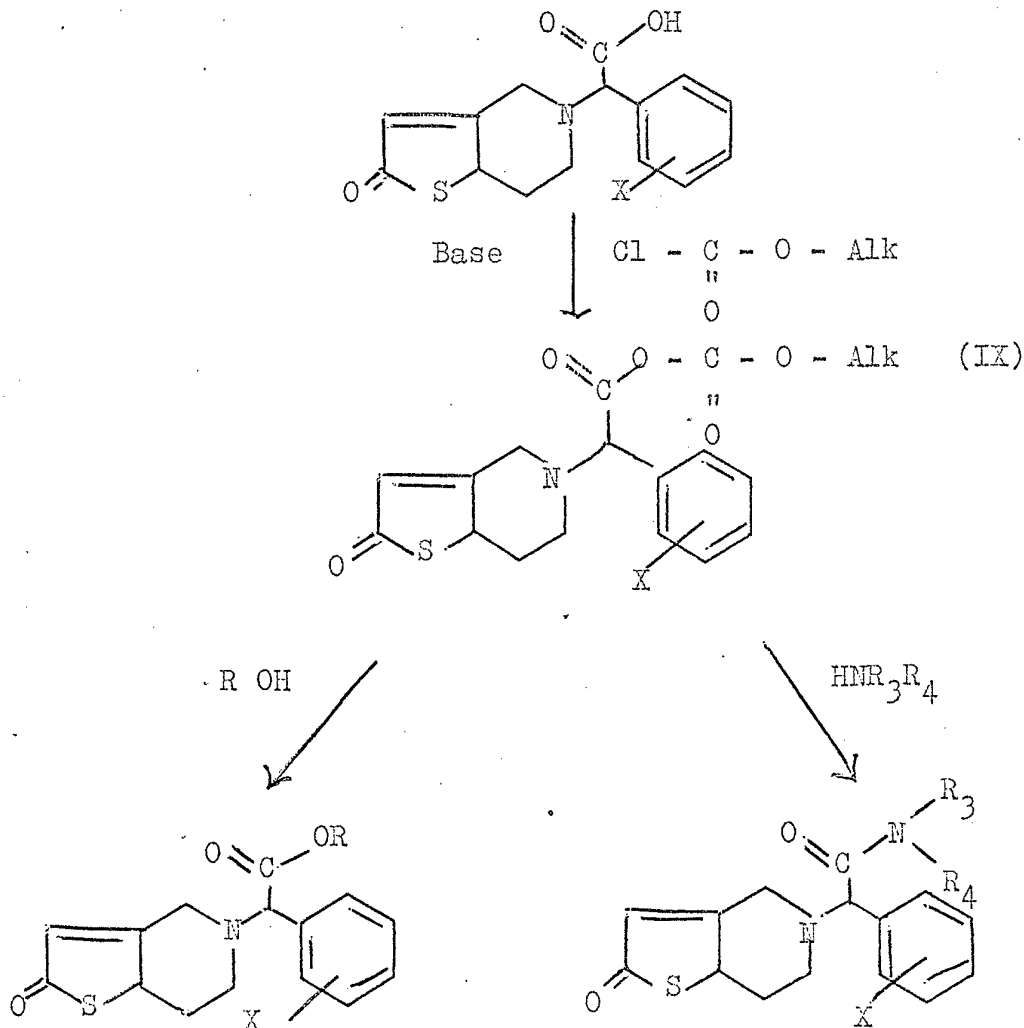


Die Amide der Formel I, in der Y eine Amino-Gruppe $-NR_3R_4$ (R_3 und R_4 wie oben definiert) ist, oder sogar einige Ester der Formel I, in der Y eine Alkoxy-Gruppe OR (R wie oben definiert) darstellt, werden durch Reaktion der Säure der Formel I, in der Y die Hydroxyl-Gruppe OH ist, gegebenenfalls nach Aktivierung entweder mit dem Amin HNR_3R_4 oder mit dem Alkohol $R-OH$ hergestellt.

Die Aktivierung der Säure der Formel I, in der Y die Hydroxyl-Gruppe OH ist, kann erreicht werden durch Behandlung mit einem Chlorameisensäure-(nieder)alkylester, insbesondere dem Chlorameisensäure-ethylester oder dem Chlorameisensäure-isobutylester, in Anwesenheit eines leichten Überschusses an Triethylamin, bei Temperaturen zwischen $-5^\circ C$ und $-10^\circ C$ und in einem inerten Lösungsmittel, wie Chloroform, Dichlormethan, 1,2-Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran. Es bildet sich ein gemischtes Anhydrid der Formel XI:



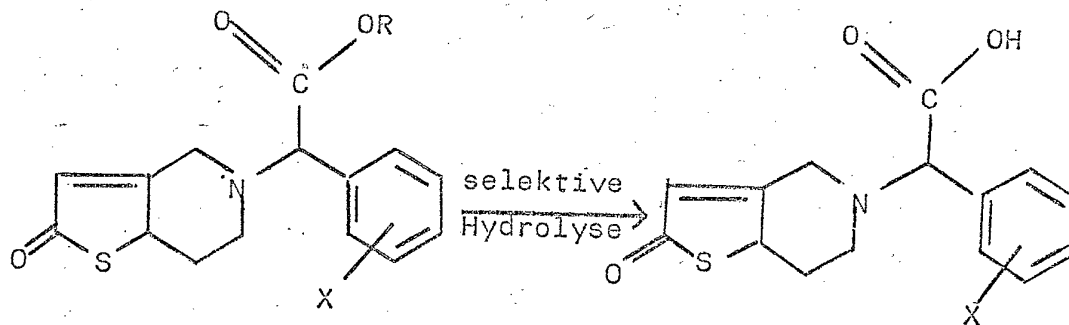
(Alk kann Ethyl, insbesondere Isobutyl sein), dessen Behandlung in situ, durch einen leichten Überschuss von entweder dem Amin HNR_3R_4 oder dem Alkohol $R-OH$, bei Temperaturen zwischen $10^\circ C$ und der Umgebungstemperatur, jeweils zu den Amiden oder den Estern der Formel I führt, gemäß dem Reaktionsschema:



Die Aktivierung der Säure der Formel I, in der Y eine Hydroxyl-Gruppe OH ist, kann auf verschiedene Art und Weise erreicht werden:

Demzufolge wurden auch die Amide der Formel I, in der Y eine Amino-Gruppe NR_3R_4 (R_3 und R_4 wie oben definiert) ist, unter Kondensation der Säure der Formel I, in der Y eine Hydroxy-Gruppe OH ist, mit dem Amin HNR_3R_4 hergestellt, in Anwesenheit von Diäclohexylcarbodiimid in Lösung von 1,2-Dichlorethan oder in Anwesenheit von Dicyclohexylcarbodiimid und N-Hydroxybenzotriazol in Lösung von Dichlormethan.

Gemäß einer anderen Variante kann die Säure der Formel I, in der Y die Hydroxylgruppe OH ist, durch selektive Hydrolyse der Ester der Formel I erhalten werden, in der Y eine Alkoxy-Gruppe OR (OR wie oben definiert) darstellt, gemäß dem Reaktionsschema:



Insbesondere erfolgt die Hydrolyse des tert.-Butyl-esters der Formel I ($\text{R} = \text{tert.-Butyl}$) in einem sauren Medium, wie Trifluoressigsäure oder Ameisensäure (98%ig), bei Temperaturen zwischen 5°C und dem Siedepunkt des Reaktionsmediums.

Ausführungsbeispiel

Die folgenden, nicht einschränkenden Beispiele werden zur Veranschaulichung der Erfindung gegeben.

Beispiel 1

5-Triphenylmethyl-4,5,6,7-tetrahydro-(3,2-c)-thieno-pyridin (IV)

Zu einer Lösung von 100 g (0,718 Mol) 4,5,6,7-Tetrahydro-(3,2-c)-thieno-pyridin in 200 ml Dichlormethan gibt man bei Umgebungstemperatur 80 ml (0,789 Mol) Triethylamin und anschließend tropfenweise 200,2 g (0,718 Mol) Triphenylmethylchlorid. Dann läßt man das Reaktionsmedium über Nacht bei Umgebungstemperatur stehen. Die Reaktionsmischung wird dann in 2000 ml Wasser gegossen. Die organische Phase wird dekantiert, über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch Filtration über ein Kieselgerüst-Bett (Elution mit Dichlormethan) gereinigt. Weiße Kristalle, $\text{Fp} = 95^\circ\text{C}$ (pastös), Ausbeute 96%.

NMR ^1H (in ppm) (CDCl_3): 7,57–6,90 (m, 15H); 6,80 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H); 6,43 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H); 3,35 (s, 14); 3,00–2,33 (m, 4H).

Beispiel 2

5-Triphenylmethyl-5,6,7,7a-tetrahydro-4-H-thieno-(3,2-c)-pyridin (VIII)

Zu einer Lösung von 27 g (0,0707 Mol) 5-Triphenylmethyl-4,5,6,7-tetrahydro-(3,2-c)-thieno-pyridin (IV) in 300 ml Tetrahydrofuran gibt man tropfenweise bei einer Temperatur von 0°C 5,31 ml Butyllithium (1,6 M-Lösung in Hexan, 0,085 Mol). Man rührt 15 Minuten lang bei Umgebungstemperatur, kühlt anschließend auf eine Temperatur von -20°C und gibt bei dieser Temperatur tropfenweise 23 ml (0,085 Mol) Tri-*n*-butyl-Borat, gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran, hinzu. Dann rührt man 1 Stunde lang bei einer Temperatur von 10°C . Nach Abkühlung des Reaktionsmediums auf eine Temperatur von -40°C fügt man tropfenweise 20,1 ml (0,177 Mol) Wasserstoffperoxid (30 Vol.-%) hinzu. Dann läßt sich auf Umgebungstemperatur ansteigen und rührt bei dieser Temperatur noch 1 Stunde lang. Anschließend gibt man Wasser zu dem Reaktionsmedium und extrahiert mit Dichlormethan. Die organische Extraktionsphase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Verdampfung des Lösungsmittels bis zur Trockne hinterläßt einen Rückstand, der in Diisopropylether kristallisiert wird.

Beigefarbene Kristalle, $\text{Fp} = 210^\circ\text{C}$ (Zers.), Ausbeute 64%. IR (BRr): $\nu_{\text{C=O}} = 1675\text{cm}^{-1}$

NMR ^1H (in ppm) (CDCl_3): 7,48–6,96 (m, 15H); 6,02 (s, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,78–1,43 (m, 6H).

Beispiel 3

5,6,7,7a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridin (II)

Man rührt 56,9 g (0,143 mol) 5-Triphenylmethyl-5,6,7,7a-tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridin (VIII) in 350 ml Ameisensäure (98%ig) eine Stunde lang auf eine Temperatur von 90°C . Nach Abkühlung gibt man einen Überschuß einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoffgas in Diethylether hinzu und konzentriert das Reaktionsmedium auf 100 ml. Dann setzt man 1000 ml Diethylether zu und filtriert die erhaltenen Kristalle ab, die man mit Diethylether wäscht. Die erhaltenen Kristalle werden wieder in Wasser gelöst und die wäßrige Lösung wird nach Behandlung mit Tierkohle und Filtration über ein Celith-Bett lyophilisiert. Die auf diese Weise erhaltenen Kristalle werden nacheinander mit Aceton und dann mit Diethylether gewaschen und getrocknet.

Cremerfarbene Kristalle, $\text{Fp} = 210^\circ\text{C}$ (Zers.), Ausbeute 81% IR (kBr): $\nu_{\text{C=O}} = 1650\text{cm}^{-1}$

NMR ^1H (in ppm) ($\text{DMSO}-d_6$): 6,47 (s, 1H); 4,97–4,58 (m, 1H); 4,46–3,83 (2d, 2H).

Beispiel 4

α -(2-Oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl)-(2-chlorphenyl)-essigsäure-methylester
(I: Y = OCH₃; X = 2-Cl, Derivat Nr. 1)

Zu einer Lösung von 10g (0,052 Mol) 5,6,7,7a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon-Hydrochlorid (II) in 100ml Dimethylformamid gibt man 10,43g (0,104 Mol) Kaliumbicarbonat und 7,82g (0,052 Mol) Natriumiodid, und anschließend 11,65g (0,0532 Mol) α -Chlor-(2-chlorphenyl)-essigsäure-methylester (III: Y = OCH₃; X = 2-Cl; Hal = Cl). Man erhitzt das Reaktionsmedium 90 Minuten lang auf eine Temperatur von 60°C. Nach Abkühlung gießt man die Reaktionsmischung in 600 ml Wasser. Man extrahiert mit Ethylacetat und wäscht den organischen Extrakt mit Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Verdampfung des Lösungsmittels hinterläßt einen Rückstand, den man durch Filtration über ein Kieselerde-Bett (Elution mit Ethylacetat) reinigt. Das erhaltene ölige Produkt wird für die letzte Reinigung in das Hydrochlorid überführt.

Hydrochlorid, weiße Kristalle, Fp = 130°C (Zers.) Ausbeute 58%.

IR (kBr): $\nu_{C=O}$ (Ester): 1745 cm⁻¹; $\nu_{C=O}$ (Thiolacton): 1680 cm⁻¹

NMR ¹H (in ppm) (DMSO-d₆): 7,43 (s, 4H); 6,27 (s, 1H); 5,33 und 5,25 (s, 1H) (2 Diastereoisomere); 4,77–4,38 (m, 1H); 3,67 (s, 3H).

Beispiel 5

α -(2-Oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl)-phenylessigsäure-methylester (I: Y = OCH₃; X = H, Derivat Nr. 2)

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 4 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt, durch Alkylierung von 5,6,7,7a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon (II) mit α -Chlor-phenylessigsäure-methylester (III: Y = OCH₃; X = H; Hal = Cl). Hydrobromid, weiße Kristalle, Fp = 205°C (Zers.), Ausbeute 86%.

IR (kBr): $\nu_{C=O}$ (Ester): 1745 cm⁻¹; $\nu_{C=O}$ (Thiolacton): 1695 cm⁻¹

NMR ¹H (in ppm) (DMSO-d₆): 7,60 (m, 5H); 8,57 (s, 1H); 5,83 (s, 1H); 3,77 (s, 3H).

Beispiel 6

α -(2-Oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl)-(2-fluorphenyl)-essigsäure-methylester

(I: Y = OCH₃; X = 2-F, Derivat Nr. 3)

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 4 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt, durch Alkylierung von 5,6,7,7a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon (II) mit α -Chlor-(2-fluorphenyl)-essigsäure-methylester (III: Y = OCH₃; X = 2-F; Hal = Cl). Hydrobromid, weiße Kristalle, Fp = 213°C, Ausbeute: 70%

IR (kBr): $\nu_{C=O}$ (Ester): 1745 cm⁻¹; $\nu_{C=O}$ (thiolacton): 1690 cm⁻¹

NMR ¹H (in ppm) (DMSO-d₆): 7,48 (m, 4H); 6,43 (s, 1H); 5,60 (s, 1H); 4,83–3,87 (m, 3H); 3,72 (s, 3H).

Beispiel 7

α -(2-Oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl)-(2-chlorphenyl)-essigsäure-ethylester

(I: X = OC₂H₅; X = 2-Cl; Derivat Nr. 4)

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 4 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt, durch Alkylierung von 5,6,7,7a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon (II) mit α -Chlor-(2-chlorphenyl)-essigsäure-ethylester (III: Y = OC₂H₅; X = 2-Cl; Hal = Cl).

Hydrobromid, weiße Kristalle, Fp = 200°C, Ausbeute 64%,

IR (kBr): $\nu_{C=O}$ (Ester): 1755 cm⁻¹; $\nu_{C=O}$ (Thiolacton): 1680 cm⁻¹.

NMR ¹H (in ppm) (DMSO-d₆): 7,52 (m, 4H); 6,53 (s, 1H); 5,78 (s, 1H); 4,30 (m, 2H); 1,18 (t, J = 7 Hz; 3H).

Beispiel 8

α -(2-Oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl)-(2-methylphenyl)-essigsäure-ethylester

(I: Y = OC₂H₅; X = 2-CH₃; Derivat Nr. 5)

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 4 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt, durch Alkylierung von 5,6,7,7a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon (II) mit α -Chlor-(2-methylphenyl)-essigsäure-ethylester (III: Y = OC₂H₅; X = 2-CH₃; Hal = Cl).

Hydrobromid, weiße Kristalle, Fp = 222°C (Zers.), Ausbeute 76%

IR (kBr): $\nu_{C=O}$ (Ester): 1745 cm⁻¹; $\nu_{C=O}$ (Thiolacton): 1685 cm⁻¹.

NMR ¹H (in ppm) (DMSO-d₆): 7,38 (m, 4H); 6,60 (s, 1H); 5,60 (s, 1H); 4,23 (m, 2H); 2,53 (s, 3H); 1,13 (t, J = 7 Hz, 3H).

Beispiel 9

α -(2-Oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl)-(2-chlorphenyl)-essigsäure-isopropylester

(I: Y = OCH(CH₃)₂; X = 2-Cl; Derivat Nr. 6)

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 4 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt, durch Alkylierung von 5,6,7,7a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon (II) mit α -Chlor-(2-chlorphenyl)-essigsäure-isopropylester (III: Y = OCH(CH₃)₂; X = 2-Cl, Hal = Cl).

Hemisulfat, beigefarbene Kristalle, Fp = 110°C, Ausbeute 69%.

IR (kBr): $\nu_{C=O}$ (Ester): 1750 cm⁻¹; $\nu_{C=O}$ (Thiolacton): 1690 cm⁻¹,

NMR ¹H (in ppm) (DMSO-d₆): 7,50 (m, 4H); 6,36 und 6,28 (s, 1H) 2 Diastereoisomere 5,36 und 5,28 (s, 1H), 2 Diastereoisomere 1,33–0,87 (m, 6H).

Beispiel 10

α -(2-Oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl)-(2-chlorphenyl)-essigsäure-tert.-butylester

(I: Y = OC(CH₃)₃; X = 2-Cl; Derivat Nr. 7)

Diese Verbindung wird nach der im Beispiel 4 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt, durch Alkylierung von 5,6,7,7a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon (II) mit α -Chlor-(2-chlorphenyl)-essigsäure-tert.-butylester (III: Y = OC(CH₃)₃; X = 2-Cl; Hal = Cl).


Ölige Base, Ausbeute 69%

IR (Film): $\nu_{C=O}$ (Ester): 1740 cm⁻¹; $\nu_{C=O}$ (Thiolacton): 1690 cm⁻¹.


NMR ¹H (in ppm) (DMSO-d₆): 7,36 (m, 4H); 6,02 (s, 1H); 4,63 (s, 1H); 4,76–4,13 (m, 1H); 1,40 (m, 9H).

Beispiel 11

N-[α -(2-Oxo-2,4,5,6,7,7 a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl)-(2-chlorphenyl)]-acetyl-pyrrolidin

(I: Y = ; X = 2-Cl; Derivat Nr. 8)

Zu einer Lösung von 4,5 g (0,023 Mol) 5,6,7,7 a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon (II) in 45 ml Dimethylformamid, gibt man 4,7 g (0,047 Mol) Kaliumbicarbonat und anschließend 3,5 g (0,023 Mol) Natriumiodid. Zu dieser Reaktionsmischung gibt man

6,1 g (0,023 Mol) α -Chlor-(2-chlorphenyl)-acetyl-pyrrolidin (III: Y = ; X = 2-Cl; Hal = Cl) und hält die Gesamtheit der

Reaktionspartner zwei Stunden lang auf einer Temperatur von 60°C. Nach Abkühlung setzt man Ethylacetat hinzu. Die organische Lösung wird mit Wasser gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Man dampft bis zur Trockne ein und reinigt den Rückstand durch Filtration über ein Kieselerde-Bett (Eluant: Ethylacetat). Die letzte Reinigung erfolgt durch Umwandlung in das Hydrochlorid in Ethylether.

Hydrochlorid, weiße Kristalle, Fp = 150°C, Ausbeute 69%.

IR (kBr): $\nu_{\text{C=O}}$ (Thiolacton): 1690 cm⁻¹; $\nu_{\text{C=O}}$ (Amid): 1650 cm⁻¹

NMR ¹H (in ppm) (CDCl₃): 7,31 (m, 4H); 5,90 (s, 1H); 4,90 (s, 1H).

Beispiel 12

N,N-Dimethyl- α -(2-Oxo-2,4,5,6,7,7 a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl)-(2-chlorphenyl)-acetamid

(I: Y = N(CH₃)₂; X = 2-Cl; Derivat Nr. 9)

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 11 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt, durch Alkylierung von 5,6,7,7 a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon (II) mit α -Chlor-N,N'-dimethyl-(2-chlorphenyl)-acetamid (III: Y = N(CH₃)₂; X = 2-Cl; Hal = Cl).

Hydrochlorid, weiße Kristalle, Fp = 145°C, Ausbeute 73%.

IR (kBr): $\nu_{\text{C=O}}$ (Thiolacton): 1690 cm⁻¹; $\nu_{\text{C=O}}$ (Amid): 1655 cm⁻¹.

NMR ¹H (in ppm) (DMSO-d₆): 7,70 (m, 4H); 6,08 und 6,00 (1, 1H), 2 Diastereoisomere; 2,93 (s, 6H)

Beispiel 13

α -(2-Oxo-2,4,5,6,7,7 a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl)-(2-chlorphenyl)-essigsäure (I: Y = OH; X = 2-Cl; Derivat Nr. 10)

a) Direkte Alkylierung von 5,6,7,7 a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon (II)

Zu einer Lösung von 1 g (0,00522 Mol) 5,6,7,7 a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon (II) in 15 ml wasserfreiem Dimethylformamid, gibt man 1,09 g (0,011 Mol) Kaliumbicarbonat und 0,8 g (0,00522 Mol) Natriumiodid, sowie anschließend 1,07 g (0,00522 Mol) α -Chlor-(2-chlorphenyl)-essigsäure (III: R₁ = OH, R₂ = 2-Cl; X = Cl) und hält die Reaktionsmischung 2 1/2 Stunden lang auf einer Temperatur von 60°C. Dann gießt man das Reaktionsmedium in einen Überschuß von 1 N-Salzsäure. Man filtriert den Niederschlag ab, wäscht ihn mit Wasser und anschließend mit Aceton und Diethylether. Man trocknet die erhaltenen beigefarbenen Kristalle im Trockenschrank. Ausbeute 60%.

b) Selektive Hydrolyse des Esters

Man rührt eine Lösung von 9 g (0,024 Mol) α -(2-Oxo-2,4,5,6,7,7 a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl)-(2-chlorphenyl)-essigsäure-tert.-butylester (I: Y = OC(CH₃)₃; X = 2-Cl) in 50 ml Trifluoressigsäure bei Umgebungstemperatur über Nacht. Dann dampft man bis zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand in Diisopropylether. Die erhaltenen beigefarbenen Kristalle (Fp ~ 100°C, pastöses Schmelzen) werden in 100 ml 2 N-Salzsäure gelöst. Es erfolgt eine Auflösung und anschließend eine Ausfällung. Die Kristalle werden zentrifugiert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Beigefarbene Kristalle, Fp = 210°C, Ausbeute 80%.

IR (kBr): $\nu_{\text{C=O}}$ (Säure): 1725 cm⁻¹; $\nu_{\text{C=O}}$ (Thiolacton): 1690 cm⁻¹.

NMR ¹H (in ppm) (CF₃COOD): 7,52 (m, 4H); 6,53 (s, 1H); 5,80 (s, 1H)

Beispiel 14

α -(2-Oxo-2,4,5,6,7,7 a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl)-(2-chlorphenyl)-essigsäure-2-phenyl-ethylester

(I: Y = OCH₂CH₂C₆H₅; X = 2-Cl)

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 4 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt, durch Alkylierung von 5,6,7,7 a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon (II) mit α -Chlor-(2-chlorphenyl)-essigsäure-2-phenyl-ethylester (III: Y = OCH₂CH₂C₆H₅; X = 2-Cl; Hal = Cl).


Hydrochlorid, beigefarbene Kristalle, Fp = 175°C (Aceton), Ausbeute 71%.

IR (kBr): $\nu_{\text{C=O}}$ (Ester): 1755 cm⁻¹; $\nu_{\text{C=O}}$ (Thiolacton): 1690 cm⁻¹.


NMR ¹H (in ppm) (DMSO-d₆): 7,80–6,83 (m, 9H, aromatisch); 6,28 (s, 1H); 5,46 und 5,28 (s, 1H, 2 Diastereoisomere).

Beispiel 15

N-[α -(2-Oxo-2,4,5,6,7,7 a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl)-(2-chlorphenyl)]-acetyl-morpholin

(I: Y = ; X = 2-Cl)

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 11 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt, durch Alkylierung von

5,6,7,7 a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon (II) mit α -Chlor-(2-chlorphenyl)-acetyl-morpholin (III: Y = ; X = 2-Cl;

Hal = Cl).


Hydrochlorid, Hydrat, weiße Kristalle, Fp = 150°C, Ausbeute 60%.

IR (kBr): $\nu_{\text{C=O}}$ (Thiolacton): 1690 cm⁻¹; $\nu_{\text{C=O}}$ (Amid): 1660 cm⁻¹.

NMR ¹H (in ppm) (DMSO-d₆): 7,51 (m, 4H); 6,45 und 6,26 (s, 1H, 2 Diastereoisomere); 4,86 und 4,73 (s, 1H, 2 Diastereoisomere).

Beispiel 16

N-(3-Pyridyl-methyl)- α -(2-Oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl)-(2-chlorphenyl)-acetamid

(I: Y = NHCH₂ ; X = 2-Cl)

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 11 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt, durch Alkylierung von 5,6,7,7a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon (II) mit α -Chlor-N-(3-pyridyl-methyl)-(2-chlorphenyl)-acetamid

(III: Y = NHCH₂ ; X = 2-Cl; Hal = Cl). -

Hydrochlorid, Hydrat, beigefarbene Kristalle, Fp = 165°C, Ausbeute 55%.

IR (kBr): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (Thiolacton): 1690 cm⁻¹; $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (Amid): 1660 cm⁻¹.

NMR ¹H (in ppm) (DMSO-d₆): 8,95–7,38 (m, 8H); 6,38 und 6,32 (s, 1H, 2 Diastereoisomere); 5,52 und 5,43 (s, 1H, 2 Diastereoisomere).

Beispiel 17

α -(2-Oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl)-(4-methoxyphenyl)-essigsäure-ethylester

(I: Y = OC₂H₅; X = 4-OCH₃)

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 4 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt, durch Alkylierung von 5,6,7,7a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridin (II) mit α -Chlor-(4-methoxyphenyl)-essigsäure-ethylester (III: Y = OC₂H₅; X = 4-OCH₃; Hal = Cl).

Hydrochlorid, weiße Kristalle, Fp = 140°C, Ausbeute: 91%.

IR (kBr): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (Ester): 1715 cm⁻¹; $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (Thiolacton): 1690 cm⁻¹.

NMR ¹H (in ppm) (DMSO-d₆): 7,65 (m, 4H); 6,53 und 6,61 (s, 1H, 2 Diastereoisomere); 5,73 und 5,63 (s, 1H, 2 Diastereoisomere); 3,80 (s, 3H).

Beispiel 18

α -(2-Oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl)-(2-chlorphenyl)-essigsäure-[(N,N)-diethylamino]-2-ethyl-ester

(I: Y = OCH₂CH₂N(C₂H₅)₂; X = 2-Cl)

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 4 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt, durch Alkylierung von 5,6,7,7a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon (II) mit α -Chlor-(2-chlorphenyl)-essigsäure-[(N,N)-diethylamino]-2-ethyl-ester

(III: Y = OCH₂CH₂N(C₂H₅)₂; X = 2-Cl; Hal = Cl).

Oxalat, beigefarbene Kristalle, Fp = 130°C, Ausbeute 61%.

IR (kBr): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (Ester): 1745 cm⁻¹; $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (Thiolacton): 1685 cm⁻¹.

NMR ¹H (in ppm) (DMSO-d₆): 7,64 bis 7,25 (m, 4H); 6,23 (s, 1H); 4,94 (s, 1H).

Beispiel 19

α -(2-Oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-(3,2-c)-thieno-5-pyridyl)-(2-chlorphenyl)-acetamid (I: Y = NH₂; X = 2-Cl).

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 11 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt, durch Alkylierung von 5,6,7,7a-Tetrahydro-4H-thieno-(3,2-c)-2-pyridon (II) mit α -Chlor-(2-chlorphenyl)-acetamid (III: Y = NH₂; X = 2-Cl; Hal = Cl).

Hydrochlorid, beigefarbene Kristalle, Fp = 185°C, Ausbeute 53%.

IR (kBr): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (Thiolacton): 1685 cm⁻¹; $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (Amid): 1640 cm⁻¹.

Die pharmakologischen und toxikologischen Ergebnisse, die unten zusammengefaßt sind, offenbaren die Eigenschaften der erfindungsgemäßen Derivate, sowohl im Bereich der Toxizität und der Toleranz, als auch hinsichtlich ihrer Wirkungen, insbesondere der Inhibitor-Wirkung der Plättchen-Aggregation und der antithrombotischen Wirkung.

Die Erfindung hat daher außerdem ein Medikament zum Gegenstand, das insbesondere Inhibitor-Wirkungen der Plättchen-Aggregation und antithrombotische Wirkungen aufweist, und das dadurch gekennzeichnet ist, daß es als Wirkstoff ein Derivat der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Additionssalz mit einer Mineralsäure oder organischen Säure, enthält.

Toxikologische Untersuchung

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine ausgezeichnete Toleranz und eine geringe Toxizität. Außerdem haben die Untersuchungen der akuten, chronischen, sub-chronischen und retardierten Toxizität bei verschiedenen Tierespezies keinerlei lokale oder allgemeine Reaktion, Störung oder Anomalie im Verlaufe der biochemischen, makroskopischen und mikroskopischen Prüfungen, die während der Dauer der Experimente durchgeführt wurden, ergeben.

Pharmakologische Untersuchung

Diese Untersuchung, die im Vergleich mit der repräsentativen Verbindung des oben zitierten Patentes, dem Ticlopidin, durchgeführt wurde, hat Inhibitor-Wirkungen der Plättchen-Aggregation und antithrombotische Wirkungen bei den erfindungsgemäßen Derivaten ergeben.

1) Inhibitor-Wirkung der Plättchen-Aggregation

Diese Experimente werden an der Ratte durchgeführt, die auf oralem Weg X mg der erfindungsgemäßen Verbindungen zum Zeitpunkt — 2 Std. erhalten hat.

Zum Zeitpunkt 0 Std. entnimmt man 4 ml Blut gemäß der Technik von Renaud aus der Halsvene des anästhesierten Tieres. Das ist das Citrat-Blut, das bei den Aggregations-Messungen verwendet wird.

a) Messung der Plättchen-Aggregation an A. D. P.

2 ml Citrat-Blut werden schnell in ein kleines Becherglas gegossen, das sich auf einem Magnet-Rührer befindet und mit einem Magnetstab ausgestattet ist. Nach einigen Sekunden Rühren trägt man in das Becherglas 0,4 ml einer Lösung ein, die 0,66 g Adenosin-Diphosphat (A. D. P.) pro ml enthält. Nach weiteren 90 Sekunden Rühren entnimmt man zwei Proben von 0,5 ml Blut: — die erste wird mit 0,5 ml einer Lösung EDTA-Formol gemischt, — die zweite wird mit einer reinen EDTA-Lösung gemischt.

Die Zugabe von EDTA-Formol hat zum Ziel, das Blut zu stabilisieren und so die Aggregation zu fixieren, während das EDTA im Gegensatz dazu die Desaggregation aller Plättchen-Anhäufungen bewirkt.

Nach einer Ruhezeit von 10 Minuten und der Zentrifugierung der zwei Mischungen bei langsamer Geschwindigkeit und einer Dauer von 5 Minuten, um die roten Blutkörperchen abzutrennen, wird das überstehende, an Plättchen reiche Plasma (PRP) entnommen, verdünnt und dann die Plättchen ausgezählt.

Die Intensität der Aggregation wird durch das folgende Verhältnis bestimmt:

$$\frac{\text{Anzahl der Plättchen in EDTA-Formol}}{\text{Anzahl der Plättchen in EDTA}} \times 100 = \text{Prozentsatz der nicht aggregierten Plättchen}$$

Das zu testende Produkt ist um so mehr Inhibitor der Plättchen-Aggregation, als sich das Verhältnis dem Wert 100 nähert.

b) Messung der Plättchen-Aggregation an Kollagen

1,5 ml Citrat-Blut werden zu 0,10 ml einer Lösung gegeben, die 10 µg Kollagen pro ml enthält. Die Mischung wird unter Rühren gehalten und das Zählen der Plättchen ohne Unterbrechung durchgeführt.

Die Verringerung der Anzahl der freien Plättchen in Abhängigkeit von der Zeit wird kontinuierlich verfolgt und ermöglicht es, eine Kurve aufzutragen, deren Neigung die Anfangsgeschwindigkeit der Aggregation ergibt.

Die signifikantesten Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

2) Antithrombotische Wirkung

Diese Wirkung wurde gemäß der Methode der venösen Thrombose an der Spirale untersucht. Diese Methode besteht in einer Adaption der Methode von FRIEDMAN et Coll. (AM. J. PHYSIOL., 1980, 199, 770-774). Eine abgeschnittene Metallspirale (Füllpaste des Zahnarztes) wird in die untere Herzblutader der Ratte eingesetzt, die zwei Stunden vorher eine Behandlung per os mit der zu testenden Verbindung erhalten hat, und zwar in Suspension in 10 ml/kg einer wäßrigen Lösung von 5%igem Gummi arabicum.

Fünf Stunden danach wird diese Spirale mit dem daran anhaftenden Thrombus entnommen, sorgfältig durch mehrmaliges Abtupfen auf Filterpapier getrocknet und gewogen. Die Spirale wird dann vom Thrombus befreit, getrocknet und von neuem gewogen. Man erhält auf diese Weise aus der Differenz das mittlere Gewicht des Thrombus. Die signifikantesten Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

Anti-Aggregations-Wirkung gegenüber ADP

Verbindungen	orale Dosen in mg/kg	% der nicht aggregierten Plättchen	% Inhibierung	Bedeutung (p)
Versuchstier Derivat Nr. 1	2,5	5 ± 1 54 ± 12	52	0,001
Versuchstier Derivat Nr. 1	5,0	6 ± 1 96 ± 2	96	0,001
Versuchstier Derivat Nr. 2	5,0	3 ± 0 47 ± 12	45	0,05
Versuchstier Derivat Nr. 3	5,0	3 ± 0 83 ± 2	82	0,001
Versuchstier Derivat Nr. 4	5,0	5 ± 1 49 ± 18	46	0,05
Versuchstier Derivat Nr. 5	5,0	5 ± 1 70 ± 17	68	0,05
Versuchstier Ticlopidin	300,0	8 ± 1 10 ± 1	2	ns
Versuchstier Ticlopidin	100,0 × 3 Tage	16 ± 4 60 ± 7	52	0,001

Anti-Aggregations-Wirkung gegenüber Collagen

Verbindungen	orale Dosen in mg/kg	Neigung der Aggregation	% Inhibierung	Bedeutung (p)
Versuchstier Derivat Nr. 1	2,5	1,18 ± 0,11 0,11 ± 0,03	91	0,001
Versuchstier Derivat Nr. 1	5,0	2,48 ± 0,32 0	100	0,001
Versuchstier Derivat Nr. 2	5,0	1,71 ± 0,52 0,15 ± 0,10	91	0,01
Versuchstier Derivat Nr. 3	5,0	1,71 ± 0,52 0,06 ± 0,04	96	0,01

Verbindungen	orale Dosen in mg/kg	% der nicht aggregierten Plättchen	% Inhibierung	Bedeutung (p)
Versuchstier Derivat Nr. 4	5,0	1,94 ± 0,16 0,55 ± 0,24	66	0,01
Versuchstier Ticlopidin	300,0	10,3 ± 1,17 7,94 ± 1,33	23	ns
Versuchstier Ticlopidin	100,0 × 3 Tage	5,1 ± 0,2 2,2 ± 0,2	58	0,01

Anti-thrombotische Wirkung im Modell der Spirale

Verbindungen	orale Dosen in mg	Gewicht des Thrombus	% Inhibierung	Bedeutung (p)
Versuchstier Derivat Nr. 1	12,5	3,44 ± 0,35 1,49 ± 0,16	57	0,001
Versuchstier Derivat Nr. 1	25,0	4,82 ± 0,31 1,18 ± 0,18	76	0,001
Versuchstier Derivat Nr. 2	25,0	5,03 ± 0,59 1,69 ± 0,16	66	0,001
Versuchstier Derivat Nr. 3	25,0	3,28 ± 0,29 0,94 ± 0,05	72	0,001
Versuchstier Derivat Nr. 4	25,0	5,25 ± 1,79 1,63 ± 0,08	69	0,001
Versuchstier Derivat Nr. 5	25,0	3,90 ± 0,40 1,65 ± 0,14	58	0,001
Versuchstier Derivat Nr. 6	25,0	3,90 ± 0,40 2,63 ± 0,20	33	0,01
Versuchstier Ticlopidin	200,0	5,52 ± 0,37 5,05 ± 0,48	8	ns
Versuchstier Ticlopidin	200,0 × 3 Tage	4,47 ± 2,03 2,03 ± 0,25	54	0,001

Die vorstehend beschriebenen pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen haben ergeben, daß die Verbindungen der Erfindung eine geringe Toxizität besitzen, sowie eine ausgezeichnete Toleranz und interessante Eigenschaften der Inhibierung der Plättchen-Aggregation und anti-thrombotische Eigenschaften, aufgrund derer sie sehr nützlich für die Human- und Veterinär-Therapeutik sind.

Das erfindungsgemäße Medikament kann für die orale Verabreichung in Form von Tabletten, dragierten Tabletten, Kapseln, Tropfen, Granulat oder Sirup vorliegen. Es kann auch für die rektale Verabreichung in Form von Suppositorien und für die parenterale in Form von Injektionslösungen vorliegen.

Jede Einheitsdosis enthält vorteilhafterweise 0,005 g bis 0,250 g eines erfindungsgemäßen Derivats, wobei die täglich zu verabreichende Dosis zwischen 0,005 und 1,00 g Wirkstoff in Abhängigkeit vom Alter des Kranken und der Schwere der zu behandelnden Erkrankung schwanken kann.

Nachfolgend werden als nicht einschränkende Beispiele einige pharmazeutische Formulierungen des erfindungsgemäßen Medikaments angegeben.

1) Tabletten

Derivat Nr. 1 0,100 g
Grundmasse: Maisstärke, Lactose, Dicalciumphosphat, Magnesiumstearat

2) Dragierte Tabletten

Derivat Nr. 2 0,100 g
Grundmasse: Levilith, Kartoffelstärke, Stearinsäure, Lack-Gummi, Talc, Gummi-arabicum-Pulver, Kristallzucker, Carnauba-Wachs, Organegelb S.

3) Kapseln

Derivat Nr. 5 0,100 g
Grundmasse: Magnesiumstearat, Levilith, Maisstärke, Lactose

4) Injektionslösung

Derivat Nr. 9 0,075 g
isotonisches Lösungsmittel ad 5 ml

5) Suppositorien

Derivat Nr. 10 0,100 g
halb-synthetische Triglyceride ad 1 Suppositorium

Durch seine Eigenschaften der Inhibierung der Plättchen-Aggregation und seine anti-thrombotischen Eigenschaften ist das erfindungsgemäße Medikament bei der Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen angezeigt, die eine pathologische Veränderung der Plättchen-Aggregation hervorrufen, wie beispielsweise die thrombo-embolischen Erkrankungen.