



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 14.03.74 (P. 191028)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.10.75

Opis patentowy opublikowano: 28.02.1979

CIĘLNIJA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.² C07D 491/04
C07D 495/04

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Centre d' Etudes pour l' — Industrie Pharma-
ceutique, Tuluza (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydyniowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydyniowych stosowanych w medycynie i w weterynarii.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku odpowiadają wzorowi ogólnemu 1, w którym X oznacza tlen lub siarkę; R oznacza rodnik fenyłowy lub benzoyłowy ewentualnie podstawiony przez co najmniej jeden atom chlorowca lub jedną grupę alkilową zawierającą 1—6 atomów węgla, grupę alkoksylową o 1—6 atomach węgla, grupę hydroksylową, grupę nitrową, aminową lub sulfonyloaminową; R₁ oznacza atom wodoru, chlorowiec lub grupę hydroksylową, alkilową zawierającą 1—6 atomów węgla, alkoksylową zawierającą 1—6 atomów węgla, grupę nitrową lub aminową; R₂ oznacza atom wodoru lub chlorowiec, n oznacza zero lub liczbę całkowitą od 1 do 15, symbole R₁ mogą mieć różne znaczenia w każdym rodniku CHR₁, gdy n jest wyższe od 1, a Z oznacza atom chlorowca.

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 polega na tym, że kondensuje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym X i R₂ mają podane uprzednio znaczenia, z halogenkiem o wzorze ogólnym Z—/CHR₁/_n—R w którym Z oznacza atom chlorowca, R, R₁ i n mają podane uprzednio znaczenia.

Reakcja kondensacji przeprowadzana jest zwłaszcza w środowisku utworzonym przez rozpuszczalnik obojętny taki jak na przykład acetonitryl.

2

Wyjściowe /3,2-c/-tienopirydyny i /3,2-c/-furopi-
rydyny są związkami znanymi, opisanymi w literaturze.

Substancje te, znane były jednak tylko jako związki chemiczne. Nieoczekiwanie stwierdzono, że zgodnie ze sposobem według wynalazku, z nieaktywnych związków o wzorze 2, otrzymuje się związki o wzorze 1, które wykazują interesujące działanie terapeutyczne. Mogą one mieć zastosowanie w kardiologii, szczególnie w przypadku arytmii, w kardiologii, oraz w chirurgii ogólnej.

Zasadniczą cechą otrzymywanych związków są ich właściwości farmakologiczne.

Przykład I. Wytwarzanie chlorku 5-/2-chlorobenzyl-/3,2-c/-tienopirydyniowego /pochodna 30/.

Doprowadzono do wrzenia w ciągu czterech godzin roztwór 13,5 g /3,2-c/-tienopirydyny /0,1 mola/, 17,7 g chlorku 2-chlorobenzylu w 150 cm³ acetonitrylu.

Po odparowaniu rozpuszczalnika stała pozostałość była utworzona z chlorku 5-/2-chlorobenzyl-/3,2-c/-tienopirydyniowego o temperaturze topnienia 166°C /pochodna 30/.

Przykład II. Wytwarzanie chlorku 5-/4-metoksybenzyl-/3,2-c/-tienopirydyniowego.

Postępując jak w przykładzie I i prowadząc reakcję 13,5 g /0,1 mola/ /3,2-c/-tienopirydyny z 17,2 g /0,11 mola/ chlorku 4-metoksybenzylu o-

trzymuje się chlorek 5-/metoksybenzyl-/3,2-c/-tienopirydyniowy.

Przykład III. Wytwarzanie chlorku 5-/3,4,5-trójetoksybenzyl-/3,2-c/-tienopirydyniowego.

Postępując jak w przykładzie I i prowadząc reakcję 13,5 g /0,1 mola/ 3,2-c/-tienopirydyny z 23,8 g /0,11 mola/ chlorku 3,4,5-trójetoksybenzylu otrzymuje się chlorek 5-/3,4,5-trójetoksybenzyl-/3,2-c/-tienopirydyniowy.

Przykład IV. Wytwarzanie bromku 5-fenacylo-/3,2-c/-tienopirydyniowego /pochodna nr 31/.

W temperaturze pokojowej mieszano w ciągu 2 godzin mieszaninę 13,5 g 3,2-c/-tienopirydyny /0,10 mola/ i 19,9 g bromku fenacylu /0,10 mola/ w 200 cm³ acetonu.

Utworzył się biały osad, który przesączono, przemyto acetonem i wysuszono.

Otrzymano w ten sposób z wydajnością 89% 29,7 g surowego produktu.

Po rekrytalizacji z 50 cm³ wody i osuszeniu otrzymano 26,7 g /wydajność rekrytalizacji 90,5%/ bardzo higroskopijnych białych kryształów, których temperatura topnienia określana w aparacie Koefflera wynosiła 206—207°C.

Przykład V. Wytwarzanie bromku 5-/0-metoksyfenacylo-/3,2-c/-tienopirydyniowego /pochodna nr 32/.

Postępując jak w przykładzie IV i prowadząc reakcję 13,5 g 3,2-c/-tienopirydyny z 21,3 g bromku ortometoksyfenacylu otrzymano 27,34 g białych kryształów o temperaturze topnienia 258—260°C /określonej w aparacie Koefflera/.

Przykład VI. Wytwarzanie bromku 2-chloro-5-fenacylo-/3,2-c/-tienopirydyniowego /pochodna nr 33/.

Przeprowadzono reakcję taką samą metodą, jak w przykładzie IV, 17 g 2-chloro-/3,2-c/-tienopirydyny z 20 g bromku fenacylu i otrzymano 29,60 g białych kryształów, których temperatura topnienia określona w aparacie Koefflera wynosiła 239°C.

Przykład VII. Wytwarzanie bromku N-parachlorofenacylo-/3,2-c/-tienopirydyniowego /pochodna nr 34/.

Przeprowadzono reakcję taką samą metodą, jak w przykładzie IV, 13,5 g 3,2-c/-tienopirydyny z 22,5 g bromku parachlorofenacylu i otrzymano 25,80 g białych kryształów, których temperatura topnienia określona w aparacie Koefflera wynosiła 208—210°C.

Analogicznymi metodami otrzymano następujące pochodne:

— pochodna 35: chlorek 5-/3,4-dwuhydroksyfenacylo-/3,2-c/-tienopirydyniowy /żółtawe kryształy o temperaturze topnienia wyższej od 260°C/;

— pochodna 36: chlorek 5-parafuorofenacylo-/3,2-c/-tienopirydyniowy /białe kryształy o temperaturze topnienia 106°C/;

— pochodna 37: chlorek N-parahydroksyfenacylo-/3,2-c/-tienopirydyniowy /brunat-

ny proszek o temperaturze topnienia 260°C/;

— pochodna 38: bromek N-parametoksyfenacylo-/3,2-c/-tienopirydyniowy /biało-żółtawe kryształy o temperaturze topnienia wyższej od 260°C/;

— pochodna 39: bromek N-metametoksyfenacylo-/3,2-c/-tienopirydyniowy /żółty proszek o temperaturze topnienia 240°C/;

Wyniki, badań toksykologicznych i farmakologicznych podane poniżej wykazują interesujące działanie, pochodnych o ogólnym wzorze 1, zwłaszcza przeciw arytmii.

I. Badanie toksykologiczne. Badanie to uwidoczniło słabą toksyczność pochodnych o ogólnym wzorze 1 i dotyczyło ono toksyczności ostrej, toksyczności podostrej, toksyczności przewlekłej, tolerancji i odchyień rozwojowych.

Dla orientacji DL₅₀/24 h/kg wagi zwierzęcia drogą dożylną u myszy wynosiło 19 mg dla pochodnej nr 31, 18 mg dla pochodnej nr 32, 38 mg dla pochodnej nr 33, 17,5 mg dla pochodnej nr 34, 16 mg dla pochodnej nr 36, 25 mg dla pochodnej nr 37, 32 mg dla pochodnej nr 38 i 16 mg dla pochodnej nr 39.

Próby toksyczności podostrej i przewlekłej, jak również próby tolerancji przeprowadzone na szczurach i psach wykazały, że pochodne o wzorze ogólnym 1 nie przejawiały żadnego szkodliwego działania: ponadto badania biologiczne przeprowadzone w trakcie prób takie, jak badanie makroskopowe i anatomopatologiczne zwierząt poddanych próbom pod koniec eksperymentowania nie ujawniło u badanych zwierząt jakiegokolwiek anomalii.

Badanie zбоceń rozwojowych przeprowadzone na myszy, szczurze i króliku wykazało, że pochodne o ogólnym wzorze 1 pozbawione były zupełnie działania na zapłodnienie i ciążę samic i nie wywoływały żadnych zmian morfologicznych u młodych urodzonych podczas tego eksperymentowania.

II. Badania farmakologiczne. Pochodne o ogólnym wzorze 1 posiadają istotne własności przeciw arytmii.

Próby przeprowadzone na króliku i psie według metody Schmitta H. i H. Schmitta /Arch. Inst. Pharmacodyn. 1960, 127 /1,2/ wykazały, że pochodne te w dawce doustnej 5 mg/kg całkowicie uodporniają zwierzę badane przeciwko arytmii wywołanej przez podanie chlorku baru.

U zwierzęcia ochranianego nie objawiały się przedwczesne skurcze regularne lub rozsiane.

Takie samo zahamowanie przejawiało się w stosunku do innych czynników wywołujących arytmie takich, jak chlorek wapnia, K-strofantyna, akonityna, izoprenalina, adrenaliza i quabaina.

Działanie przeciw arytmii związków o ogólnym wzorze 1 badano również odmienną metodą. Zaburzenia rytmu wywołano u psa przez przewiązanie tętnicy wieńcowej.

Wykazano, że podanie pochodnej o ogólnym wzorze 1 pozwoliło na przywrócenie rytmu sinusoidalnego i poprawienie zakłóconej czynności elek-

trycznej serca powodując przywrócenie rytmicznej czynności komorowej.

Przytoczone badania toksykologiczne i farmakologiczne uwidoczniły dobrą tolerancję związków o ogólnym wzorze 1 i ich wyraźne działanie przeciw niemierności.

Pochodne o ogólnym wzorze 1 mogą być wprowadzane na drodze doustnej w postaci tabletek, drażetek, kapsulek i kropli. Mogą one być także podawane doodbytniczo w postaci czopków i pozajelitowo w postaci ampulek do wstrzykiwania.

Każda pojedyncza dawka zawiera korzystnie od 0,005 g do 0,100 g pochodnej o ogólnym wzorze 1 połączonej z odpowiednimi ze względów leczniczych składnikami, a dawka dzienna winna zmniejszać się od 0,005 do 0,300 g.

Dzięki swojemu działaniu przeciw arytmii pochodne o ogólnym wzorze 1 mogą być z pożytkiem stosowane w terapii w tych przypadkach, gdy konieczne jest działanie przeciw arytmii, bądź to na serce zdrowe, bądź też w przypadku porobowych zaburzeń miarowości po przebytym zawale.

Ich tolerancja kliniczna i biologiczna jest dobra, co potwierdziły badania prowadzone systematycznie na chorych, u których nie stwierdzono żadnej oznaki zatrucia układu krwionośnego, nerek lub wątroby.

Są one wskazane w kardiologii w przypadku częstoskurczów komorowych, w przedwczesnych komorowych skurczach serca, w zaburzeniach miarowości serca spowodowanych przez nadmierną rozciągliwość mięśnia sercowego po leczeniu narpstnicą. Są one także wskazane w anestezjologii

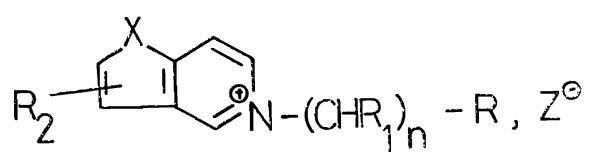
w przygotowaniu do kardiologii, w chirurgii ogólnej u ludzi starszych.

Zastrzeżenia patentowe

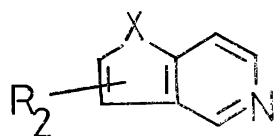
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydynowych o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza tlen lub siarkę, R oznacza rodnik fenylo-
wy lub benzoilowy ewentualnie podstawiony przez
co najmniej jeden atom chlorowca lub grupę al-
kilową zawierającą 1—6 atomów węgla, grupę al-
koksyłową zawierającą 1—6 atomów węgla, grupę
hydroksylową, grupę nitrową, aminową lub sulfo-
nyloaminową, R₁ oznacza wodór, chlorowiec lub
grupę hydroksylową, alkilową zawierającą 1—6
atomów węgla, alkoksylową zawierającą 1—6 ato-
mów węgla, grupę nitrową lub aminową, R₂ ozna-
cza wodór lub chlorowiec, n oznacza zero lub liczbę całkowitą zawartą pomiędzy 1 i 15, symbole
R₁ mogą mieć różne znaczenie w każdym rodniku
CHR₁, gdy n jest wyższe od 1, a Z oznacza atom
chlorowca, **znamienny tym**, że kondensuje się
związek o ogólnym wzorze 2, w którym X i R₂
mają podane powyżej znaczenia, z halogenkiem o
ogólnym wzorze Z—/CHR₁/_n—R, w którym Z ozna-
cza atom chlorowca, R, R₁ i n mają powyżej po-
dane znaczenia.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję kondensacji prowadzi się w rozpuszczalniku obojętnym.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik obojętny stosuje się acetonitryl.



Wzór 1



Wzór 2