

(19) HU

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 195 661

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

B

A bejelentés napja: (22) 86. 06. 13.

(21) (2521/86)

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄

(33)
A bejelentés elsőbbsége: GB

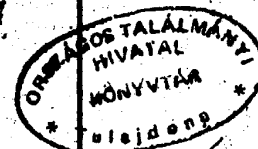
(32)
85. 06. 15.

(31)
/85/15207/

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

A közzététel napja: (41) (42) 1987. 08. 28.

Megjelent: (45) 89. 12. 08.



Feltalálók: (72)

DAVIES Roy Victor Sutton-in-Ashfield, FRASER James
Woodthorpe GB

Szabadalmas: (73)

The Boots Company PLC.,
Nottingham, Nottinghamshire, GB

(54)

ELJÁRÁS ÚJ TIENOPIRIDONOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű tienopiridonok és sóik előállítására.

Az új vegyületek képletében

A jelentése adott esetben meghatározott módon helyettesített tiofényűrű,

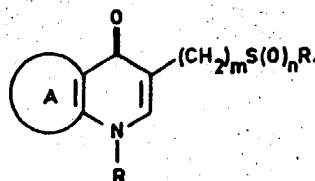
m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1 vagy 2,

R jelentése alkilcsoport,

R₁ jelentése alkilcsoport.

Az új tienopiridonoknak vérnyomáscsökkentő hatásuk van.



(I)

A találmány tárgya eljárás új, vérnyomáscsökkentő hatású tienopiridonok előállítására.

A találmány szerint előállítható új tienopiridonok (I) általános képletében.

A jelentése adott esetben halogénatommal, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, fenil-, halogén-fenil-, vagy 1–4 szénatomos alkoxi-fenil-csoporttal helyettesített tiofénygyűrű,

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1 vagy 2,

R jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,

R₁ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport.

A találmány körébe tartozik az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóinak az előállítása is.

A kondenzált tienogyűrű egy vagy két helyettesítőt tartalmazhat.

Szakember számára érthető, hogy az (I) általános képlet felöleli a (II) általános képletű tieno [3,2-b] piridonokat, a (III) általános képletű tieno [3,4-b] piridonokat és a (IV) általános képletű tieno [2,3-b] piridonokat is – ezekben a képletekben X, vagy X és Y a kapcsolódó kénatommal együtt egy adott esetben helyettesített tiofénygyűrűt alkot, és m, n, R és R₁ jelentése a fenti. Általánosságban a találmány szerinti vegyületek közül előnyösek a (II) általános képletű vegyületek. A többi találmány szerinti vegyület közül a (III) általános képletűek előnyösebbek a (IV) általános képletűeknél.

A „rövidszénláncú” kifejezés alatt 1–4 szénatomot tartalmazó csoportot értünk. A fenti alkilcsoportok bármelyike egyenes vagy elágazó szénláncú lehet, így például metil-, etil-, n-propil-, i-propil-, n-butil-, szek-butil-, i-butil- vagy t-butilcsoport. A „halogénatom” megjelölés előnyösen fluor-, klór- vagy brómatomot jelent.

Az (I) – (IV) általános képletű vegyületekben a tiofénygyűrű legelőnyösebb helyettesítője a rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkoxicsoport, a halogénatom, a helyettesítetlen vagy 1–3, előnyösen 1 vagy 2 rövidszénláncú alkoxicsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport. A tiofénygyűrű előnyösen helyettesítetlen vagy egy helyettesítőt tartalmaz.

A fenti előnyös helyettesítők például a metil-, etil-, metoxi-, etoxi-, fenil-, 2-klór-fenil- vagy 3-klór-fenil-csoportok.

A találmány szerinti vegyületek különösen előnyös csoportját képezik az (V) általános képletű vegyületek, amelyeknek képletében n értéke 0 vagy 1, R₁ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, Q jelentése (VA) vagy (VB) általános képletű csoport; ezekben a képletekben R jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, és Z jelentése az (VB) általános képletben hidrogénatom, rövidszénláncú alkoxicsoport, 2-(rövidszénláncú alkil)-, 2-fenil-2-(2-halogén-fenil)- vagy 2-(3-halogén-fenil)-csoport, R és R₁ jelentése az (V) általános képletben előnyösen metilcsoport; Q jelentése előnyösen (VB) általános képletű csoport.

Z jelentése különösképpen például hidrogénatom, metoxi-, etoxi-, 2-metil-, 2-fenil-, 2-(2-klór-fenil)- vagy 2-(3-klór-fenil)- csoport.

A találmány szerinti vegyületek igen előnyös csoportját képezik az (VC) általános képletű vegyületek, amelyeknek képletében m értéke 0 vagy 1, R és R₁ jelentése egyaránt rövidszénláncú alkilcsoport. R és R₁ jelentése előnyösen metilcsoport.

Az előnyös találmány szerinti vegyületek közé tartoznak a következők:

A 4-metil-6-(metil-szulfonil)-tieno [3,2-b] pirid-7(4H)-on,

B 4-metil-6-(metil-szulfonil)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-on,

C 4-metil-6-(metil-szulfonil-metil)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-on,

5 D 4-metil-6-(metil-szulfonil)-2-fenil-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-on,

E 3-etoxi-4-metil-6-(metil-szulfonil)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-on,

F 2-(2-klór-fenil)-4-metil-6-(metil-szulfonil)-tieno[3,2-b]-pirid-7(4H)-on,

10 G 2-(2-klór-fenil)-4-metil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-on.

Az A jelű vegyület különösen kitüntetett.

Szakember számára érthető, hogy azokban az (I) általános képletű vegyületekben, amelyekben n értéke 1, az R₁SO csoport a kénatommal királis centrumot tartalmaz; így az ilyen vegyületek két enantiomer formában léteznek. A találmány kiterjed mindkét enantiomer és azok keverékeinek az előállítására is.

20 Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületeknek vérnyomáscsökkentő hatásuk van; magas vérnyomású emlősöknek beadva csökkentik a vérnyomást.

A találmány szerinti vegyületek szerves savakkal, például sósavval, fumársavval, borkósavval vagy citromsavval savaddíciós sókat képeznek. Amennyiben ezek a sók gyógyászatilag elfogadhatók, a megfelelő (I) általános képletű vegyület helyett alkalmazhatók a gyógyításban. Ezeket a sókat úgy állítjuk elő, hogy egy (I) általános képletű vegyületet ismert módon reagáltatunk egy megfelelő savval.

30 Leírásunkban a „hatóanyag” kifejezés alatt egy (I) általános képletű tienopiridont vagy annak gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját értjük. A gyógyászatban ezeket a hatóanyagokat orálisan, rektálisan, parenterálisan vagy topikálisan alkalmazhatjuk; előnyös az orális alkalmazás. Így a gyógyszerkészítmények bármilyen ismert, orális, rektális, parenterális vagy topikális beadásra szolgáló formában elkészíthetők. Az ilyen készítményekben alkalmazható gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagok jól ismertek a gyógyszerkészítésben.

40 Az előnyös készítmények az orálisan beadhatók, amelyek az ilyen célokra ismert gyógyszerészeti formákban, így tabletták, kapszulák, szirupok és vizes vagy olajos szuszpenziók alakjában készíthetők el.

45 Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati hatásait standard laboratóriumi állatokon végzett vizsgálatokkal mutattuk ki. Az ilyen vizsgálatok közé tartozik például a vegyületek orális beadása spontán magas vérnyomású patkánytörzs tagjainak, és a vegyületek intraduodenális beadása normális vérnyomású patkánytörzs tagjainak. Az (I) általános képletű vegyületek a vérnyomás csökkentésére használhatók magas vérnyomású emberekben és emlősállatokban. Az enterális beadásra alkalmas dózis emberek és emlősállatok esetében, általában 50 0,1–25 mg/testsúlykilogramm/nap, szokásosabban 0,05–10 mg/testsúlykilogramm/nap, amelyet egyszerre vagy több adagban adunk be. Parenterális beadásra a megfelelő dózis általában 0,01–2,5 mg/testsúlykilogramm/nap, különösen 0,05–1,0 mg/testsúlykilogramm/nap. Előnyös 60 az orális beadás.

65 Az a) eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a (VI) általános képletű vegyületek – a képletben A, R₁, m és n jelentése a fenti – alkilezésével. Az alkilezést végrehajthatjuk úgy, hogy a (VI) általános képletű vegyületet egy alkilezőszerrel, például egy

dialkil-szulfáttal vagy egy alkil-halogeniddel, például egy alkil-joddal reagáltatjuk az ilyen reakciók végrehajtásánál szokásos módon.

A (VI) általános képletű köztitermékek is új vegyületek. Azokat a (VI) általános képletű köztitermékeket, amelyeknek képletében m és n értéke is 0, előállíthatjuk a (VII) általános képletű vegyületek – a képletben R_2 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport, R_3 jelentése hidrogénatom vagy karboxilcsoport – ciklizálásával.

Az A gyűrűben levő kénatom helyzetétől, és bizonyos esetekben a reakciókörülményektől is függően ez a ciklizálás egy (VI) általános képletű – a képletben m és n értéke 0 – tieno [3,2-b] piridint, tieno[3,4-b] piridint vagy tieno[2,3-b] piridint eredményez.

Így például, ha egy (VIIA) általános képletű vegyületet 200–280°C-ra hevítve – például a vegyület difenil-éterrel készített elegyét forralva – ciklizálunk, egy olyan (VIA) általános képletű tieno[3,2-b] piridint kapunk, amelynek képletében n értéke 0.

Másik példaként az olyan (VIIA) általános képletű vegyület ciklizálását említhetjük, amelynek képletében R_3 jelentése karboxilcsoport; a ciklizálást úgy végezzük, hogy a vegyületet egy polifoszfát-észterrel 60–140°C-ra melegítjük, így olyan (VIB) általános képletű tieno [3,4-b] piridint kapunk, amelynek képletében n értéke 0.

További példaként említhetjük a (VIIC) általános képletű vegyületek ciklizálását, amelyet 200–280°C-ra melegítéssel végezzük, például a vegyület difenil-éterrel készített elegyének forralásával visszafolyató hűtő alatt, így olyan (VIC) általános képletű tieno[3,2-b] piridint kapunk, amelynek képletében n értéke 0.

Azokat a (VI), (VIA), (VIB) és (VIC) általános képletű vegyületeket, amelyeknek képletében n értéke 1, előállíthatjuk azoknak a megfelelően szubsztituált vegyületeknek az oxidálásával, amelyeknek képletében n értéke 0. Hasonlóképpen, azokat a (VI), (VIA), (VIB) és (VIC) általános képletű vegyületeket, amelyeknek képletében n értéke 2, előállíthatjuk azoknak a megfelelően szubsztituált vegyületeknek az oxidálásával, amelyeknek képletében n értéke 0 vagy 1. Megfelelő oxidálószer például egy szerves persav, úgymint a 3-klór-perbenzoesav.

A (VII) általános képletű köztitermékek – ez a képlet feleleli a (VIIA) és (VIIC) általános képletű vegyületeket is – új vegyületek.

A (VII) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet – a képletben R_4 jelentése hidrogénatom vagy –COOM képletű csoport, amelyben M jelentése alkálifématom, például nátriumatom – egy (IX) általános képletű – a képletben M' jelentése alkálifématom, például nátriumatom – akriláttal reagáltatjuk.

A (IX) általános képletű akrilátokat úgy állíthatjuk elő, hogy egy (X) általános képletű vegyületet nátrium-metoxidral reagáltatunk, majd a kapott megfelelő anion nátriumsóját metil-formiáttal kezeljük.

Azokat a (VI) általános képletű vegyületeket, amelyeknek képletében m értéke 1, n értéke 0, előállíthatjuk egy (XI) általános képletű vegyületet formaldehiddel és a megfelelő alkán-tiollal reagáltatva. Formaldehidforrásként célszerűen paraformaldehidet alkalmazunk. Azokat a (VI) általános képletű vegyületeket, amelyeknek képletében m és n értéke is 1, azoknak a megfelelően szubsztituált vegyületeknek az oxidálásával állíthatjuk

elő, amelyeknek képletében n értéke 0. Hasonlóképpen, azokat a (VI) általános képletű vegyületeket, amelyeknek képletében m értéke 1 és n értéke 2, előállíthatjuk azoknak a megfelelően szubsztituált vegyületeknek az oxidálásával, amelyeknek képletében n értéke 0 vagy 1. Megfelelő oxidálószer például egy szerves persav, mint amilyen a 3-klór-perbenzoesav. Azokat a megfelelő vegyületeket, amelyeknek képletében n értéke 2, úgy is előállíthatjuk, hogy egy (XI) általános képletű vegyületet formaldehiddel és a megfelelő alkálifém-alkán-szulfináttal, például nátrium-metán-szulfináttal reagáltatjuk.

A (XI) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XII) általános képletű vegyületet – a képletben R_5 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport, T jelentése hidrogénatom vagy –COOR₆ képletű csoport, amelyben R_6 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport – hidrolizálunk, majd dekarboxilezünk.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyeknek képletében m értéke 0, a b) eljárás szerint úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XIII) általános képletű vegyületet – a képletben R jelentése a fenti – egy tri (rövidszénláncú alkil)-ortoformiáttal, különösen trimetil-ortoformiáttal vagy trietil-ortoformiáttal reagáltatunk. Amennyiben R jelentése hidrogénatom, a reakció során olyan (VI) általános képletű vegyületet kapunk, amelynek képletében m értéke 0.

A (XIII) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XIV) általános képletű vegyületet – a képletben R_8 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport – egy (XV) általános képletű vegyülettel – a képletben M jelentése alkálifématom, például nátriumatom – reagáltatunk.

A (XIII) általános képletű köztitermékek is új vegyületek.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyeknek képletében n értéke 1, előállíthatjuk azoknak a megfelelően szubsztituált (I) általános képletű vegyületeknek az oxidálásával, amelyeknek képletében n értéke 0. Hasonlóképpen, azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyeknek képletében n értéke 2, előállíthatjuk azoknak a megfelelően szubsztituált (I) általános képletű vegyületeknek az oxidálásával, amelyeknek képletében n értéke 0 vagy 1. A megfelelő oxidálószer közé tartoznak a szerves persavak, úgymint a 3-klór-perbenzoesav.

A tiofénygyűrűn lévő halogénatom kívánt esetben például alkálifém-alkoxiddal alkoxicsoporra cserélhető.

Szakember számára érthető, hogy a (XVIII) általános képletű gyűrű, amely az eddig említett vegyületek közül jó néhányban megtalálható, feleleli a (XVIII), (XVIII B) és (XVIII C) általános képletű gyűrűket is, amelyekben X és Y jelentése a fenti.

Egyes találmány szerinti vegyületek egyenél több poliform formában létezhetnek. Így például a 4-metil-6-(metil-szulfimil)-tieno[3,2-b] pirid-7 (411)-on legalább két poliform formában létezhet, amelyeket „1. típus” és „2. típus”-ként jelölünk, és amelyeknek jellegzetes infravörös spektrumuk és eltérő olvadáspontjuk van. A 2. típus az 1. típushoz képest metastabil és melegítésre, őrlésre vagy tárolás során átalakul az 1. típusá.

Amint azt fentebb említettük, a találmány szerinti kinolonszármazékok gyógyászati hatását olyan vizsgálatokkal bizonyítottuk, amelyek magukban foglalják A/ a vegyületek orális beadását spontán magas vérnyomású

patkánytörzs tagjainak, és B/ a vegyületek intraduodenális beadását normális vérnyomású patkánytörzs tagjainak. Ezeket a vizsgálatokat a következőképpen hajtottuk végre:

A/ vizsgálat

Aoki-Okamoto törzsbe tartozó, 180–240 g testsúlyú spontán magas vérnyomású nőstény patkányokat használunk. A patkányokat négyes csoportokba osztjuk és a vizsgálandó vegyület beadása előtt egy éjszakán át éheztetjük. A vérnyomást a következőképpen mérjük meg. A patkányokat 38°C hőmérsékletű kamrába helyezzük úgy, hogy farkuk kinyúljon a kamrán lévő lyukon keresztül. Miután 30 percet töltöttek a kamrában, vérnyomásukat egy felfújható tömlővel mérjük meg, amit a fark töve köré csavarunk és az artériás pulzust pneumatikus pulzusátalakítóval követjük nyomon. A tömlőre a várt vérnyomásértéknél nagyobb nyomásértéket adunk, és ezt a nyomást lassan csökkentjük. Azt a tömlőben mért nyomásértéket vesszük vérnyomásnak, amelynél a pulzus újra megjelenik. A patkányokat eltávolítjuk a kamrából és mindegyik csoportnak orálisan a vizsgálandó vegyület egy bizonyos dózisát adjuk be, 0,25%-os vizes karboxi-metil-cellulózzal készített oldat vagy szuszpenzió alakjában. A beadás előtti mérésen kívül a vérnyomást a beadás után másfél és 5 óra múlva is megmérjük. Egy vegyületet akkor tekintünk hatásosnak, ha az irodalmi kontrolladatok alapján a legkisebb szignifikáns vérnyomáscsökkenéssel ($p < 0,01$) megegyező vagy annál nagyobb vérnyomáscsökkenést vált ki.

B/ vizsgálat

Wistar törzsbe tartozó 210–240 g súlyú normális vérnyomású hím patkányokat használunk. A patkányokat elaltatjuk és kanült helyezünk a nyaki verőérbe és a nyombélbe. A vérnyomást elektromos úton rögzítjük egy a verőérbe helyezett kanülhöz kapcsolt nyomásátalakítóval. A vizsgálandó vegyületet a nyombélbe adagoljuk, 0,25%-os vizes karboxi-metil-cellulózzal készített oldat vagy szuszpenzió formájában. A vérnyomást feljegyezzük a vegyület beadása előtt és utána 30 perccel. Az eredményeket úgy határoztuk meg, hogy minden dózisszinten három patkányt használunk, és ennek a három értéknek az átlagát számítottuk ki. Azokat a vegyületeket minősítettük hatásosnak, amelyek 14%-os vagy nagyobb, nyilvánvalóan a hatóanyag hatására fellépő vérnyomásesést okoztak a beadást követő 30 perces időszakban.

Az 1-28.példák szerinti végtermékek az A/ és B/ vizsgálat legalább egyikében vagy mindkettőben hatásosak voltak 90 mg/tesztisúlykilogrammmal vagy ennél kisebb dózisban.

A találmány szerinti megoldást az alábbi nem korlátozott példákkal szemléltetjük, amelyekben a részek és a százalékok tömegre vonatkoznak és az oldószerkeverékek összetételét tétfogatra viszonyítva adjuk meg. Az új vegyületeket az alábbi spektroszkópiai módszerek közül egyvel vagy többel jellemeztük: magmágneses rezonancia (NMR), infravörös, vagy tömegspektroszkópia. A hőmérsékletértékeket °C-ban adjuk meg.

1. példa

a) 6,9 g nátriumot feloldunk 200 ml száraz metanolban és az oldatot szárazra pároljuk. A kapott nátrium-metoxidot 300 ml száraz dietil-éterben szuszpendáljuk

és a szuszpenzióhoz keverés közben és hőmérsékletét 5°C alatt tartva 15 perc alatt hozzáadunk 36 g α -(metil-tio)-ecetsav-metilészter. Az elegyet 0°C-on keverjük 1 óra hosszat, és hőmérsékletét 5°C alatt tartva 20,4 ml metil-formiátot adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük egy éjszakán át, majd kétszer 150 ml vízzel extraháljuk, 3-hidroxi-2-(metil-tio)-akrilsav-metilészter nátriumsójának vizes oldatát kapjuk. Ezt a vegyületet szilárd anyagként is elkülöníthetjük a fenti éteres reakcióelegy szűrésével.

b) 26,2 g 3-amino-tiofén-2-karbonsav-metilészter és 260 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyét keverés közben vízfürdőn melegítjük egy éjszakán át, így 3-amino-tiofén-2-karbonsav-nátriumsó vizes oldatát kapjuk. Ezt az oldatot keverés közben, 5°C alatti hőmérsékleten a fenti 3-hidroxi-2-(metil-tio)-akrilsav-metil-észter nátriumsójának vizes oldatával (200 ml) kezeljük. Az elegyhez keverés közben és hőmérsékletét 0–5°C között tartva 30 ml tömény sósavoldatot csöpögtetünk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni 1 óra alatt, és a kapott sárga szilárd anyagot összegyűjtjük, vízzel mossuk és szárítjuk, így 3-[2-/metoxi-karbonil-/2-/metil-tio/-vinil-amino]-tiofén-2-karbonsavat kapunk, amely új vegyület. Az anyag egy részét denaturált szeszből kristályosítva analitikai mintát kapunk, amelynek olvadáspontja 179–180°C.

c) A b) lépésben kapott karbonsav 20,0 g-ját keverés közben 30 perc alatt részletekben hozzáadjuk 200 ml 240–250°C-os difenil-éterhez. A keverést ezen a hőmérsékleten még 30 percig folytatjuk, eközben a képződött metanol kidesztillál. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és szűrjük. A szilárd anyagot dietil-éterrel mossuk, szárítjuk és denaturált szeszből kristályosítjuk, így 7-hidroxi-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] piridint kapunk, mely új vegyület és olvadáspontja 210–212°C.

d) A c) lépésben előállított tieno[3,2-b] piridin-szár-mazék 1,97 g-jának 1,68 g kálium-hidroxiddal és 20 ml vízzel készített oldatához keverés közben 0–5°C-on 2 ml dimetil-szulfátot adunk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd ezen a hőmérsékleten tartjuk 2 óra hosszat. A szilárd terméket szűréssel összegyűjtjük, szárítjuk és etil-acetáttól kristályosítjuk, így 4-metil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület, és olvadáspontja 171–174°C.

2. példa

3-klór-perbenzoesav (1,63 g; 85%-os) 60 ml diklór-metánnal készített oldatát 20 perc alatt hozzácsöpögtetjük 2,0 g 4-metil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-on 60 ml diklór-metánnal készített, kevert és 0–5°C-on tartott oldatához. 4 óra múlva az elegyhez még 0,15 g 3-klór-perbenzoesavat adunk 10 ml diklór-metánban oldva, és a kapott elegyet egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten. Hozzáadunk még 0,15 g 3-klór-perbenzoesavat 10 ml diklór-metánban oldva, és az elegyet újra egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten. A kapott oldatot ötször 150 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és egyszer 150 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal extraháljuk, és a szerves fázist kiöntjük. A vizes extraktumokat egyesítjük és ötször 100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk, így szilárd terméket kapunk. Ezt a terméket denaturált szeszből kristályosítjuk, így 4-metil-6-(metil-szulfonil)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új

vegyület és olvadáspontja 174–176°C. Az infravörös spektrum a 2. típusú polimorf alakra jellemző képet mutat.

3. példa

3-klór-perbenzoesav (5,7 g; 85%-os) 130 ml diklór-metánnal készített oldatát 35 perc alatt hozzácsöpögtetjük 2,9 g 4-metil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-on 200 ml diklór-metánnal készített, kevert oldatához. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 5,5 óra hosszat, majd hozzáadunk még 1,43 g 3-klór-perbenzoesavat 40 ml diklór-metánban oldva és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük egy éjszakán át. Az elegyet ezután 180 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal keverjük 2 óra hosszat. A szerves fázist elválasztjuk és háromszor további 200 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott szilárd terméket denaturált szeszből kristályosítva 4-metil-6-(metil-szulfonil)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 258–261°C.

4. példa

a) 54,9 g nátrium-szulfid-heptahidrát 325 ml vízzel készített oldatához keverés és jeges hűtés közben egyidejűleg 26,6 ml metán-szulfonil-kloridot és 36 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot adagolunk 2 óra hossza alatt. A nátrium-hidroxid-oldat adagolási sebességét úgy szabályozzuk, hogy az elegy pH-ját 6 és 8 között tartjuk. Amikor az adagolást befejeztük, az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni 1 óra alatt. Ehhez a vizes nátrium-szulfid-oldathoz 19,3 paraformaldehidet és 16,12 g 7-hidroxi-tieno[3,2-b] piridint adunk, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk 24 óra hosszat. Ezután hozzáadunk még 9,65 g paraformaldehidet, az elegyet 20 óra hosszat forraljuk visszafolyató hűtő alatt, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A szilárd terméket szűrővel összegyűjtjük, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk, így 7-hidroxi-6-(metil-szulfonil-metil)-tieno[3,2-b] piridint kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 300°C fölött van.

b) Az a) lépésben előállított tienopiridin 16,8 g-jának 11,6 g kálium-hidroxiddal és 210 ml vízzel készített oldatához keverés közben 0°C-on 17,4 g metil-szulfátot adunk. Az elegyet 0–5°C-on keverjük 5 óra hosszat, majd szobahőmérsékleten egy éjszakán át. A kapott csapadékot szűrővel összegyűjtjük, vízzel mossuk, szárítjuk és metanolból kétszer kristályosítjuk, így 4-metil-6-(metil-szulfonil-metil)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 220–223°C.

5. példa

a) 39 g 3-amino-5-metil-tiofén-2-karbonsav-metilészter és 18 g nátrium-hidroxid 300 ml vízzel készített elegyét keverés közben vízfürdőn melegítjük 16 óra hosszat, így 3-amino-5-metil-2-karbonsav-nátriumsó vizes oldatát kapjuk. Ezt az oldatot keverjük és jégen hűtjük, és 70 perc alatt hozzácsöpögtetjük 50 g 3-hidroxi-2-(metil-tio)-akrilsav-metilésztere nátriumsójának 300 ml vízzel készített oldatát. 30 perc múlva az elegyhez keverés és hőmérsékletének 10°C alatt tartása mellett hozzácsöpögtetjük 160 ml 5 M híg sósavoldat és 300 ml víz elegyét. A kapott elegyet keverés közben hagyjuk lassan szobahőmérsékletre melegedni, majd szűrjük. A szilárd

terméket vízzel mossuk és szárítjuk, így 3-[2-metoxi-karbonil]-2-(metil-tio)-vinil-amino]-5-metil-tiofén-2-karbonsavat kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 153–156°C (homlik).

b) Az a) lépésben előállított karbonsav 9 g-ját 10 perc alatt részletekben hozzáadjuk 300 ml difenil-éterhez, amelyet nitrogénatmoszférában keverés közben visszafolyató hűtő alatt forralunk. A keverést és a visszafolyató hűtő alatt végzett forralást még 22 percig folytatjuk, ezalatt a képződött metanol kideresztillál. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, dietil-éterrel hígítjuk és szűrjük. A szilárd terméket dietil-éterrel mossuk és szárítjuk, így 7-hidroxi-2-metil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] piridint kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 222–225°C.

c) A b) lépésben előállított tienopiridin 3 g-jának 1,47 g kálium-karbonáttal és 45 ml százszáz dimetil-formamiddal készített elegyét szobahőmérsékleten keverjük 10 percig. Az elegyhez 1,8 ml jód-metilánt adunk és a keverést még 70 órát folytatjuk, ezután 0,15 ml 0,88 g/ml fajsúlyú ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. 3 óra múlva az elegyet szárazra párologtató és a maradékot 250 ml vízzel trituráljuk. A szilárd terméket szűrővel összegyűjtjük, vízzel mossuk és szárítjuk, így 2,4-dimetil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 139–141,5°C.

6. példa

A 2. példában leírthoz hasonló módon 2,4-dimetil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont oxidálunk 3-klór-perbenzoesavval, így 2,4-dimetil-6-(metil-szulfonil)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 263–264°C.

7. példa

a) Az 5.c) példában leírthoz hasonló módon 7-hidroxi-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] piridint butilezünk jód-butánnal kezelve kálium-karbonát és száraz dimetil-formamid jelenlétében. 4-(n-butil)-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület.

b) A 2. példában leírthoz hasonló módon az a) lépés termékét 3-klór-perbenzoesavval oxidáljuk, így 4-(n-butil)-6-(metil-szulfonil)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 137–138,5°C.

8. példa

a) 1,0 g 4-amino-2-fenil-tiofén 2,5 ml 5 n sósavoldat és 50 ml víz elegyével keverünk 40°C-on 1 óra hosszat. Ehhez a szuszpenzióhoz keverés közben szobahőmérsékleten 20 perc alatt hozzácsöpögtetjük 2 g 3-hidroxi-2-(metil-tio)-akrilsav-metilészter nátriumsójának 50 ml vízzel készített oldatát. Az elegyet 30°C-on keverjük 100 percig, szobahőmérsékleten tartjuk 18 óra hosszat, és szűrjük. A szilárd terméket vízzel mossuk és szárítjuk, így 3-(5-fenil-tien-3-il-amino)-2-metil-tio-akrilsav-metilésztert kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 108–111°C.

b) Az a) lépésben kapott vegyület 1,0 g-ját 5 perc alatt részletekben hozzáadjuk 50 ml forrásban levő difenil-éterhez és a forralást visszafolyató hűtő alatt folytatjuk 40 percig. Az elegyet lehűtjük és 65 ml dietil-étert adunk hozzá, a szilárd terméket szűrővel gyűjtjük össze és szárítjuk, így 7-hidroxi-6-(metil-tio)-2-fenil-tieno[3,2-b] piridint kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 325°C fölött van.

c) A b) lépésben kapott tienopiridin 2,5 g-ját 1,3 g vízmentes kálium-karbonáttal és 90 ml száraz dimetil-formamiddal keverjük 20°C-on 15 percig. Az elegyhez keverés közben 1,5 ml jód-metánt adunk és a keverést 18 óra hosszat folytatjuk. Az elegyet szárazra pároljuk és a maradékot 100 ml vízzel tritúráljuk. A szilárd terméket szűrővel összegyűjtjük, vízzel mossuk és szárítjuk, így 4-metil-6-(metil-tio)-2-fenil-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 225–227°C (bomlik).

9. példa

2,25 g 4-metil-6-(metil-tio)-2-fenil-tieno[3,2-b]-pirid-7(4H)-on 500 ml diklór-metánnal készített oldathoz keverés és jeges hűtés közben 10 perc alatt hozzácsöpögtetjük 1,69 g 85%-os 3-klór-perbenzoesav 50 ml diklór-metánnal készített oldatát. A kapott oldatot 4°C-on tartjuk 70 óra hosszat és szobahőmérsékleten szárazra pároljuk. A maradékot 200 ml dietil-éterrel tritúráljuk, így szilárd terméket kapunk. Ezt a terméket pillanat-kromatográfiásan tisztítjuk [ismerteti a J.Org.Chem. 43, 2923-5, (1978)], Kieszelgel 60 márkanevű, 0,040 – 0,063 mm részecskeméretű szilikagélen (gyártja az E. Merck, Darmstadt, Német Szövetségi Köztársaság), elúfószerként diklór-metán és metán 95:5 arányú elegyét alkalmazva. 4-metil-6-(metil-szulfenil)-2-fenil-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 252–255°C.

10. példa

a) 10,2 g 3-hidroxi-2-(metil-tio)-akrilsav-metilészter nátriumsójának 60 ml vízzel készített oldatát 15 perc alatt hozzáadjuk 6,3 g 3-amino-4-etoxi-tiofén, 3,7 ml tömény sósavoldat és 50 ml víz kevert és 0–5°C hőmérsékleten tartott elegyhez. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 20 óra hosszat és a szilárd terméket szűrővel gyűjtjük össze, így 3-(4-etoxi-tien-3-il-amino)-2-(metil-tio)-akrilsav-metilésztert kapunk, amely új vegyület.

b) Az a) lépésben kapott vegyület 150 ml difenil-éterrel készített oldatát 15 perc alatt hozzáadjuk 500 ml kevert és 250–260°C hőmérsékleten tartott difenil-éterhez. A keverést ezen a hőmérsékleten folytatjuk 30 percig, majd az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 1200 ml dietil-éterrel hígítjuk, a kapott terméket szűrővel összegyűjtjük, forró dietil-éterrel mossuk és szárítjuk; 3-etoxi-7-hidroxi-6-(metil-tio)-tieno [3,2-b] piridint kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 180–183°C.

c) a b) lépésben kapott tienopiridin 1,46 g-ját 1,08 ml jód-metánnal és 1,08 g vízmentes kálium-karbonáttal 30 ml száraz dimetil-formamidban keverjük szobahőmérsékleten 48 óra hosszat. Az elegyhez 2 ml 0,88 g/ml fajsúlyú vizes ammónium-hidroxid oldatot adunk, 30 percig keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot 30 ml vízzel mossuk és denaturált szeszből kristályosítjuk, így 3-etoxi-4-metil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület, olvadáspontja 214–217°C.

11. példa

0,7 g 3-etoxi-4-metil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-on 50 ml diklór-metánnal készített oldathoz keverés közben és az oldatot 0–5°C hőmérsékleten tartva 2 perc alatt hozzácsöpögtetjük 0,55 g 85%-os 3-klór-perbenzoesav 25 ml diklór-metánnal készített oldatát. A

keverést 0–5°C-on folytatjuk 30 percig. Az elegyet szobahőmérsékleten 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, a vizes fázist elválasztjuk és kétszer 30 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, szárítjuk és bepároljuk, és az így kapott maradékot denaturált szeszből kristályosítjuk, így 3-etoxi-4-metil-6-(metil-szulfenil)tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 210–214°C.

12. példa

a) 185 ml foszforil-kloridot 20 perc alatt hozzáadjuk 310 ml dimetil-formamidhoz, amelyet keverünk és hőmérsékletét jeges hűtéssel 25°C alatt tartjuk. A kapott oldatot szobahőmérsékleten keverjük 20 percig, majd hőmérsékletét 30°C alatt tartva 25 perc alatt hozzácsöpögtetünk 120 ml 2'-klór-acetofenont. Az elegyet 50°C-ra melegítjük és 1 óra alatt részletekben hozzáadjuk 280 g hidroxil-amin-hidrokloridot, ami habzással kísért erősen exoterm reakciót vált ki. Az elegyet keverés közben szobahőmérsékletre hűtjük 30 perc alatt, hozzáadjuk 2 l vizet és a keverést még 2 órát folytatjuk. A szerves fázist elválasztjuk és csökkentett nyomáson frakcionált desztillációnak vetjük alá, így 3,2'-diklór-cinnamonitrilt kapunk világossárga olaj formájában; forráspontja 13,3 Pa-on 190–200°C.

b) 53,8 g merkaptó-ecetsavat-metilésztert 75 ml metanollal készített oldatát 15 perc alatt hozzáadjuk 27,3 g nátrium-metoxid 590 ml metanollal készített, kevert oldathoz. Az a) lépésben kapott nitril 98 g-jának 1,5 l metanollal készített oldatát is hozzáadjuk és az oldatot visszafolyatva hűtő alatt forraljuk 10 percig, majd lehűtjük és 5 l jeges vízbe öntjük. 1 óra múlva a szilárd terméket szűrővel összegyűjtjük, vízzel mossuk és szárítjuk, így 3-amino-5-(2-klór-fenil)-tiofén-2-karbonsav-metilésztert kapunk, amely új vegyület és analitikai mintájának olvadáspontja 104–105°C (40–60°C forráspontú könnyű petróleum és diklór-metán 1:1 arányú elegyből kristályosítva).

c) Az 5.a) példában leírthoz hasonló módon a b) lépésben kapott karbonsavésztert a megfelelő karbonsav nátriumsójává alakítjuk, amelyet 3-hidroxi-2-(metil-tio)-akrilsav-metilészter nátriumsójával reagáltatva 5-(2-klór-fenil)-3-[2-(metoxi-karbonil)-2-(metil-tio)-vinil-amino]-tiofén-2-karbonsavat kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 80–85°C.

d) Az 5.b) példában leírthoz hasonló módon a c) lépésben kapott karbonsavat forrásban levő difenil-éterben ciklizáljuk, így 2-(2-klór-fenil)-7-hidroxi-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] piridint kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 270–273°C.

e) Az 5.c) példában leírthoz hasonló módon a d) lépésben kapott tienopiridint jód-metánnal reagáltatva metilezzük, így 2-(2-klór-fenil)-4-metil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja denaturált szeszből kristályosítva 175–177°C.

13. példa

A 11. példában leírthoz hasonló módon 2-(2-klór-fenil)-4-metil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont 3-klór-perbenzoesavval oxidálunk, így 2-(2-klór-fenil)-4-metil-6-(metil-szulfenil)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja diklór-metánból kristályosítva 167–169°C.

14. példa

a) A 12.a) példában leírthoz hasonló módon 3'-klór-acetofenont 3,3'-diklór-cinnamonitrillé alakítunk, amelyet barna szilárd anyag formájában különítünk el és tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

b) A 12.b) példában leírthoz hasonló módon az a) lépésben kapott nitrilt 3-amino-5-(3-klór-fenil)-tiofén-2-karbonsav-metilészterre alakítjuk, amely új vegyület.

c) Az 5.a) példában leírthoz hasonló módon a b) lépésben kapott karbonsavésztert a megfelelő karbonsav nátriumsójává alakítjuk, amelyet 3-hidroxi-2-(metil-tio)-akrilsav-metilészter nátriumsójával reagáltatva 5-(3-klór-fenil)-3-[2-metoxi-karbonil]-2-/metil-tio/-vinil-amino]-tiofén-2-karbonsavat kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 84–86°C.

d) Az 5.b) példában leírthoz hasonló módon a c) lépésben kapott karbonsavat forrásban levő difenil-éterben ciklizáljuk, így 2-(3-klór-fenil)-7-hidroxi-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] piridint kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 300°C fölött van.

e) Az 5.c) példában leírthoz hasonló módon a d) lépésben kapott tienopiridint jód-metánnal reagáltatva metilezzük, így 2-(3-klór-fenil)-4-metil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja denaturált szeszből kristályosítva 234–236°C.

15. példa

A 11. példában leírthoz hasonló módon 2-(3-klór-fenil)-4-metil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont 3-klór-perbenzoesavval oxidálunk, így 2-(3-klór-fenil)-4-metil-6-(metil-szulfenil)tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja denaturált szeszből kristályosítva 249–251°C.

16. példa

a) Az 5.a) példában leírthoz hasonló módon 3-amino-5-(4-metoxi-fenil)-tiofén-2-karbonsav-metilésztert a megfelelő karbonsav nátriumsójává alakítunk, amelyet 3-hidroxi-2-(metil-tio)-akrilsav-metilészter nátriumsójával reagáltatunk, így 3-[2-metoxi-karbonil]-2-/metil-tio/-vinil-amino]-5-(4-metoxi-fenil)-tiofén-2-karbonsavat kapunk szilárd anyag alakjában; az a vegyület új.

b) Az 5.b) példában leírthoz hasonló módon az a) lépésben kapott karbonsavat forrásban levő difenil-éterben ciklizáljuk, így 7-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] piridint kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 283–287°C.

c) Az 5.c) példában leírthoz hasonló módon a b) lépésben kapott tienopiridint jód-metánnal metilezzük. A terméket pillanatromatográfiásan tisztítjuk Kieselgel 60-on, eluálószerként diklór-metán és denaturált szesz 95:5 arányú elegyét alkalmazva, majd az anyagot denaturált szeszből átkristályosítjuk. 2-(4-metoxi-fenil)-4-metil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 182–184°C.

d) A 11. példában leírthoz hasonló módon a c) lépésben kapott szulfidot 3-klór-perbenzoesavval oxidáljuk. A terméket pillanatromatográfiásan tisztítjuk Kieselgel 60-on, eluálószerként diklór-metán és denaturált szesz 98:2 arányú elegyét alkalmazva. 2-(4-metoxi-fenil)-4-metil-6-(metil-szulfenil)tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 262-264°C.

17. példa

a) Nátrium-metoxid metanóllal készített oldatához (27,9 vegyes%-os; 23 g) keverés és jeges hűtés közben 15 perc alatt hozzácsöpögtetjük 11 ml metil-merkaptoacetát 50 ml metanóllal készített oldatát. A kevert és hűtött elegyhez 25 perc múlva hozzácsöpögtetjük 20 g 3-klór-2-fenil-akrilitril 80 ml metanóllal készített oldatát; a csöpögtetés 30 percig tart. Az elegyet hagyjuk 20°C-ra melegezni és metanolos nátrium-metoxid oldatot (27,9 vegyes%-os; 23 g) adunk hozzá. 18 óra múlva a szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, vízzel mossuk és szárítjuk, így 3-amino-4-fenil-tiofén-2-karbonsav-metilésztert kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 64–66°C.

b) Az 5.a) példában leírthoz hasonló módon az a) lépésben kapott karbonsavésztert a megfelelő karbonsav nátriumsójává alakítjuk, amelyet 3-hidroxi-2-(metil-tio)-akrilsav-metilészter nátriumsójával reagáltatva 3-[2-metoxi-karbonil]-2-/metil-tio/-vinil-amino]-4-fenil-tiofén-2-karbonsavat kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 90–92°C.

c) Az 5.b) példában leírthoz hasonló módon a b) lépésben kapott karbonsavat forrásban levő difenil-éterben ciklizáljuk, így 7-hidroxi-6-(metil-tio)-3-fenil-tieno[3,2-b] piridint kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 273–275°C.

d) Az 5.c) példában leírthoz hasonló módon a c) lépésben kapott tienopiridint jód-metánnal metilezzük. A kapott nyerterméket pillanatromatográfiásan tisztítjuk Kieselgel 60-on, eluálószerként diklór-metán és denaturált szesz 98,5:1,5 arányú elegyét alkalmazva, így az új 4-metil-6-(metil-tio)-3-fenil-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont egy tiszta (204–206°C olvadáspontú) és egy kevésbé tiszta minta formájában kapjuk.

e) A 11. példában leírthoz hasonló módon a d) lépésben kapott kevésbé tiszta szulfidmintát 3-klór-perbenzoesavval oxidáljuk. A terméket pillanatromatográfiásan tisztítjuk Kieselgel 60-on, eluálószerként diklór-metán és denaturált szesz 97:3 arányú elegyét alkalmazva, így 4-metil-6-(metil-szulfenil)-3-fenil-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 206–209°C.

18. példa

a) 13,9 ml merkaptoecetsav, 20,0 g transz-2,3-dimetil-akrilsav és 25 ml dioxán kevert és 90–95°C-on tartott elegyéhez 30 perc alatt hozzáadjuk 34,8 ml trietilamin 25 ml dioxánnal készített oldatát. Az elegyet 95°C-on keverjük 5 óra hosszat, lehűtjük, 300 g jégre öntjük, pH-ját tömény sósavoldattal 3-ra állítjuk be és háromszor 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk és bepároljuk, így 3-(karboxi-metil-tio)-2-metil-butánsavat kapunk olaj alakjában.

b) Az a) lépésben kapott dikarbonsav teljes mennyiségét hozzáadjuk 1,0 g lítium-acetát és 150 ml ecetsav-anhidrid elegyéhez és a reakcióelegyet 170°C-on keverjük, amíg a szén-dioxid-fejlődés megszűnik. Az elegyet ezután lehűtjük, beleöntjük 400 g jég 5 ml tömény kén-sav keverékébe, 2 óra hosszat keverjük és háromszor 200 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajat csökkentett nyomáson desztillálva 2,3-dimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-tiofént kapunk, amelynek forráspontja 2,67 kPa-on 91–93°C.

c) A b) lépésben kapott keton 7,18-jának, 180 ml etanolnak, 7,2 g hidroxil-amin-hidrokloridnak és 14,4 g bárium-karbonátnak az elegyét keverjük és visszafolyató hűtő alatt forraljuk 53 óra hosszat, majd forrón szűrjük. A szűrletet bepároljuk, így egy olajat kapunk, amelyet feloldunk 400 ml dietil-éterben. Az oldathoz telítet etanolos sósavoldatot adunk, az elegyet szobahőmérsékleten tartjuk 3 napig, majd bepároljuk. A kapott olajat éterral trituráljuk, így szilárd anyagot kapunk, amelyet szűrővel összegyűjtünk, dietil-éterrel mosunk és szárítunk, 2,3-dimetil-4-amino-tiofén-hidrokloridot kapunk, amelynek olvadáspontja 189–193°C (bomlik).

d) A c) lépésben kapott amin-hidroklorid 27,0 g-jának 200 ml vízzel készített 0–5°C-os elegyéhez keverés közben 3-hidroxi-2-(metil-tio)-akrilsav-metilészter vizes oldatát (14,4%-os; 220 ml) adjuk. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 22 órát, majd a vizes fázist elválasztjuk, így 3-(4,5-dimetil-tien-3-il-amino)-2-(metil-tio)-akrilsav-metilészter marad vissza olaj alakjában; ez a vegyület új.

e) a d) lépésben kapott olaj 200 ml difenil-éterrel készített oldatát 15 perc alatt hozzáadjuk 450 ml kevert, nitrogénatmoszférában 250–255°C-on tartott difenil-éterhez. Az elegyet ezen a hőmérsékleten keverjük 20 percig, majd szobahőfokra hűtjük és 450 ml dietil-éterrel hígítjuk. A szilárd terméket szűrővel összegyűjtjük, dietil-éterrel mossuk és szárítjuk, így 7-hidroxi-2,3-dimetil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] piridint kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 233–236°C.

f) Az 5.c) példában leírthoz hasonló módon az e) lépésben kapott tienopiridint jód-metánnal metilezve 2,3,4-trimetil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja denaturált szeszből kristályosítva és metanolból átkristályosítva 225–230°C.

g) A 11. példában leírthoz hasonló módon az f) lépés termékét 3-klór-perbenzoesavval oxidáljuk, így 2,3,4-trimetil-6-(metil-szulfinil)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja denaturált szeszből kristályosítva 253–258°C (bomlik).

19. példa

a) 45 ml xilol és foszfor-pentoxid elegyéhez jeges hűtés és keverés közben 7 perc alatt hozzácsöpögtetünk 26,4 ml etanol. Az elegyet ezután keverés közben 65–70°C-ra melegítjük és 5 perc alatt részletekben hozzáadunk 16,38 g 3-[2-/metoxi-karbonil/-2-/metil-tio/-vinil-amino]-tiofén-2-karbonsavat. Az elegyet keverés közben 120°C-on tartjuk 70 percig, hagyjuk 70°C-ra hűlni és 70 ml vízbe öntjük. A szilárd terméket szűrővel összegyűjtjük, vízzel mossuk, szárítjuk és denaturált szeszből kristályosítjuk, így 7-hidroxi-6-(metil-tio)-tieno[3,4-b] piridint kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 289–293°C.

b) Az a) lépésben kapott tienopiridint jód-metánnal metilezzük az 5.c) példában leírthoz hasonló módon, úgy 4-metil-6-(metil-tio)-tieno[3,4-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 142–145°C.

20. példa

A 11. példában leírthoz hasonló módon 4-metil-6-(metil-tio)-tieno[3,4-b] pirid-7(4H)-ont 3-klór-perbenzoesavval oxidálva 4-metil-6-(metil-szulfinil)-tieno[3,4-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és denatu-

rált szeszből kristályosítva olvadáspontja 205°C (szublimál).

21. példa

a) Az 1.b) példában leírthoz hasonló módon 2-amino-tiofén-3-karbonsav-metilésztert a megfelelő karbonsavvá alakítunk, amelyet 3-hidroxi-2-(metil-tio)-akrilsav-metilészter nátriumsójával reagáltatunk. A terméket diklór-metános extrakcióval különítjük el. 2-[2-/metoxi-karbonil/-2-/metil-tio/-vinil-amino]-tiofén-3-karbonsavat kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja i-propanolból kristályosítva 192–194°C.

b) Az 5.b) példában leírthoz hasonló módon az a) lépésben kapott karbonsavat difenil-éterben 255°C-on ciklizáljuk. 4-hidroxi-5-(metil-tio)-tieno[2,3-b] piridint kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 203–205°C.

c) A b) lépésben kapott tienopiridin 3,9 g-ját 2,0 ml dimetil-szulfáttal, 3,0 g vízmentes kálium-karbonáttal és 200 ml száraz butanonnal keverjük és visszafolyató hűtő alatt forraljuk 2 óra hosszat. Az elegyet szárazra pároljuk, hozzáadunk 200 ml vizet és 5 n vizes kálium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. 2 óra hosszat keverjük, majd háromszor 100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat szárítjuk, kis térfogatra bepároljuk és könnyű petróleummal (forráspontja 40–60°C) hígítjuk. A kapott szilárd terméket szűrővel összegyűjtjük, könnyű petróleummal (forráspontja 40–60°C) mossuk és szárítjuk, így 7-metil-5-(metil-tio)-tieno[2,3-b] pirid-4(7H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 138–140°C.

22. példa

A 11. példában leírthoz hasonló módon 7-metil-5-(metil-tio)-tieno[2,3-b] pirid-4(7H)-ont 3-klór-perbenzoesavval oxidálunk –10°C-on. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk szilikagélén, eluálószerként diklór-metán és denaturált szesz 9:1 arányú elegyét alkalmazva, így 7-metil-5-(metil-szulfinil)-tieno[2,3-b] pirid-4(7H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 150–152°C.

23. példa

a) 29,0 g 3-acetamido-5-nitro-tiofén-2-karbonsav-metilészter, 7,5 g ammónium-klorid és 400 ml víz 95°C-os elegyéhez keverés közben 57 g redukált vasport adunk. Az elegyet 95°C-on keverjük 3,5 órát, majd kieselguhr-on forrón szűrjük, így az (A) szűrletet kapjuk. A szilárd anyagot forró vízzel mossuk és a mosófolyadékot az (A) szűrlettől elkülönítve tároljuk. A mosófolyadékból kivált szilárd anyagot szűrővel összegyűjtjük és szárítjuk, így 3-acetamido-5-amino-tiofén-2-karbonsav-metilésztert kapunk, amelynek olvadáspontja 162–163°C. További anyagmennyiséget kapunk az (A) szűrlet etil-acetátos extrakciójával.

b) 18,0 g a) lépésben kapott termék 500 ml 5 n kén-savoldattal készített –10°C-os oldatához keverés közben hozzácsöpögtetjük 18,0 g nátrium-nitrit 54 ml vízzel készített oldatát. Az elegyet –5°C-on keverjük 20 percig, majd hozzáadunk 360 ml tömény sósavoldatot, és hagyjuk, hogy 0°C-ról lassan szobahőmérsékletre melegedjen. 70 óra múlva az elegyet háromszor 500 ml diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk és bepároljuk, így N-[5-diazonio-2-/metoxi-karbonil/-3-tienil] acetamidot kapunk, amely új vegyület.

c) 3,1 g réz(II)-klorid 10 ml tömény sósavoldattal készített, az adagolás kezdetekor -10°C hőmérsékletű oldatához 5 perc alatt keverés közben részletekben hozzáadjuk a b) lépésben kapott diazonio-vegyületet, 1,5 g-jának 40 ml tömény sósavoldattal készített 25°C -os oldatát. Az elegyet keverés közben hagyjuk lassan szobahőmérsékletre melegedni. 3 óra eltelte után az elegyet vízfürdön melegítjük 10 percig, majd jég/só keverékben hűtjük. A szilárd terméket szűrőssel összegyűjtjük és denaturált szeszből kristályosítjuk, így 3-amino-5-klór-tiofén-2-karbonsav-metilésztert kapunk, amely új vegyület.

d) Az 5.a) példában leírthoz hasonló módon a c) lépésben kapott karbonsavésztert átalakítva 3-(5-klór-tien-3-il-amino)-2-(metil-tio)-akrilsav-metilésztert (új vegyület) kapunk, 5-klór-3-[2-/metoxi-karbonil/-2-/metil-tio/-vinil-amino]-tiofén-2-karbonsavval összekeverve.

e) Az 5.b) példában leírthoz hasonló módon a d) lépésben tiofénvegyületek elegyéből 0,5 g-ot forrásban levő difenil-éterben ciklizálunk, így 2-klór-7-hidroxi-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] piridint kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja $235-237^{\circ}\text{C}$.

f) Az 5.c) példában leírthoz hasonló módon az e) lépésben kapott tienopiridint jód-metánnal metilezzük, így 2-klór-4-metil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja $231-234^{\circ}\text{C}$.

g) A 11. példában leírthoz hasonló módon az f) lépésben kapott terméket 3-klór-perbenzoesavval oxidáljuk -5°C és 0°C közötti hőmérsékleten, így 2-klór-4-metil-6-(metil-szulfínil)-tieno[3,2-b]pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja denaturált szeszből kristályosítva $245-247^{\circ}\text{C}$.

24. példa

a) 15 g 7-hidroxi-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] piridin 500 ml diklór-metánnal készített $0-5^{\circ}\text{C}$ -os szuszpenzió-jához keverés közben 7 óra alatt hozzácsöpögtetjük 3-klór-perbenzoesav (85%-os; 13,9 g) 400 ml diklór-metánnal készített oldatát. További két, egyenként 1,5 g-os 3-klór-perbenzoesav-részlet beadagolásával további oxidálást végzünk addig, amíg a reakció vékonyrétegekromatográfiás vizsgálattal ellenőrizve teljessé nem válik. A maradék peroxid elbontására 6 g nátrium-szulfit 20 ml vízzel készített oldatát adjuk az elegyhez, majd szárazra pároljuk és a maradékot dietil-éterrel trituráljuk. A szilárd terméket vízből átkristályosítjuk és nagy nyomású folyadékkromatográfiás módszerrel szilícium-dioxidon tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán és denaturált szesz 90:10 arányú elegyét alkalmazva, így 7-hidroxi-6-(metil-szulfínil)-tieno[3,2-b] piridint kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja $271-273^{\circ}\text{C}$.

b) Az a) lépésben kapott tienopiridin 3,0 g-jának 2,5 g kálium-hidroxiddal és 31,7 ml vízzel készített $0-5^{\circ}\text{C}$ -os oldatához hozzácsöpögtetünk 3,85 g dimetil-szulfátot. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és ezen a hőmérsékleten keverjük 4 óra hosszat. A kapott csapadékot összegyűjtjük, denaturált szeszből kristályosítjuk, így 4-metil-6-(metil-szulfínil)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 199°C . A vegyület infravörös spektruma az 1. típusú polimorf formára jellemző.

25. példa

a) A 23. c) példában leírthoz hasonló módon 0,4 g N-[5-diazonio-2-/metoxi-karbonil/-3-tienil]-acetamid és

hidrogén-bromid (48 vegyes%-os; 5 ml) elegyét 1 g réz(II)-bromid és hidrogén-bromid (48 vegyes%-os; 5 ml) elegyével reagáltatjuk, így 3-amino-5-brom-tiofén-2-karbonsav-metilésztert kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja $173-176^{\circ}\text{C}$.

b) Az 5.a) példában leírthoz hasonló módon az a) lépésben kapott karbonsavésztert átalakítva 3-(5-brom-tien-3-il-amino)-2-(metil-tio)-akrilsav-metilésztert (új vegyület) kapunk 5-brom-3-[2-/metoxi-karbonil/-2-/metil-tio/-vinil-amino]-tiofén-2-karbonsavval összekeverve.

c) Az 5.b) példában leírthoz hasonló módon a b) lépésben kapott tiofénvegyületek elegyéből 4,5 g-ot forrásban levő difenil-éterben ciklizálunk, így 2-brom-7-hidroxi-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] piridint kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 278°C (bomlik).

d) Az 5.c) példában leírthoz hasonló módon a c) lépésben kapott tienopiridint jód-metánnal metilezzük, így 2-brom-4-metil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 204°C (bomlik).

e) A d) lépésben kapott tienopiridon 2,35 g-jának 0,77 g réz(II)-jodiddal, metanokos nátrium-metoxidokkal (4,3 ml 30 vegyes%-os oldat + 2,7 ml metanol) és 27 ml piridinnel készített elegyét keverjük és visszafolyatósító hűtő alatt forraljuk argonatmoszférában 140 percig. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és a maradékot Soxhlet-extraktorban diklór-metánnal extraháljuk 6 óra hosszat. Az extraktumot szárazra pároljuk, így szilárd terméket kapunk, amelyet nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás módszerrel tisztítunk szilikagélen, eluálószerként diklór-metán, heptán és i-propanol 60:35:5 arányú elegyét alkalmazva. 2-metoxi-4-metil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja $185-187^{\circ}\text{C}$.

26. példa

A 11. példában leírthoz hasonló módon 2-metoxi-4-metil-6-(metil-tio)-tieno[3,2-b]-7(4H)-ont 3-klór-perbenzoesavval oxidálunk. A terméket preparatív rétegekromatográfiásan tisztítjuk szilícium-oxidon, eluálószerként diklór-metán és denaturált szesz 19:1 arányú elegyét alkalmazva. 2-metoxi-4-metil-6-(metil-szulfínil)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja $244-247^{\circ}\text{C}$ (bomlik).

27. példa

a) 20 g 3-amino-tiofén-2-karbonsav-metilészter, 70 ml trietil-ortoformiát és 9 csepp trifluor-ecetsav elegyét keverés közben 180°C -on tartjuk 5,75 óra hosszat, miközben a képződött etanolt folyamatosan kidesztilláljuk. A kapott elegyet szárazra pároljuk, a maradékhoz 60 ml abszolút etanolt adunk és az elegyet 0°C -ra hűtjük. Részletekben hozzáadunk 6,1 g nátrium-bór-hidridet keverés közben és az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Exoterm reakció lép fel és a hőmérséklet emelkedésének szabályozására hűtést alkalmazunk. Miután az exoterm reakció lezajlott, az elegyet vízfürdön melegítjük 3 óra hosszat, lehűtjük és jeges vizet öntjük. A kapott olajat diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk, így olajos maradékot kapunk, amelyet könnyű petróleumból (forráspontja $60-80^{\circ}\text{C}$) kristályosítunk, így 3-(metil-amino)-tiofén-2-karbonsav-metilésztert kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja $54-57^{\circ}\text{C}$.

b) 70 ml száraz dimetil-szulfoxid, 180 ml száraz toluol és nátrium-hidrid (50%-os olajos diszperzió; 7,7 g) elegyét keverés közben nitrogénatmoszférában 65–70°C hőmérsékleten tartjuk 1,75 óra hosszat. Az elegyet jeges vízben lehűtjük és 45°C alatti hőmérsékleten 15 perc alatt részletekben hozzáadjuk az a) lépésben kapott karbonsavésztert 5,2 g-ját. Az elegyet 40–45°C-on tartjuk 30 percig, lehűtjük és beleöntjük 700 ml dietil-éterbe. A szilárd csapadékot összegyűjtjük, feloldjuk a lehető legkisebb mennyiségű vízben és az oldat pH-ját ecetsavval 6-ra állítjuk be. Néhány perc múlva az oldatot kálium-karbonáttal telítjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot dietil-éter és etanol 3:1 arányú elegyből kristályosítjuk, így 1-[3-(metil-amino)-tien-2-il]-2-(metil-szulfonil)-etanont kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 125–127°C.

c) A b) lépésben kapott etanon 1,6 g-ját 13 ml trietil-ortoformiáttal, 13 ml abszolút etanollal és 0,7 ml jégecettel keverjük és visszafolyató hűtő alatt forraljuk nitrogénatmoszférában, amíg a reakció vékonyrétegkromatográfias vizsgálattal ellenőrizve be nem fejeződik (a reakcióidő 24 óra). Az elegyet szárazra párolva egy olajat kapunk, amely állás közben részben megszilárdul. A terméket metanolból kristályosítjuk, így 4-metil-6-(metil-szulfonil)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-ont kapunk, amelynek olvadáspontja 173°C.

28. példa

0,5 g fumársav 20 ml abszolút etanollal készített oldatához hozzáadjuk 1 g 4-metil-6-(metil-szulfonil)-tieno [3,2-b] pirid-7(4H)-on 70 ml abszolút etanollal készített oldatát és az elegyet 0–5°C-on tartjuk egy éjszakán át. A kapott csapadékot összegyűjtjük és szárítjuk, így 4-metil-6-(metil-szulfonil)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-on 0,45 fumarátot kapunk, amely új vegyület és olvadáspontja 205–206°C.

29. példa

1 g 4-metil-6-(metil-szulfonil)-tieno [3,2-b] pirid-7-(4H)-on 70 ml abszolút etanollal készített oldatát hidrogén-klorid-gázzal kezeljük, az elegy hőmérsékletét jeges hűtéssel körülbelül 20°C-on tartva. Fehér szilárd anyag válik ki és a hidrogén-kloridos kezelést addig folytatjuk, amíg a csapadékképződés megszűnik. Az elegyet szobahőmérsékleten állni hagyjuk egy éjszakán át, és a szilárd terméket szűrővel összegyűjtjük és szárítjuk, így 4-metil-6-(metil-szulfonil)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-on-hidrokloridot (új vegyület) kapunk nyers termék alakjában. Állás közben a szűrletből egy második tiszta anyagmennyiség válik ki, amelyet összegyűjtünk és szárítunk, így a tiszta hidrokloridot kapjuk, amelynek olvadáspontja 147–153°C (bomlik).

30. példa

Kapszulákat állítunk elő úgy, hogy 100 tömegrész hatóanyagot és 250 tömegrész laktózt dezaggregálunk és összekeverünk. A keveréket kemény zselatin kapszulákba töltjük; mindegyik kapszula 100 mg hatóanyagot tartalmaz.

31. példa

A következő alkotórészekből tablettákat készítünk:

hatóanyag	100 tömegrész
laktóz	100 tömegrész
5 kukoricakeményítő	22 tömegrész
poli(vinil-pirrolidon)	10 tömegrész
magnézium-sztearát	3 tömegrész

A hatóanyagot, a laktózt és a keményítő egy részét dezaggregáljuk, összekeverjük és a kapott keveréket a poli(vinil-pirrolidon) etanos oldatával granuláljuk. A száraz granulátumokat összekeverjük magnézium-sztearáttal és a maradék keményítővel. A keveréket ezután tablettázógépen tablettázuk; mindegyik tablettát 100 mg hatóanyagot tartalmaz.

32. példa

A 31. példában leírt módon tablettákat készítünk. A tablettákat szokásos módon bevonattal látjuk el, 20% cellulóz-acetát-ftalát és 3% dietil-ftalát és diklórometán 1:1 arányú elegyével készített oldatát alkalmazva.

33. példa

Szuppozitóriumokat állítunk elő úgy, hogy 100 tömegrész hatóanyagot 1300 tömegrész triglicerides szuppozitóriumalapha keverünk, és a kapott keveréket egyenként 100 mg hatóanyagot tartalmazó szuppozitóriumokká alakítjuk.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű tieno-piridonok – a képletben
- A jelentése adott esetben halogénatommal, 1–4 szénatomos alkil –, 1–4 szénatomos alkoxi-, fenil-, halogén-fenil-, vagy 1–4 szénatomos alkoxi-fenil-csoporttal helyettesített tiofényűrű,
- m értéke 0 vagy 1,
- n értéke 0, 1 vagy 2,
- R jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,
- R₁ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport – és savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve, hogy*
- a) egy (VI) általános képletű vegyületet – a képletben A, m, n,
- 45 R₁ jelentése a tárgyi körben megadott – alkilezünk, vagy
- b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében m értéke 0, A, R, n és R₁ jelentése a tárgyi körben megadott, egy (XIII) általános képletű vegyületet – a képletben A, n, R, R₁ jelentése a tárgyi körben megadott – egy tri(rövidszénláncú alkil)-ortoformiáttal reagáltatunk, majd kívánt esetben olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében n értéke 1, A, m, R és R₁ jelentése a tárgyi körben megadott, egy kapott olyan (I) általános képletű vegyületet oxidálunk, amelynek képletében n értéke 0, A, m, R és R₁ jelentése a tárgyi körben megadott, és/
- vagy olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében n értéke 2, A, m, R és R₁ jelentése a tárgyi körben megadott, egy olyan (I) általános képletű vegyületet oxidálunk, amelynek képletében n ér-

értéke 0 vagy 1, A, m, R és R₁ jelentése a tárgyi körben megadott, és/vagy kívánt esetben egy olyan (I) általános képletű vegyületben, amelyben a tionfényűrű halogénatommal helyettesített, a halogénatomot alkoxicsoporra cseréljük ki, és/vagy kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sójává átalakítunk. /Elsőségsége: 1986. 06. 13./

2. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárás olyan, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó (V) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében n értéke 0 vagy 1, R₁ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, Q jelentése (VA) vagy (VB) általános képletű csoport – ezekben a képletekben R jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, és Z jelentése az (VB) általános képletben hidrogénatom, rövidszénláncú alkoxicsoporth, 2-helyzetű rövidszénláncú alkil-fenil-2-halogén-fenil vagy 3-halogén-fenil-csoport-, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazunk. /Elsőségsége: 1986. 06. 13./

3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (VD) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében n értéke 0 vagy 1, *azzal jellemezve*, hogy egy (VE) általános képletű vegyületet – a képletben n értéke 0 vagy 1 – metilezünk. /Elsőségsége: 1986. 06. 13./

4. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (VF) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében n értéke 0 vagy 1, Z jelentése a 2. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy egy (VG) általános képletű vegyületet – a képletben n és Z jelentése a tárgyi körben megadott – metilezünk. /Elsőségsége: 1985. 06. 15./

5. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás olyan (VI) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében m értéke 0 vagy 1, *azzal jellemezve*, hogy egy (VK) általános képletű vegyületet – a képletben m értéke 0 vagy 1 – metilezünk. /Elsőségsége: 1985. 06. 15./

6. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (VF) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében n értéke 0 vagy 1, Z jelentése a 2. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy egy (XIIIA) általános képle-

tű vegyületet – a képletben n és Z jelentése a tárgyi körben megadott – tri(rövidszénláncú alkil)-ortoformiáttal reagáltatunk. /Elsőségsége: 1985. 06. 15./

7. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (VP) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében Z jelentése a 2. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy egy (VQ) általános képletű vegyületet – a képletben Z jelentése a tárgyi körben megadott – oxidálunk. /Elsőségsége: 1985. 06. 15./

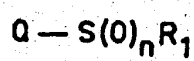
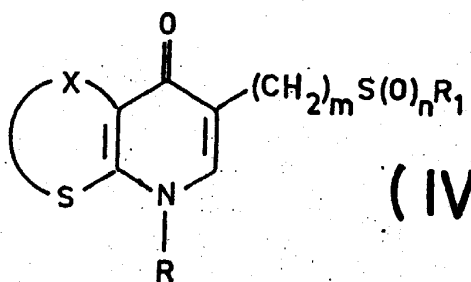
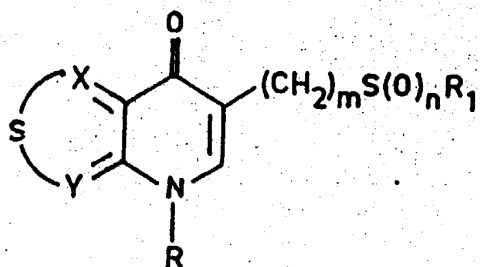
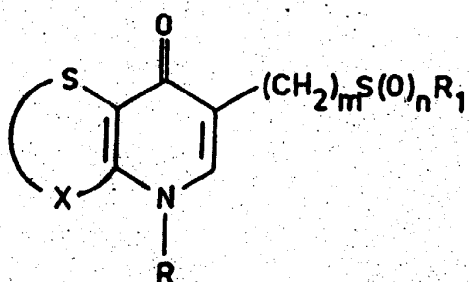
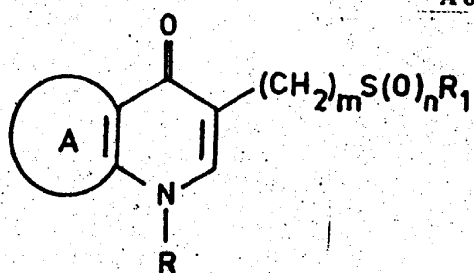
8. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás 4-metil-6-(metil-szulfonil)-tieno[3,2-b] pirid-7(4H)-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy (XIIIB) képletű vegyületet egy tri(rövidszénláncú alkil)-ortoformiáttal reagáltatunk. /Elsőségsége: 1985. 06. 15./

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás az olyan (VT) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében m értéke 0 vagy 1, *azzal jellemezve*, hogy egy (VU) általános képletű vegyületet – a képletben m értéke 0 vagy 1, n értéke 0 vagy 1 – oxidálunk. /Elsőségsége: 1985. 06. 15./

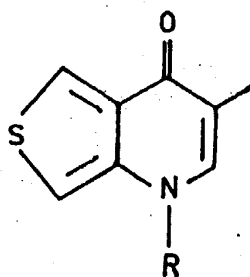
10. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű tienopiridont vagy gyógyszeratílag elfogadható savaddíciós sóját – a képletben A, m, n, R és R₁ az 1. igénypontban meghatározott – tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1–9. igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk. /Elsőségsége: 1986. 06. 13./

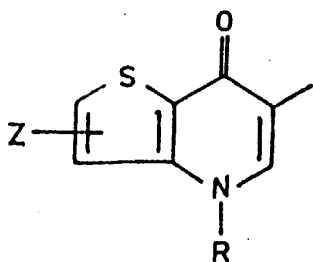
11. Az 1. igénypont szerinti a, vagy b, eljárás az olyan (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, melyeknek képletében m, n, R és R₁ jelentése az 1. igénypont szerinti, A jelentése pedig piridingyűrűvel [3,2-b] annelációban kondenzált tionfényűrű, mely adott esetben az 1. igénypontban megadott módon lehet helyettesített, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk az a, vagy b, eljárásnál és kívánt esetben ezt követően egy kapott (I) általános képletű vegyületet oxidációnak és/vagy sóképzésnek vetünk alá. /Elsőségsége: 1985. 06. 15./

(8 lap képletekkel)

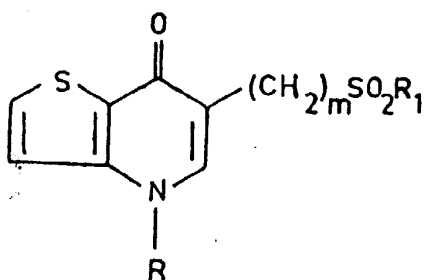


(V)

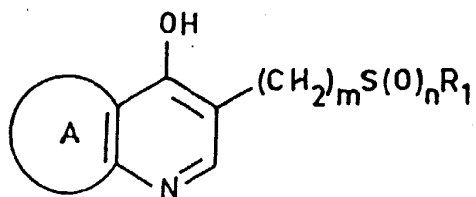




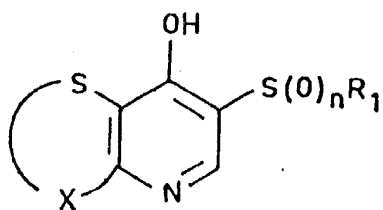
(VB)



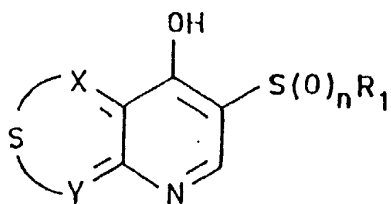
(VC)



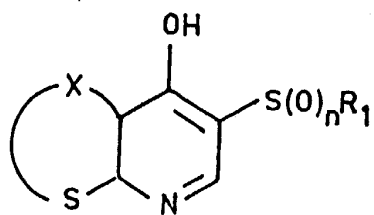
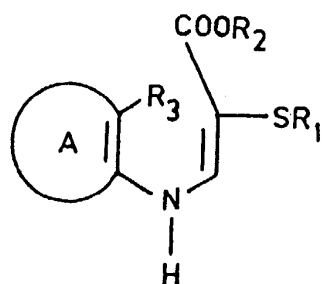
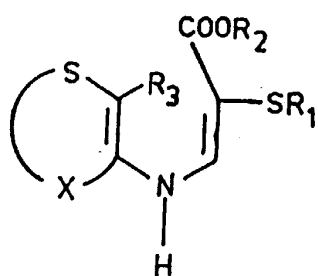
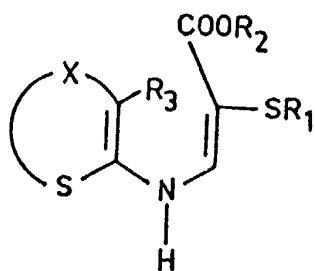
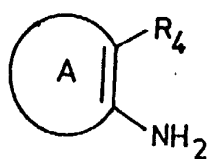
(VI)

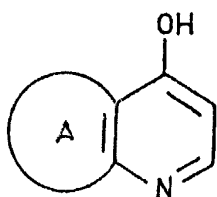
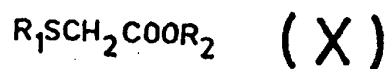
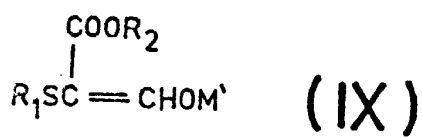


(VIA)

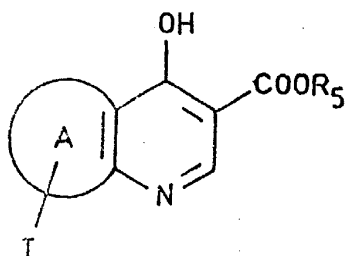


(VIB)

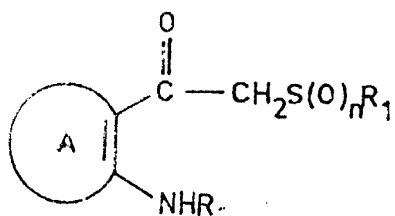
**(VIC)****(VII)****(VII A)****(VII C)****(VIII)**



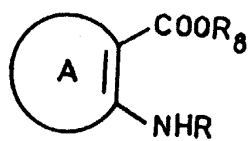
(XI)



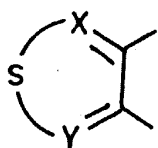
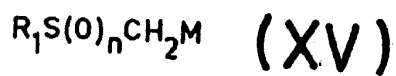
(XII)



(XIII)



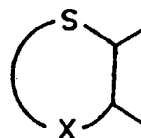
(XIV)



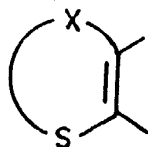
(XVIII B)



(XVIII)



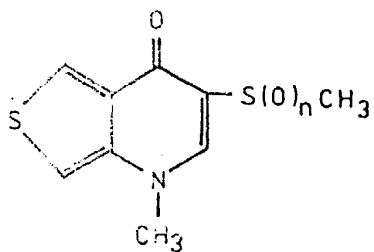
(XVIII A)



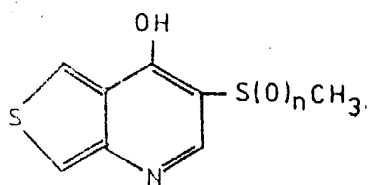
(XVIII C)

195 661

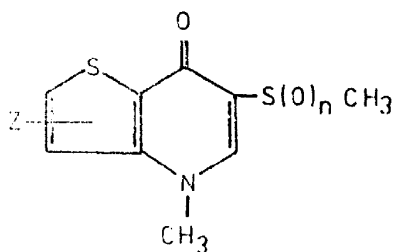
NSZO₄: C 07 D 495/04
A 61 K 31/44



(VD)



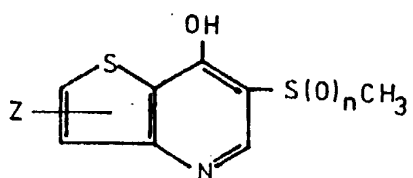
(VE)



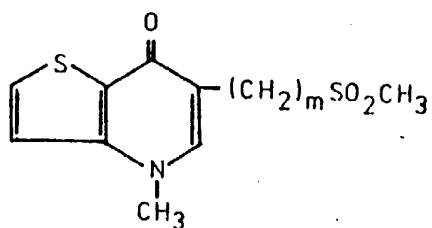
(VF)

195 661

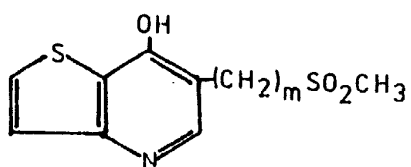
NSZO₄: C 07 D 495/04
A 61 K 31/44



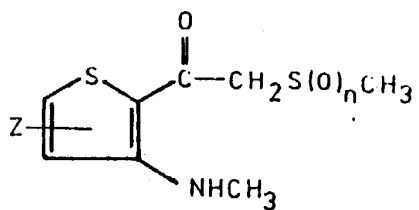
(V̄G)



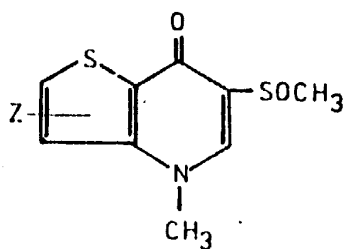
(V̄J)



(V̄K)



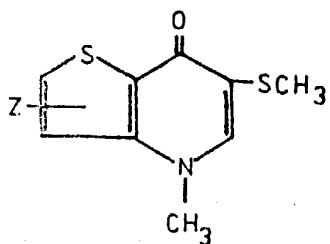
(XIII A)



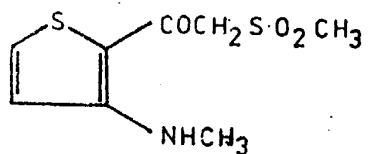
(V̄P)

195 661

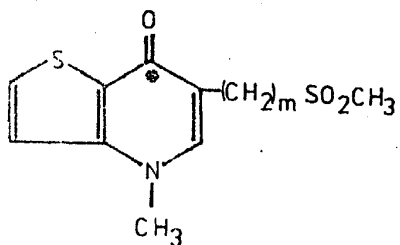
NSZO₄: C 07 D 495/04
A 61 K 31/44



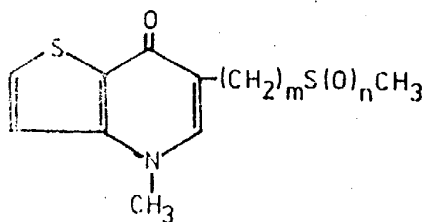
(VQ)



(XIII B)



(VT)



(VU)