



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВО

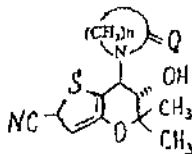
(19) **UA** (11) **15930** (13) **C1**  
(51) **5 C07D 405/04, C07D 495/04//A 61 K 31/345,**  
**A 61 K 31/38 (C 07 D 405/04, 309:30, 333:02)**  
**(C 07 D 495/04, 209:02, 211:40, 309:30)**

# ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ ТІЕНОПІРАНУ

1

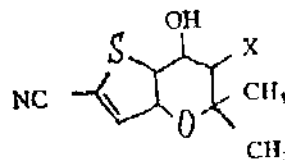
(20) 95320212, 26.10.93  
(21) 4830828/SU  
(22) 26.06.90  
(24) 30.06.97  
(31) A1573/89  
(32) 27.06.89  
(33) AT  
(46) 30.06.97, Бюл. № 3  
(56) EP № 76075, кл. C 07 D 405/04, опубл. 1983  
(72) Дітер Біндер (АТ), Франц Ровенсці (АТ), Йозеф Вайнбергер (АТ), Хуберт Петер Фербер (АТ)  
(73) Хеміш Фармацойтше Форшунгсгезельшафт МБХ (АТ)  
(57) Способ получения производных тиенопирана общей формулы



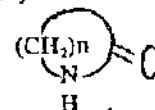
где n - равно 3 или 4,

2

отличающийся тем, что соединение общей формулы



где X - атом хлора, брома или йода, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



где n имеет вышеуказанные значения, в среде инертного органического растворителя в присутствии не менее двух эквивалентов сильного, ненуклеофильного основания и при необходимости полученный таким образом рацемат разделяют на энантимеры.

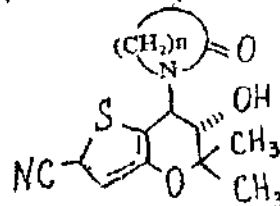
(19) **UA** (11) **15930** (13) **C1**

Изобретение относится к способу получения новых производных тиенопирана, которые могут быть использованы для активации мембран  $K^+$ -каналов гладкой мускулатуры.

Известны замещенные в четвертом положении с помощью N-циклоалканов бензопираны, которые понижают кровяное давление.

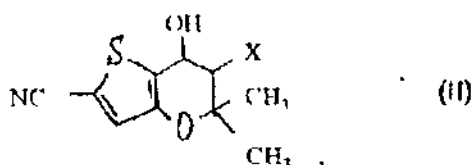
Целью изобретения является улучшение фармакологического воздействия по сравнению с известным аналогом.

Для этого способ получения новых производных тиенопирана общей формулы



(1)

где n - целое число 3 или 4, заключающийся в том, что соединение общей формулы



где X – атом хлора, брома или иода, подавляют взаимодействию с соединением общей формулы



где n имеет указанное значение, в среде инертного органического разбавителя в присутствии не менее двух эквивалентов сильного, ненуклеофильного основания и при необходимости полученный таким образом рацемат разделяют на энантимеры.

Реакция взаимодействия соединения формулы (II) с соединением формулы (III) осуществляется в инертном, безводном органическом разбавителе, например, в диметилформамиде или диметилсульфоксиде. При этом количество применяемого разбавителя не является критическим, если применяется абсолютно безводный разбавитель. Однако если же в разбавителе остались лишь следы воды, то применяемое количество растворителя должно быть как можно меньшим для того, чтобы было обеспечено еще хорошее перемешивание партнеров по реакции при перемешивании.

Для осуществления реакции соединение общей формулы (II) растворяется в разбавителе и при добавлении 1–3 эквивалентов предпочтительно при небольшом избытке сильного, ненуклеофильного основания, например щелочного гидрида или триметилсиланолата щелочи, перемешивается с ним. При этом щелочь растворяется в том же разбавителе или в случае с гидридом щелочи в парафиновом масле. Температура реакции находится в диапазоне от 0 до 40°C, причем предпочтается комнатная температура. Перемешивание продолжается от 5 мин до 1 ч вплоть до завершения образования эпоксида. Затем последовательно при перемешивании задаются 1–3 эквивалента, предпочтительно от 1,2 до 1,6 эквивалентов соединения общей формулы (III), возможно растворенных в таком же разбавителе, и по меньшей мере следующий эквивалент, предпочтительно от 1,2 до 1,6 эквивалента указанного основания.

Повышенный избыток основания не является вредным фактором; исходя из практических соображений, стремятся к тому, чтобы общее количество основания не пре-

вышало четырех эквивалентов. Температура реакции находится в диапазоне от 0 до 50°C, преимущественно при комнатной температуре. Продолжительность реакции составляет от 1 до 6 ч, причем более продолжительная реакция объясняется более низкими температурами.

После завершения реакции реакционный раствор нейтрализуется слабой кислотой, предпочтительно ледяной уксусной кислотой, или оставляется со слабой кислотностью. Дальнейшая обработка осуществляется обычными и каждому специалисту привычными методами, как-то: экстрагированием, осаждением или перекристаллизацией. При указанном преобразовании в случае, если не применялись чистые энантиомерные исходные продукты, образуется рацемат. Этот продукт может быть разделен обычными и привычными для специалиста методами.

При этом поступают так, что с помощью чистого энантиомерного альфа-метилбензиллизотиоцианата получают диастереомерную пару уретана; этот продукт затем посредством кристаллизации или колонной хроматографии разделяют, уретановую группу с трихлорсиланом в присутствии триэтиламина снова удаляют посредством восстановления.

Соединения формулы (I) *in vivo* и *in vitro* модулях активируют мембран-K<sup>+</sup>-каналы гладкой мускулатуры.

На основе этих фармакологических свойств новые соединения в отдельности или в смеси с другими активными веществами применяются в качестве медикамента в виде обычных галеновых лекарственных форм при заболеваниях, которые смягчаются или вылечиваются посредством активирования мембран-K<sup>+</sup>-каналов, например высокое кровяное давление или астма.

Соединения формулы (I) предназначены для применения на человеке и могут приниматься обычным способом, например орально или парентерально.

Преимущественно они применяются орально, причем суточная доза составляет около 0,1 до 100 мг/кг веса тела, преимущественно от 0,2 до 20 мг/кг веса тела. Лечащий врач может в зависимости от общего состояния и возраста пациента, соответствующей субстанции формулы (I), вида болезни и характера проявления выписывать дозы также выше или ниже указанных данных. Если же предложенные субстанции применяются для профилактики, то выписываемые дозы находятся примерно в тех же самых пределах, как и в случае лечения. В

случае профилактики предпочитается также оральный прием

Соединения формулы могут приниматься в медикаментах по отдельности или в сочетании с другими фармацевтически активными субстанциями, причем содержание соединений формулы (I) составляет от 0,1 до 99%. Фармацевтически активные соединения находятся в смеси с соответствующими инертными вспомогательными веществами и/или веществами-носителями или разбавителями, как-то: фармацевтически пригодные разбавители, желатин, гуммиарабик, молочный сахар, крахмал, стеарат магния, тальк, растительные масла, полиалкиленгликоль, вазелин и т.п. Фармацевтические препараты могут быть приготовлены в твердом виде, например в виде таблеток, драже, свеч, капсул и т.п., в жидком состоянии, например, в виде растворов, суспензий или эмульсий или в составах с замедленным выделением активного вещества. В соответствующих случаях они стерилизуются и содержат вспомогательные вещества, как-то: консерванты, стабилизаторы или эмульгаторы, соли для изменения осмотического давления.

В частности, фармацевтические препараты могут содержать предложенные соединения в комбинации с другими терапевтически ценными веществами. С этими фармацевтическими препаратами предложенные соединения, например вместе с указанными вспомогательными веществами или веществами-носителями или разбавителями, могут быть приготовлены в виде комбинированных препаратов.

Применяемые в примерах сокращения:

PE — петролеинный эфир

EE — этиловый эфир уксусной кислоты

THF — тетрагидрофуран

DMF — диметилформамид

DMSO — диметилсульфоксид

Пример 1. Транс-6,7-дигидро-5,5-диметил-6-гидрокси-7-(2-оксо-1-пирролидил)-5Н-тиено[3,2-в]пиран-2-карбонитрил.

К 10,2 г (35,4 ммоль) транс-6-бром-6,7-дигидро-5,5-диметил-7-гидрокси-5Н-тиено[3,2-в]пиран-2-карбонитрила в 50 мл диметилсульфоксида добавляются в виде капель 16,3 г (38 ммоль) 26,2%-ного раствора триметилсиланолата натрия в диметилсульфоксиде при комнатной температуре. Через 20 мин перемешивания 4,3 г (50,3 ммоль) 2 пирролидинона и затем 21,5 г (50,1 ммоль) раствора силанолата добавляются в виде капель. Через 2,5 ч добавляют также в виде капель 3,7 г (62,0 ммоль) ледяной уксусной кислоты. Реакционная смесь распределяет-

ся между 150 мл воды и 100 мл этилацетата, фазы разделяются и водная фаза экстрагируется с помощью 4х50 мл этилацетата

Объединенные органические фазы осушаются с помощью сульфата натрия/активированного угля, фильтруются, а растворитель отгоняется. Остаются 8,3 г оранжево-коричневой, полукристаллической массы, которая кристаллизуется с помощью этилацетата. После отфильтровывания и извлечения вещества из раствора с помощью 2х15 мл холодного этилацетата остаются 5 г желтых кристаллов, которые перекристаллизуются из этанола-активированного угля.

Выход: 4,3 г бесцветных кристаллов (41,6% Th).

Т.пл.: 233°C разложение (этанол).

Исходный продукт может быть получен следующим образом:

5Н-тиено[3,2-в]пирэн-5 он.

95 г (0,75 моль) 3-гидрокси-тиофен-2-карбальдегида, 380 г (3,71 моль) ацетангида и 61,0 г (0,74 моль) безводного ацетата натрия в течение 88 ч нагреваются до кипения. Температура масляной ванны во время реакции поддерживается на уровне не менее 170°C. Смесь выпаривается вплоть до полной осушки, оставшиеся 240 г закрываются слоем эфира 500 мл и нейтрализуются с помощью 600 мл насыщенного раствора гидрокарбоната калия. Смесь фильтруется через "Hyflo" и фильтровальный осадок экстрагируется с помощью 5х100 мл горячего этилацетата. Фазы разделяются, водная фаза экстрагируется с помощью 3х100 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промываются с помощью 100 мл воды.

Органический раствор осушается с помощью сульфата натрия/активированного угля, фильтруется и сгущается до густой консистенции, фильтруется и фильтровальный осадок извлекается с помощью 2х60 мл холодного этилацетата. Оставшиеся 74 г светло-коричневых кристаллов перекристаллизуются из ацетонитрила/активированного угля.

Выход 68,2 г светло-бежевых кристаллов (60,5% от теории).

Т.пл. 117–119°C разложение (ацетонитрил).

5,5-диметил-5Н-тиено[3,2-в]пиран.

К 370 мл (1,11 моль) 3N-метилбромид-магния в эфире добавляется в виде капель раствор 65,0 (0,43 моль) 5Н-тиено[3,2-в]пиран-5-она в 650 мл тетрагидрофурана в течение 35 мин таким образом, чтобы образовалась флегма. Перемешивание осуществляется в течение 30 мин. Реакционная смесь выливается на смесь из 1 л 25%-го

раствора хлорида аммония и 600 г льда, фазы разделяются и водная фаза экстрагируется с помощью 3х200 эфира. Объединенные органические фазы осушаются с помощью сульфата натрия/активированного угля, фильтруются и растворитель отгоняется. Оставшиеся 98 г красно-коричневого масла воспринимаются в 600 мл бензола и вместе с 60 г силикагеля нагревается в водоотделителе в течение 70 мин до кипения.

Силикагель отфильтровывается, полностью вымывается метанолом, фильтрат осушается с помощью сульфата натрия, фильтруется и растворитель отгоняется. Оставшиеся 74,5 г коричневого масла частично кристаллизуются с помощью диизопропилового эфира, фильтруются, фильтрат снова выпаривается и остаток (63 г) очищается с помощью колонной хроматографии (РЕ:ЕЕ = 9:1,350 г силикагеля КС60).

Выход 34,4 г желтых кристаллов (48,3% от теории).

Т.пл.: 28–32°C.

Точка кипения: 60–65°C/16,0 мбар.

5,5-диметил-5Н-тиено[3,2-в]пиран-2-карбальдегид.

К 27 г (0,27 моль) диизопропиламина в 100 мл тетрагидрофурана добавляются в виде капель при -40°C 96 мл (0,24 моль) 2,5N-бутиллития в п-гексане. Этот раствор при -40°C смешивается с 29,1 г (0,18 моль) 5,5-диметил-5Н-диметил-5Г-тиено[3,2-в]пирана в 330 мл тетрагидрофурана и смесь выдерживается 2 ч при 0°C. Темно-красный раствор при -50°C вступает в реакцию взаимодействия с 19,5 г (0,27 моль) диметилформамида в 80 мл тетрагидрофурана. Реакционная смесь оставляется до выравнивания до комнатной температуры, выливается на 1 л ледяной воды и с помощью 2 н. соляной кислоты устанавливается на pH 4. Фазы разделяются, водная фаза экстрагируется с помощью 3х100 мл эфира, объединенные органические фазы промывались с помощью 100 мл, осушались с помощью сульфата натрия/активированного угля, отфильтровывались и растворитель отгонялся.

Оставшиеся 45 г темно-коричневого масла очищались с помощью колонной хроматографии (РЕ:ЕЕ = 8:1,200 г КС60).

Полученное оранжевое масло кристаллизуется с помощью диизопропилового эфира, фильтруется и извлекается с помощью 2х35 мл ледяного диизопропилового эфира.

Выход: 23,5 г желтых кристаллов (69,1% от теории).

Т.пл.: 58–60°C разложение (диизопропиловый эфир).

5,5-диметил-5Н-тиено[3,2-в]пиран-2-карбонитрил.

К 9 г (138 ммоль) гидроксилламин-гидрохлорида в 70 мл метанола и 7,74 г (138 ммоль) гидроксида калия задаются 18,45 г (95 ммоль) 5,5-диметил-5Н-тиено[3,2-в]пиран-2-карбальдегида, причем устанавливается величина pH 7. Через 30 мин перемешивания при комнатной температуре удаляется растворитель при 30°C и остаток распределяется между 100 мл воды и 100 мл метиленхлорида. Фазы разделяются, водная фаза экстрагируется с помощью 3х60 мл метиленхлорида, объединенные органические фазы промываются с помощью 40 мл воды, осушаются с помощью сульфата натрия, фильтруются и растворитель отгоняется. Остается 26 г остатка, который нагревается в 80 мл ацетангидрида до кипения. Растворитель удаляется под вакуумом и остаток покрывается слоем 70 мл эфира. Фазы разделяются, водная фаза экстрагируется с помощью 3х30 мл эфира, объединенные органические фазы промываются с помощью карбоната натрия, осушаются с помощью сульфата натрия/активированного угля, фильтруются и растворитель отгоняется.

Выход 13,2 оранжево-коричневых кристаллов (72,5% от теории).

Т.пл.: 73–75°C (петролейный эфир).

Транс-6-бром-6,7-дигидро-5,5-диметил-7-гидрокси-5Н-тиено[3,2-в]пиран-2-карбонитрил.

К 11 г (57,5 ммоль) 5,5-диметил-5Н-тиено[3,2-в]пиран-2-карбонитрила в 100 мл диметилсульфоксида задаются 2,1 г (117 ммоль) воды и 20,5 г (115 ммоль) N-бромсуксинимида.

Через 20 мин перемешивания реакционная смесь распределяется между 250 мл воды и 150 мл этилацетата, водная фаза насыщается хлоридом натрия. Фаза разделяется. Водная фаза экстрагируется с помощью 3х50 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промываются с помощью 2х70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната калия и 50 мл воды. Органический раствор осушается с помощью сульфата натрия/активированного угля, фильтруется и растворитель отгоняется.

Выход: 14,2 г бесцветных кристаллов (85,7% от теории).

Т.пл.: 155,5–156,0°C разложение (метанол).

Пример 2. Транс-6,7-дигидро-5,5-диметил-6-гидрокси-7-(2-оксо-1-пирролидинил)-5Н-тиено[3,2-в]пиран-2-амид карбоновой кислоты.

К 2 г (6,9 ммоль) транс-6-бром-6,7-дигидро-5,5-диметил-7-гидрокси-5Н-тиено[3,2-в]пиран-2-карбонитрила в 10 мл диметилсульфоксида задаются 0,32 г (7,29 ммоль) дисперсии гидроксида натрия 55%-го в парафиновом масле при комнатной температуре. Через 70 мин задаются 0,85 г (10 ммоль) 2-пирролидинона и затем 0,44 (10 ммоль) дисперсии гидроксида натрия. Реакционная смесь через 45 мин разбавляется с помощью 25 мл воды и 0,5 мл ледяной уксусной кислоты, добавляемых в виде капель; выпавшие кристаллы фильтруются и извлекаются с помощью 2х5 мл ледяного петролейного эфира. Полученные бежевые кристаллы перекристаллизовываются из метанола/диметилформамида.

Выход: 0,92 г бесцветных кристаллов (42% от теор.).

Т.пл.: 297°C разложение (метанол/диметилформамид).

1. Преобразование в рац-2-циано-6,7-дигидро-7-(2-оксо-1-пирролидинил)

-N-[1-фенил]-этил]-5Н-тиено[3,2-в]пиран-6-карбамат

4,5 г (15,4 ммоль) рац-6,7-дигидро-5,5-диметил-6-гидрокси-7-(2-оксо-1-пирролидинил)-5Н-тиено[3,2-в]пиран-2-карбонитрила суспендируют с 2,49 г (16,9 ммоль) S/-/-/-альфа-метил-бензилизоцианата в толуоле и нагреваются до кипения.

Через 70 ч реакция завершается и прозрачный теперь раствор выпаривается до получения сухой субстанции. Оставшиеся 6,85 г желтых кристаллов перекристаллизовываются из ацетона и активированного угля.

Выход: 5,31 г бесцветных кристаллов (78,5% от теории).

Т.пл.: 203–207°C (ацетон).

2. Разделение диастереомеров.

Разделение осуществляется с помощью колонной хроматографии, причем полученные смешанные фракции соответственно снова разделяются.

Растворитель: CHCl<sub>3</sub>:Et<sub>2</sub>O = 5:1.

Стационарная фаза: 300 г силикагеля

КС<sub>60</sub>.

Исходное количество: 5,3 г смеси диастереомеров.

	Результат из трех разделений			Сумма
	Первое	Второе разделение	Третье	
1. Фракция	0,82 г	0,68 г	0,29 г	1,79 г
Смеш. фракция	3,80 г	2,35 г	1,61 г	1,61 г
2 Фракция	0,52 г	0,56 г	0,59 г	1,67 г

а) 1. Фракция:

(+)-2-циано-6,7-дигидро-7-(2-оксо-1-пирролидинил)-N-[1-фенил]этил]-5Н-тиено[3,2-в]пиран-6-карбамат.

Точка текучести: 198–200°C (ацетон).

с<sub>п</sub>(ацетон) – 0,52°

2. Фракция:

(-)-6-циано-6,7-дигидро-7-(2-оксо-1-пирролидинил)-N-[1-фенил]-этил]-5Н-тиено[3,2-в]пиран-6-карбамат.

Точка текучести: 203–205°C (ацетон).

с<sub>п</sub>(ацетон) – 0,44°.

3. Отщепление вспомогательной группы.

Соответственно 1,4 г (3,2 ммоль) разделенного диастереомера в атмосфере азота растворяется в 12 мл толуола с 0,65 г (6,4 ммоль) триэтиламина. При 40°C добавляется в виде капель 0,87 г (6,4 ммоль) трихлорсилана и в течение 3 ч осуществляется перемешивание при этой температуре. В течение ночи осуществляется дополнительное перемешивание при комнатной температуре.

К реакционной смеси добавляется 1,5 мл метанола и в течение 15 мин эта смесь выдерживается при 80°C, охлаждается и осадившийся хлорид аммония отфильтровывается.

После удаления растворителя сырьевой продукт подвергается хроматографической очистке (70 г силикагеля КС 69, этилацетат).

Полученный продукт еще раз перекристаллизовывается из этанола.

а) (+)-транс-6,7-дигидро-5,5-диметил-6-гидрокси-7-(2-оксо-1-пирролидинил)-5Н-тиено[3,2-в]пиран-2-карбонитрил.

Выход 0,66 г бесцветных кристаллов (71,0% от теории).

с<sub>п</sub>(метанол)<sup>+0,93</sup>

Т.пл.: 187°C разложение (этанол).

(-)-транс-6,7-дигидро-5,5-диметил-6-гидрокси-7-(2-оксо-1-пирролидинил)-5Н-тиено[3,2-в]пиран-2-карбонитрил.

Выход: 0,74 г бесцветных кристаллов (79,6% Т).

с<sub>п</sub>(метанол)<sup>-0,91</sup>

Т пл.: 189°C разложение (этанол).

**П р и м е р 3.** Воздействия субстанции примера 1 на кровяное давление бодрствующей, самопроизвольно гипертензивной крысы. Исследования проводились на самопроизвольно гипертензивных крысах (фирма "Madorin", Швейцария, 245-395 г). Подопытные звери имели катетер, введенный в сонную артерию, который был соединен с преобразователем (фирмы "Statham") для измерения кровяного давления. Данные обрабатывались в анализаторе для сердечно-сосудистой системы и записывались на самописце "WR 3104-4".

Соединение примера 1 растворяли в 10%-ом спиртовом растворе и вводили внутривенно в копчиковую вену или орально. В качестве контроля растворитель вводился без тест-субстанции. Воздействия на кровяное давление записывались до 1 ч после внутривенного введения и до 3 ч после орального приема субстанции. На каждую

концентрацию были проведены 4-5 экспериментов. Из полученных таким образом величин с помощью линейного обратного анализа была вычислена величина ED<sub>20</sub> (величина, которая снижает диастолическое давление на 20%).

Результаты приводятся в табл. 1.

Из этих величин вычисляется ED<sub>20</sub> i.v., около 15,5 мкг/кг и ED<sub>20</sub> p.o. около 90,4 мкг/кг.

**П р и м е р 4.** Пример повторялся за исключением того, что в качестве тест-субстанции применялся хромакалим 3,4-дигидро-2,2-диэтил-3-гидрокси-транс-4-(2-оксо-1-пирролидинил)-2Н-бензо[в]пиран-6-карбонитрил, предпочтительно вещество из европейского патента EP-A0076075.

Результаты этих экспериментов приводятся в табл. 2.

Из этих величин получается ED<sub>20</sub> i.v. около 19,4 мкг/кг и ED<sub>20</sub> p.o. около 213,4 мкг/кг.

Таблица 1

Концентрация, мкг/кг	Изменение систолического кровяного давления, %	Изменение диастолического кровяного давления, %
0(контр.)	-1,8 % (±2,5)	-1,5 % (±4,4)
10(i.v.)	-9,2 % (±3,4)	-5,6 % (±7,3)
30(i.v.)	-30,0 % (±4,8)	-46,0 % (±6,0)
100(i.v.)	-41,0 % (±6,6)	-65,5 % (±3,7)
30(p.o.)	-2,3 % (±2,5)	-4,5 % (±2,9)
100(p.o.)	-26,5 % (±5,4)	-23,0 % (±6,7)
300(p.o.)	-38,0 % (±12,2)	-36,8 % (±13,1)

Таблица 2

Концентрация, мкг/кг	Изменение систолического кровяного давления, %	Изменение диастолического кровяного давления, %
0(контр.)	-1,8 % (±2,5)	-1,5 % (±4,4)
10(i.v.)	-6,6 % (±4,0)	-6,6 % (±6,3)
30(i.v.)	-26,5 % (±5,9)	27,5 % (±7,9)
100(i.v.)	-36,6 % (±9,0)	-58,3 % (±7,9)
30(p.o.)	-3,3 % (±1,0)	-4,3 % (±1,5)
100(p.o.)	-11,5 % (±6,8)	-11,3 % (±9,2)
300(p.o.)	-22,8 % (±10,8)	-24,5 % (±11,3)

Упорядник

Техред М.Моргентал

Корректор Л.Лукач

Замовлення 4208

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,  
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101