

(19)



(10) **LT 3799 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3799**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 405/04**
C07D 311/68

(21) Paraiškos numeris: **IP1590**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 14**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 06 26**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 03 25**

(60) SU duomenys: **SU 4830828, 1990 06 26**

(31, 32, 33) Prioritetas: **1573/89, 1989 06 27, AT**

(72) Išradėjas:

Dieter Binder, AT
Franz Rovenszky, AT
Josef Weinberger, AT
Hubert Peter Ferber, CH

(73) Patent savininkas:

CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FORSCHUNGSGESELLSCHAFT m.b.H,
St. Peter Str. 25, A-4021 Linz, AT

(74) Patentinis patikėtinis:

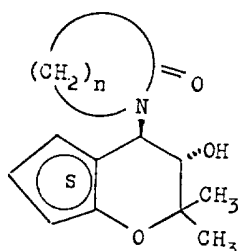
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Tienopirano darinių gavimo būdas

(57) Referatas:

Naujų tienopirano darinių, turinčių bendrą formulę

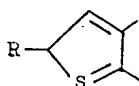


(I),

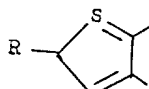
kurioje grupė



yra viena iš formulių

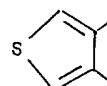


IIa)



IIb)

arba



IIc)

R yra vandenilis arba -CN, -CHO, CH=NOH, -CONH₂ arba -COOR₁ grupė;

R₁ yra (C₁-C₄)-alkilo radikalas ir n yra sveikas skaičius 3, 4 arba 5, gavimo būdas ir taip pat jų panaudijimas gydymui ligų, kurias galima išvengti aktyvuojant membranų - K⁺-kanalus, kaip, pavyzdžiui, aukštą kraujo spaudimą ir astmą.

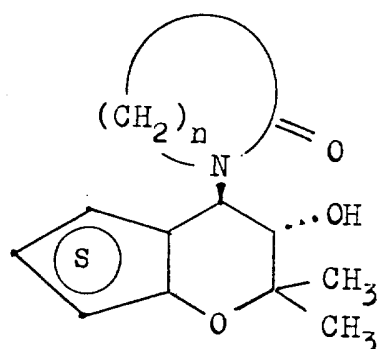
Šis išradimas priskiriamas naujų tienopirano darinių gavimo būdui ir jų panaudojimui kaip vaistų lygiųjų raumenų membranų K^+ -kanalų aktyvacijai.

Iš Europos patento EP-A0076075 žinomi 4-toje padėtyje N-cikloalkanu pakeisti benzopiranoi, mažinantys kraujo spaudimą.

Taip pat buvo nustatyta, kad tienopirano dariniai pasižymi geresniu farmakologiniu veikimu palyginus su junginiais, siūlomais Europos patente EP-A0076075.

Tokiu būdu išradimo objektu yra naujų tienopirano darinių, turinčių bendrą formulę I,

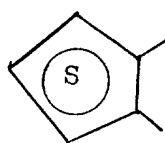
- 2 -



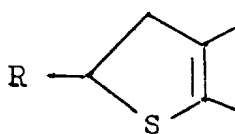
I,

kur

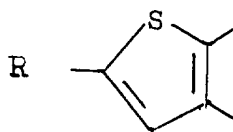
grupė



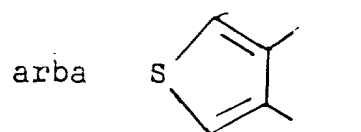
yra viena iš formulių



II a)



II b)



II c)

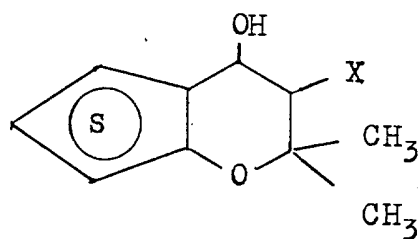
kur

R yra vandenilis arba grupė: $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}=\text{NOH}$, $-\text{CONH}_2$
arba $-\text{COOR}_1$,

R_1 yra (C_1-C_4) -alkilo radikalas ir

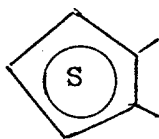
"n" yra sveikas skaičius 3, 4 arba 5,

gavimo būdas, kuris pasižymi tuo, kad junginys, turintis bendrą formulę III,

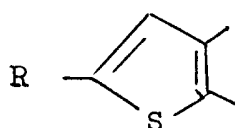


III,

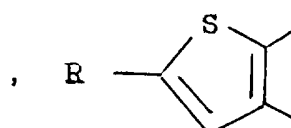
kur
grupė



yra viena iš formulių

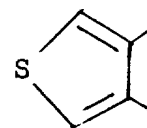


II a)



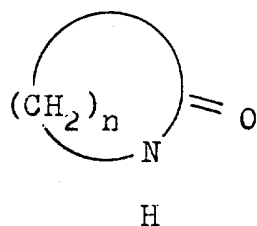
II b)

arba



II c)

ir X yra chloras, bromas arba jodas, reaguoja su junginiu, turinčiu bendrą formulę IV,



IV,

kur "n" turi anksčiau nurodytas reikšmes, inertiniame organiniame tirpiklyje, esant mažiausiai 2 ekvivalentams stiprios, nenukleofilinės bazės, ir tam tikrais atvejais gautą tokiu būdu racematą skirsto į enantiomerus.

Junginiai, turintys formulę I, yra chiraliniai. Šis išradimas apima tiek racematus, turinčius formulę I, tiek ir jų enantiomerus.

Ypač tinkami atskiri junginiai yra šie:

6,7-dihidro-5,5-dimetil-6-hidroksi-trans-7-(2-okso-1-pirolidinil)-5H-tieno[3,2-b]piran-2-karbonitrilas ir
trans-6,7-dihidro-5,5-dimetil-6-hidroksi-7-(2-okso-1-

-pirolidinil)-5H-tieno 3,2-b piran-2 karboninės rūgšties amidas.

Šiame aprašyme naudojamas išsireiškimas ($C_1 - C_4$)-alkilas reiškia sočiųjų angliavandenilių, turinčių linijinę arba šakotą grandinę, sudarytą iš 1 - 4 anglies atomų, radikalus, kaip, pavyzdžiui: metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, izobutilas, tretinis butilas.

Junginių, turinčių formulę III, reakcija su formulę IV turinčiais junginiais vykdoma inertiniame, sausame tirpiklyje, kaip, pavyzdžiui, dimetilformamide arba dimetilsulfoksido. Tirpiklio kiekis nėra apsprendžiantis, jeigu naudojamas absoliutus, bevandenis tirpiklis. Tačiau, jei tirpiklyje yra likę vandens pėdsakai, tuomet naudojamo tirpiklio kiekis turi būti kaip galima mažesnis, kad dar būtų įmanoma gerai atlikti reagentų sumaišymą.

Vykdamt reakciją, bendrą formulę III turintis junginys ištirpinamas tirpiklyje ir pridėjus 1 - 3 ekvivalentus, geriau esant nedideliame pertekliui, stiprios, nenukleofilinės bazės, kaip, pavyzdžiui, šarminio metalo hidrido arba šarminio metalo trimetilsilanolato ir sumaišoma su jais. Be to, bazė ištirpinama tame pačiame tirpiklyje arba šarminių metalų hidridų atveju parafino alyvoje. Reakcijos temperatūra yra nuo 0 iki 40 °C, be to, geriausia yra kambario temperatūra. Maišoma nuo 5 minučių iki vienos valandos iki epoksido susidarymo užbaigimo. Po to palaipsniui pridedama 1 - 3 ekvivalentai, geriau nuo 1,2 iki 1,6 ekvivalento junginio, turinčio bendrą formulę IV, gal būt ištirpinto tame pačiame tirpiklyje, ir, mažiausiai, sekantį ekvivalentą, geriau nuo 1,2 iki 1,6 ekvivalento, anksčiau nurodytos

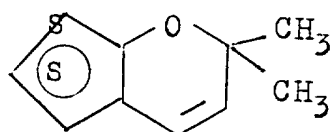
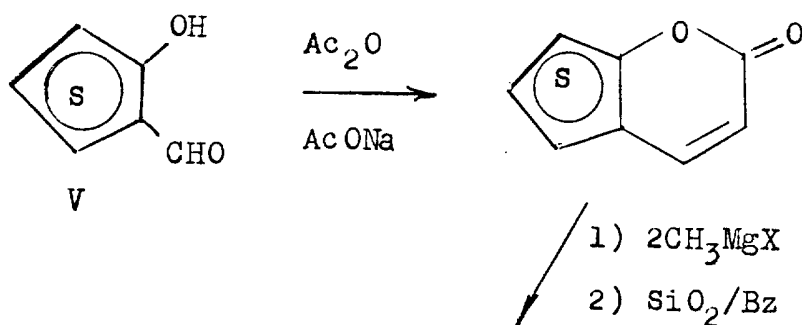
bazės.

Padidintas bazės perteklius nėra kenksmingas faktorius: praktiniu požiūriu stengiamasi, kad bendras bazės kiekis neviršytų 4 ekvivalentų. Reakcijos temperatūra yra nuo 0 ° iki 50 °C ribose, geriau kambario temperatūra. Reakcijos trukmė yra nuo 1 iki 6 valandų, be to reakcija ilgiau vyksta, esant žemesnei temperatūrai.

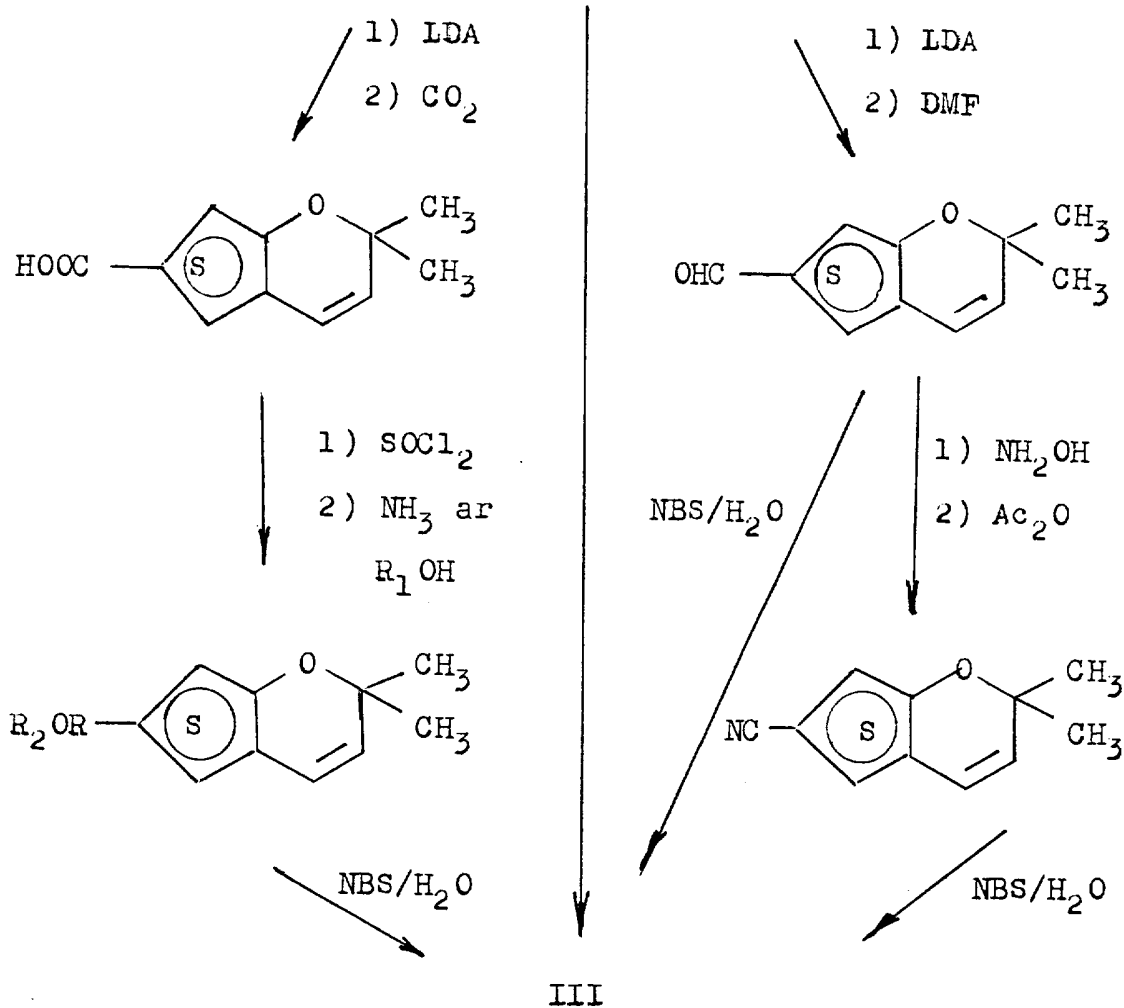
Pasibaigus reakcijai, reakcijos mišinys neutralizuojamas silpna rūgštimi, geriau ledine acto rūgštimi, arba paliekamas silpnai rūgščiu. Toliau apdorojimas vykdomas kiekvienam specialistui įprastais metodais, -kaip, pavyzdžiui, ekstrahavimu, nusodinimu arba perkristalizacija. Nurodytoje reakcijoje, jei nebuvo naudojami švarūs pradiniai enantiomerai, susidaro racematas. Šis produktas gali būti padalintas įprastais specialistui metodais, pavyzdžiui, analogiškai J.M. Evans et al., Chem., 29, 2194 (1986).

Be to, tai atliekama tokiu būdu: su švariu enantiomeru α -metilbenzilizocianatu gaunama uretano diastereomerinė pora. Šis produktas padalinamas kristalizacijos būdu arba naudojant kolonėlių chromatografiją, ir uretano grupė vėl pašalinama, redukuojant su trichlorsilanu, esant trietilaminui.

Bendrą formulę III turintys junginiai gali būti gauti, panaudojus kaip pradinį junginį, junginius, turinčius formulę V, pagal žemiau pateiktą reakcijos schemą ir duotais pavyzdžiuose įprastais specialistui cheminiais metodais.



Jeigu $R=COR_2$ ($R_2=NH_2$, OR_1) $R=H$ $R=CN$, CHO , $CH=NOH$



LDA: ličio diizopropilamidas,

DMP: dimetilformamidas,

NBS: N-bromsukcinimidas.

Junginiai, turintys formulę IV, yra žinomi literatūroje, ir jų galima nusipirkti.

Nauji, formulę I turintys junginiai aktyvuoja lygiųjų raumenų membranų K^+ kanalus in vivo ir in vitro modeliuose.

Šių farmakologinių savybių pagrindu naujieji junginiai panaudojami patys arba mišinyje su kitais aktyviais junginiais kaip vaistai galeninėse vaistinėse formose nuo susirgimų, kuriuos sušvelnina arba išgydo aktyvuojant membranų K^+ -kanalus, kaip, pavyzdžiui, aukštą kraujo spaudimą arba astmą.

Formulę I turintys junginiai skirti naudoti žmonėms ir vartojami įprastais būdais, kaip, pavyzdžiui, oraliniu ar parenteraliniu būdu.

Dažniausia jie naudojami oraliniu būdu, be to paros dozė yra apie nuo 0,1 iki 100 mg/kg kūno svorio, geriau nuo 0,2 iki 20 mg/kg kūno svorio. Priklausomai nuo būdros būsenos ir paciento amžiaus, ligos rūšies ir pasireiškimo pobūdžio gydantysis gydytojas gali išrašyti atitinkamą formulę I turinčios substancijos dozę, kuri yra didesnė arba mažesnė negu nurodytoji anksčiau.

Jei siūlomoji substancija naudojama profilaktikai, tai išrašomos dozės yra tokiose pat ribose, kaip ir dozės, skirtos gydymui. Profilaktikos atveju tinkamesnis yra taip pat oralinis vartojimo būdas.

Formulę I turintys junginiai gali būti naudojami kaip vaistai vieni arba kartu su kitomis farmaciškai veikliomis substancijomis.

jomis, be to, formulę I. turinčių junginių kiekis yra nuo 0,1 iki 99 %. Be to, farmaciniai veiklūs junginiai yra mišiniai, turintys atitinkamas inertines, pagalbines medžiagas ir/arba medžiagas-nešėjas arba skiediklius, pavyzdžiui, farmaciniai, tinkami skiedikliai yra želatina, gumiarabikas, pieno cukrus, krakmolas, magnio stearatas, talkas, augaliniai aliejai, polietilenglikolis, vazelinas ir t.t. Farmaciniai preparatai gali būti paruošti kieto pavidalo, pavyzdžiui, tabletės, dražė, žvakės, kapsulės ir t.t., skysto pavidalo, pavyzdžiui, tirpalai, suspensijos arba emulsijos arba mišiniai su sulėtintu veiklios medžiagos išsiskirimu. Tam tikrais atvejais jie sterilizuojami ir turi pagalbinių medžiagų, kaip pavyzdžiui, konservantų, stabilizatorių arba emulsiklių, druskų osmotinio slėgio pakeitimui ir t.t.

Būtent, farmaciniai preparatai gali turėti siūlomus junginius kombinacijoje su kitomis terapiškai vertingomis medžiagomis. Siūlomi junginiai su šiais farmaciniais preparatais, pavyzdžiui, kartu su anksčiau išvardintomis pagalbėmis medžiagomis arba medžiagomis-nešėjais arba skiedikliais, gali būti paruošti kombinuotų preparatų pavidalu.

Pavyzdžiuose naudojami sutrumpinimai:

- PE - petrolio eteris,
- EE - acto rūgšties etilė esteris,
- THF - tetrahidrofuranas,
- DMF - dimetilformamidas,
- DMSO - dimetilsulfoksidas.

1 pavyzdys

Trans-6,7-dihidro-5,5-dimetil-6-hidroksi-7-(2-okso-1-pirolidil)-

-5H-tieno[3,2-b]piran-2-karbonitrilas

Į 10,2 g (35,4 mmol) trans-6-brom-6,7-dihidro-5,5-dimetil-7-hidroksi-5H-tieno[3,2-b]piran-2-karbonitrilo 50 ml dimetilsulfoksido prilašinama kambario temperatūroje 16,3 g (38,0 mmol) 26,2 %-nio natrio trimetilsilanolato tirpalo dimetilsulfokside. Po 20 minučių maišymo prilašinama 4,3 g (50,3 mmol) 2-pirolidono ir po to prilašinama 21,5 g (50,1 mmol) silanolato tirpalo. Po 2,5 val. prilašinama taip pat 3,7 g (62,0 mmol) ledinės acto rūgšties. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp 150 ml vandens ir 100 ml etilo acetato, fazės atskiriamos, ir iš vandens ekstrahuojama (4x50 ml) etilacetatu.

Organinės fazės sujungiamos ir džiovinamos natrio sulfatu/aktyvuota anglimi, filtruojama, tirpiklis nugarinamas. Lieka 8,3 g oranžiniai rudos, pusiau kristalinės masės, kuri kristalinama iš etilacetato. Nufiltravus ir išekstrahavus tirpalą (2x15 ml) šaltu etilacetatu, lieka 5 g geltonų kristalų, kurie perkristalinami iš etanolio/aktyvuotos anglies.

Išeiga : 4,3 g bespalvių kristalų (41,6 % teorijos).

Lyd.t. : 235 °C, skyla (etanolis).

Pradinis produktas gali būti gautas šiuo būdu.:

5H-tieno[3,2-b]piran-5-onas

95,0 g (0,75 mol) 3-hidroksi-tiofen-karbaldehido, 380 g (3,71 mol) acto rūgšties anhidrido ir 61,0 g (0,74 mol) bevandenio natrio acetato kaitinama 28 valandas iki virimo temperatūros. Reakcijos metu alyvos vonios temperatūra palaikoma ne žemesnė negu 170 °C. Mišinys nugarinamas iki sausumo, likę 240 g užpilami 500 ml eterio ir neutralizuojama 600 ml sotaus kalio hidrokarbonato tirpalo. Mišinys filtruojamas per "Hyflo" ir nufiltruota liekana ekstra-

huojama (5x100 ml) karštu etilacetatu. Visa gauta organinė fazė praplaunama 100 ml vandens.

Organinis tirpalas džiovinamas natrio sulfatu/aktyvuota anglimi, filtruojamas ir nugarinamas iki tirštos konsistencijos, filtruojama ir nufiltruotas nuosėdas ekstrahuojama 2x60 ml šalto etilacetato. Likę 74,0 g šviesiai rudų kristalų perkristalinami iš acetanitrilo/aktyvuotos anglies.

Išeiga: 68,2 g šviesių smėlio spalvos kristalų (60,5 % teorijos).
Lyd. t.: 117 - 119 °C, skyla (acetanitrilas).

5,5-dimetil-5H-tieno[3,2-b]piranas

Į 370 ml (1,11 mol) 5 N magnio metilbromido eteriulyje prilašinamas tirpalas 65,0 g (0,43 mol) 5H-tieno[3,2-b]piran-5-ono 650 ml tetrahidrofurano per 35 minutes taip, kad susidarytų flegma. Maišoma 30 min. Reakcijos mišinys išpilamas į 1 litrą 25%-nio amonio chlorido tirpalo ir 600 g ledo mišinį, fazės išsiskiria, ir vandens fazė ekstrahuojama 3x200 ml eterio. Gautos organinės fazės džiovinamos natrio sulfatu/aktyvuota anglimi, filtruojama, ir tirpiklis nugarinamas. Likę 98 g raudonai rudos alyvos ištirpinami 600 ml benzolo ir kartu su 60 g silikagelio kaitinama dehidratoriuje 70 minučių iki virimo temperatūros.

Silikagelis nufiltruojamas, pilnai išplaunamas metanoliu, filtratas džiovinamas natrio sulfatu, filtruojama ir tirpiklis nugarinamas. Likę 74,5 g rudos alyvos dalinai kristalinami iš diizopropilo eterio, filtruojama, filtratas vėl nugarinamas, ir liekana (63 g) gryninama kolonėlių chromatografijos būdu (PE : EE = 9 : 1, 350 g silikagelio KC 60).

Išeiga: 34,4 g geltonų kristalų (48,3% teorijos).

Lyd. t.: 28 - 32 °C.

Virimo temperatūra: 60 - 65 °C / 16,0 mbar.

5,5-dimetil-5H-tieno[3,2-b]piran-2-karbaldehidas

Į 27,0 g (0,27 mol) diizopropilamino 100 ml tetrahidrofurano prilašinama - 40 °C temperatūroje 96 ml (0,24 mol) 2,5 N butillicio n-heksane. Šis tirpalas -40 °C temperatūroje sumaišomas su 29,1 g (0,18 mol) 5,5-dimetil-5H-tieno[3,2-b]pirano 330 ml tetrahidrofurano, ir mišinys laikomas 2 val 0 °C temperatūroje. Tamsiai rudas tirpalas -50 °C temperatūroje reaguoja su 19,5 g (0,27 mol) dimetilformamido 80 ml tetrahidrofurano. Reakcijos mišinys paliekamas stovėti iki sušils iki kambario temperatūros, išpilamas į 1 litrą ledinio vandens, ir 2 N druskos rūgštimi nustatomas pH = 4. Fazės išsiskiria, vandens fazė ekstrahuojama 3x100 ml eterio, apjungtos organinės fazės plaunamos 100 ml vandens, džiovinamos natrio sulfatu/aktyvuota anglimi, nufiltruojama, ir nugarinamas tirpiklis.

Likę 45 g tamsiai rudos alyvos buvo valomi kolonėlių chromatografijos būdu (PE : EE = 8 : 1, 200 g KC60).

Gauta oranžinė alyva kristalinama iš diizopropilo eterio, filtruojama ir ekstrahuojama 2x35 ml ledinio diizopropilo eterio.

Išeiga : 23,5 g geltonų kristalų (69,1% teorijos).

Lyd. t.: 58 - 60 °C, skykla (diizopropilo eteris).

5,5-dimetil-5H-tieno[3,2-b]piran-2-karbonitrilas

Į 9,0 g (138 mmol) hidroksilamino hidrochlorido tirpalą 70 ml metanolio ir 7,74 g (138 mmol) kalio hidroksido pridedama 18,45 g (95 mmol) 5,5-dimetil-5H-tieno[3,2-b]piran-2-karbaldehido, be to, nustatomas pH = 7. Po 30 min. maišymo kambario temperatūroje nugarinamas tirpiklis 30 °C temperatūroje, ir liekana paskirstoma tarp 100 ml vandens ir 100 ml metileno chlorido. Fazės išsiskiria, vandens fazė ekstrahuojama 3x60 ml metileno chlorido, apjungtos organinės fazės praplaunamos 40 ml vandens, džiovinamos natrio sulfatu, filtruojama ir tirpiklis nugarinamas. Lieka 26,0 g liekana, kuri kaitinama ^{80-je} ml acto rūgšties anhidrido iki virimo. Tirpiklis nugarinamas vakume, ir ant liekanos užpilama 70 ml eterio. Fazės išsiskiria, vandens fazė ekstrahuojama 3x30 ml eterio, sujungtos organinės fazės praplaunamos natrio karbonato tirpalu, išdžiovinamos natrio sulfatu/aktyvuota anglimi, filtruojama, ir nugarinamas tirpiklis.

Išeiga : 13,2 g oranžiniai rudų kristalų (72,5% teorijos).

Lyd. t. : 73 - 75 °C (petrolio eteris).

Trans-6-brom-6,7-dihidro-5,5-dimetil-7-hidroksi-5H-tieno[3,2-b]
-piran-2-karbonitrilas

Į 11,0 g (57,5 mmol) 5,5-dimetil-5H-tieno[3,2-b]piran-2-karbonitrilo tirpalą 100 ml dimetilsulfoksido pripilama 2,1 g vandens (117 mmol) ir 20,5 g (115 mmol) N-bromsukcinimido.

Po 20 min. maišymo reakcijos mišinys paskirstomas tarp 250 ml vandens ir 150 ml etilo acetato, vandens fazė išotinama NaCl. Fazės atsiskiria. Vandens fazė ekstrahuojama 3x50 ml etilo

acetato. Gautos organinės fazės praplaunamos 2x70 ml sotaus kalio hidrokarbonato tirpalo ir 50 ml vandens. Organinis tirpalas džiovinamas natrio sulfatu/aktyvuota anglimi, filtruojama, ir nugarinamas tirpiklis.

Išeiga : 14,2 g bespalvių kristalų (85,7 % teorijos).

Lyd.t. : 155,5 – 156,0 °C, skyla (metanolis).

2 pavyzdys

Trans-6,7-dihidro-5,5-dimetil-6-hidroksi-7-(2-okso-1-pirolidinil)-

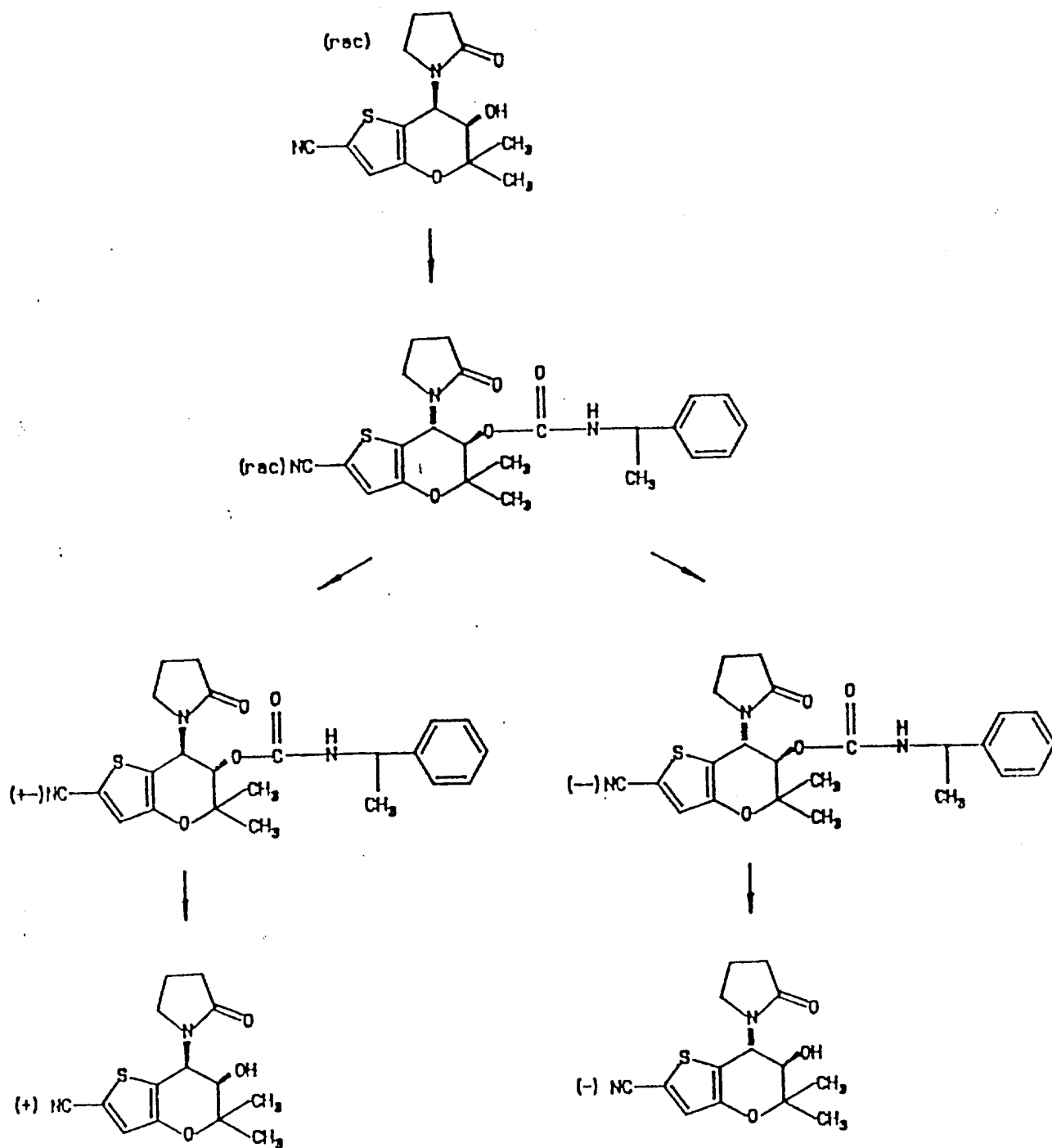
5H-tieno[3,2-b]piran-2 karboninės rūgšties amidas

Į 2,0 g (6,9 mmol) trans-6-brom-6,7-dihidro-5,5-dimetil-7-hidroksi-5H-tieno[3,2-b]piran-2-karbonitrilo 10 ml dimetilsulfoksido patalpinama 0,32 g (7,20 mmol) 55 %-nio natrio hidrido dispersijos parafino alyvoje kambario temperatūroje. Po 70 minučių pridedama 0,85 g (10,0 mmol) 2-pirolidinono ir po to 0,44 g (10,0 mmol) natrio hidrido dispersijos. Po 45 minučių reakcijos mišinys praskiedžiamas 25 ml vandens ir 0,5 ml ledinės acto rūgšties. Iškritę kristalai nufiltruojami, ir ekstrahuojama 2x5 ml ledinio petrolio eterio. Gauti šviesūs smėlio spalvos kristalai perkristalinami iš metanolio/dimetilformamido.

Išeiga : 0,92 g bespalvių kristalų (42 % teorijos).

Lyd.t. : 297 °C, skyla (metanolis/dimetilformamidas).

Racemato padalinimo schema duota žemiau:



1. Raceminio 2-ciano-5,7-dihidro-7-(2-okso-1-pirolidinil)-N-
-/(1-fenil)-etil/-5H-tieno[3,2-b] piran-6-karbamato gavimas

4,5 g (15,4 mmol) rac.-6,7-dihidro-5,5-dimetil-6-hidroksi-
-7-(2-okso-1-pirolidinil)-5H-tieno[3,2-b] piran-2-karbonitrilo
suspenduoja toluole su 2,49 g (16,9 mmol) /S/-/-/- α -metilbenzil-
izocianato ir kaitina iki virimo.

Po 70 val. reakcija pasibaigia, ir dabar jau skaidrus tir-
palas nugarinamas iki sausos substancijos. Likę 6,85 g geltonų
kristalų perkristalinami iš acetono ir aktyvuotos anglies.
Išeiga : 5,31 g bespalvių kristalų (78,5 % teorijos).
Iyd.t. : 203 - 207 °C (acetonas).

2. Diastereomerų padalinimas

Padalinimas vykdomas kolonėlių chromatografijos metodu, be
to gautos mišrios frakcijos vėl atitinkamai dalinamos.

Tirpiklis : CHCl_3 : Et_2O = 5 : 1.

Stacionarinė fazė : 300 g silikagelio KC60.

Pradinis kiekis : 5,3 g diastereomerų mišinio.

Trijų padalinių rezultatas:

1 lentelė:

	Pirmas	Antras	Trečias	Suma
	Padalinimas			
1. Frakcija	0,82 g	0,68 g	0,29 g	1,79 g
Mišri frakcija	3,80 g	2,35 g	1,61 g	1,61 g
2. Frakcija	0,52 g	0,56 g	0,59 g	1,67 g

a) 1. Frakcija:

/+/-2-Ciano-6,7-dihidro-7-(2-okso-1-pirolidinil)-N/(1-fenil-
-etil/-5H-tieno[3,2-b]piran-6-karbamatas.

Takumo taškas : 198 - 200 °C (acetonas).

c_1 /acetonas/ - 0,52 °

b) 2. Frakcija:

/-/-6-Ciano-6,7-dihidro-7-(2-okso-1-pirolidinil)-N/(1-fenil)-etil/-5H-tieno[3,2-b]piran-6-karbamatas.

Takumo taškas: 203 - 205 °C (acetonas)

c_1 (acetonas) - 0,44 °.

3. Apsauginės grupės atskėlimas

Atatinkamai, 1,4 g (3,2 mmol) padalinto diastereomero ištirpina azoto atmosferoje 12 ml toluolo su 0,65 g (6,4 mmol) trietilamino. 40 °C temperatūroje prilašinama 0,87 g (6,4 mmol) trichlorosilano ir 3 val maišoma toje pačioje temperatūroje. Per naktį maišoma kambario temperatūroje.

I reakcijos mišinį pripilama 1,5 ml metanolio ir šis mišinys laikomas 15 min 80 °C temperatūroje, atšaldoma, ir nufiltruojamas iškritęs amonio chloridas.

Pašalinus tirpiklį, gautas produktas gryninamas chromatografijos metodu (70 g silikagelio KC69, eliuatas - etilo acetatas).

Gautas produktas dar kartą perkristalinamas iš etanolio.

a) /+/ trans-6,7-dihidro-5,5-dimetil-6-hidroksi-7-(2-okso-1-pirolidinil)-5H-tieno[3,2-b]piran-2-karbonitrilas.

Išeiga : 0,66 g bespalvių kristalų (71,0 % teorijos)

c_1 (metanolis) + 0,93.

Lyd. t. : 187 °C, skyla (etanolis).

b) /-/- Trans-6,7-dihidro-5,5-dimetil-6-hidroksi-7-(2-okso-1-pirrolidinil)-5H-tieno 3,2-b piran-2-karbonitrilas.

Išgaiga: 0,74 g bespalvių kristalų (79,6 % teorijos).

c_1 (metanolis) - 0,91 °.

Lyd. t. : 189 °C, skyla (etanolis).

4 pavyzdys

1 pavyzdyje gautos substancijos poveikis nemiegančioms, spontaniškai hipertenzinės žiurkės kraujo spaudimui. Tyrimai buvo atlikti, panaudojus spontaniškai hipertenzines žiurkes (firma- "Maddarin", Šveicarija, 245 - 395 g). Bandomieji gyvuliukai turėjo kateterį, įvestą į miego arteriją, kuris buvo sujungtas su keitikliu (firma "Statham") kraujo spaudimui matuoti. Duomenys buvo apdoroti širdies-kraujagyslių sistemos analizatoriuje ir užrašyti savirašiu "Watanabe WR 3101-4".

Junginys, gautas 1 pavyzdyje, buvo ištirpintas 10 %-iniame alkoholio tirpale ir injekuotas į stuburgalinę veną arba duotas oraliniu būdu. Kontrolei buvo įvestas tirpiklis be testinės substancijos. Poveikis kraujo spaudimui buvo registruojamas iki 1 val., injekavus į veną, ir iki 3 valandų po substancijos įvedimo oraliniu būdu. Su kiekviena koncentracija buvo atlikti 4 - 5 bandymai. Iš tokiu būdu gautų reikšmių tiesinės regresinės analizės metodu buvo išskaičiuota ED_{20} reikšmė (dydis, sumažinantis diastolinį spaudimą 20 %).

Rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė

Koncentracija mkg/kg	Sistolinio kraujo spaudimo kitimas, %	Diastolinio kraujo spaudimo kitimas, %
0 (kontrolė)	-1,8% ($\pm$ 2,5)	- 1,5 % ($\pm$ 4,4)
10 (i. v.)	-9,2 % ($\pm$ 3,4)	- 5,6 % ($\pm$ 7,3)
30 (i. v.)	-30,0 % ($\pm$ 4,8)	- 46,0 % ($\pm$ 6,0)
100 (i. v.)	-41,0 % ($\pm$ 6,6)	- 65,5 % ($\pm$ 3,7)
30 (p. o.)	-2,3 % ($\pm$ 2,5)	- 4,5 % ($\pm$ 2,9)
100 (p. o.)	-26,5 % ($\pm$ 5,4)	-23,0 % ($\pm$ 6,7)
300 (p. o.)	-38,0 % ($\pm$ 12,2)	-36,8 % ($\pm$ 13,1)

Iš šių dydžių išskaičiuojama ED₂₀ i.v. - apie 15,5 mkg/kg ir ED₂₀ p.o. - apie 90,4 mkg/kg.

5 pavyzdys

Buvo kartojamas 4 pavyzdys, bet kaip testinė substancija buvo naudojamas chromakalimas (3,4-dihidro-2,2-dimetil-3-hidroksi-trans-4-/2-okso-1-pirolidinil/-2H-benzo[b]piran-6-karbonitrilas tinkamiausia medžiaga iš Europos patento EP-A0076075).

Šių eksperimentų duomenys pateikiami 3 lentelėje.

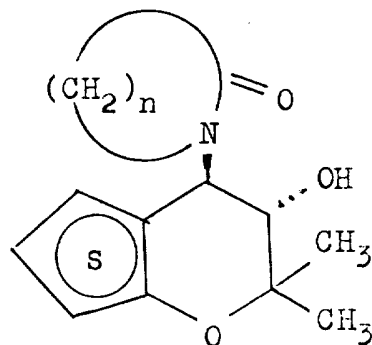
3 lentelė

Koncentracija mkg/kg	Sistolinio kraujo spaudimo kitimas, %	Diastolinio kraujo spaudimo kitimas, %
0 (kontr)	- 1,8 % ($\pm$ 2,5)	- 1,5 % ($\pm$ 4,4)
10 (i.v.)	- 6,6 % ($\pm$ 4,0)	- 6,6 % ($\pm$ 6,3)
30 (i.v.)	- 26,5 % ($\pm$ 5,9)	- 27,5 % ($\pm$ 7,9)
100 (i.v.)	- 36,3 % ($\pm$ 9,0)	- 58,3 % ($\pm$ 7,9)
30 (p.o.)	- 3,3 % ($\pm$ 1,0)	- 4,3 % ($\pm$ 1,5)
100 (p.o.)	- 11,5 % ($\pm$ 6,8)	- 11,3 % ($\pm$ 9,2)
300 (p.o.)	- 22,8 % ($\pm$ 10,8)	- 24,5 % ($\pm$ 11,3)

Iš šių duomenų buvo gauta ED_{20} i.v. - apie 19,4 mkg/kg ir ED_{20} p.o. apie 213,4 mkg/kg.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

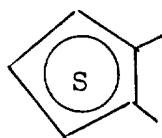
1. Tienopiranų, turinčių formulę



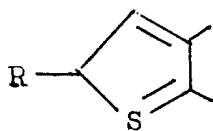
I,

kur

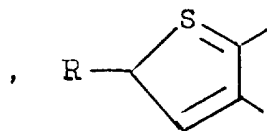
grupė



yra viena iš formulių

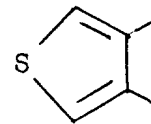


II a)



II b)

arba

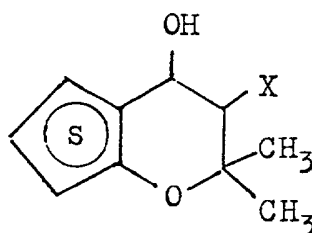


II c)

R yra vandenilis arba $-CN$, $-CHO$, $-CH=NOH$, $-CONH_2$ arba $-COOR_1$ grupė,

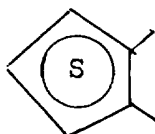
R_1 yra (C_1-C_4) -alkilo radikalas ir

n yra sveikas skaičius 3, 4 arba 5, gavimo būdas, b e s i s - k i r i a n t i s tuo, kad junginys, turintis bendrą formulę

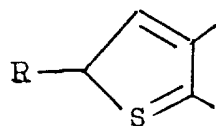


III,

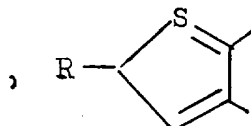
kur grupė



yra viena iš formulių

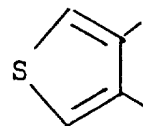


II a)



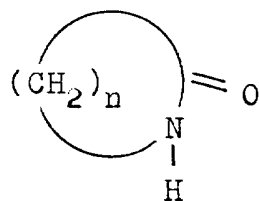
II b)

arba



II c)

ir X yra chloras, bromas arba jodas, reaguoja su junginiu, turinčiu bendrą formulę



kur n yra sveikas skaičius 3, 4 arba 5, inertiniame tirpiklyje esant ne mažiau 2 ekvivalentų stiprios nenukleofilinės bazės, ir gautą tokiu būdu racematą išskirsto į enantiomeras.