

(11) Patent numeris: **3946**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 277/60**
C07D 513/12

(21) Paraiškos numeris: **IP1811**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 01 27**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 08 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 05 27**

(60) SU duomenys: **SU 4742029, 1989 09 08**

(31, 32, 33) Prioritetas: **2202/88, 1988 09 08, AT**

(72) Išradėjas:

Dieter Binder, AT
Franz Rovenszky, 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:

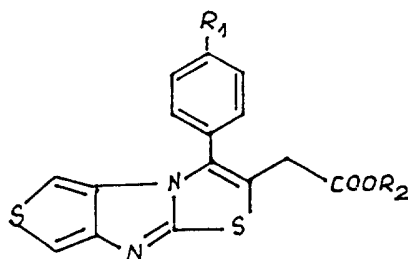
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Tieno (3', 4'-4, 5)imidazo (2, 1-b)thiazolo darinių gavimo būdas

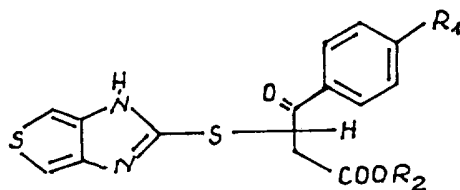
(57) Referatas:

Išradimas skirtas naujų tieno(3',4'-4,5)-imidazo(2,1-b)-thiazolo darinių, kurių formulė I:



(I),

kurioje R_1 yra vandenilis, halogenas arba CF_3 , ir R_2 yra vandenilis arba C_1 - C_4 -alkilas, ir tuo atveju, kai R_2 yra vandenilis, ir jų farmaciškai tinkamų druskų gavimo būdui, kurio esmė ta, kad junginį, kurio formulė II:



(II),

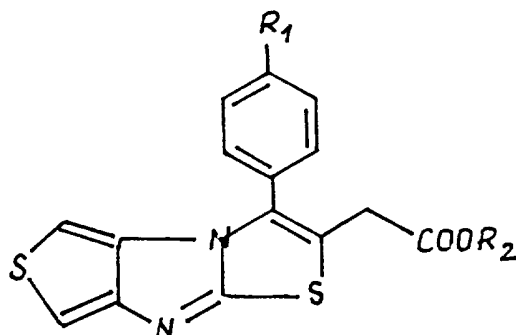
kurioje R_1 turi aukščiau nurodytas reikšmes, o R_2 yra C_1 - C_4 -alkilas, arba šio junginio adityvi druska su rūgštimi, ciklizuoja esant vandenį atimantiems reagentams, po to gautą esterį hidrolizuoja šarmais žinomomis sąlygomis ir, jeigu pageidaujama, gautą rūgštį, panaudojant neorganines arba organines bazines, paverčia farmaciškai tinkama druska. Naujieji junginiai gali būti panaudojami vėžio arba reumatinių artritų gydymui, kuriuos sukelia defektinė imunosistema.

Išradimas skirtas naujų tieno(3',4'-4,5)-imidazo(2,1-b)-tiazolo darinių gavimo būdui ir jų, kaip medikamentų imunosistemos stimuliavimui, panaudojimui.

S.C. Gilman ir kt., Agents and Actions, 17, 1 (1985) aprašo 3-(p-chlorfenil)tiazo(3,2-b)-benzimidazol-2-acto rūgštį, kaip prieš uždegimą ir imunomoduliuojančią medžiagą.

Šiuo metu rasta, kad tieno(3',4'-4,5)-imidazo(2,1-b)tiazolo dariniai pasižymi geresniu, negu šiuo metu šioje srityje yra žinoma, farmakologiniu poveikiu.

To dėl šio išradimo objektas yra naujų junginių, kurių formulė I:



(I),

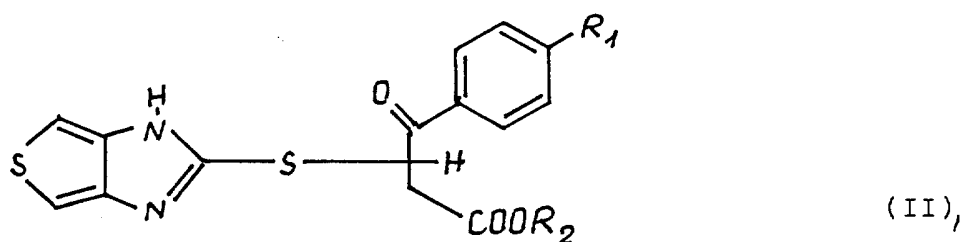
kurioje

R_1 yra vandenilis, halogenas arba trifluormetilas ir

R_2 yra vandenilis arba C_1-C_4 -alkilas, ir tuo atveju, kai R_2 yra vandenilis, jų farmakologiškai tinkamų druskų gavimo būdas.

Pagal šį išradimą, tieno(3',4'-4,5)-imidazo(2,1-b)-tiazolo dariniai ir jų druskos gaunami

a) ciklizuojant junginį, kurio formulė II:



kurioje R_1 turi aukščiau nurodytas reikšmes, o R_2 yra C_1-C_4 -alkilas, arba jo adityvią druską su rūgštimi, esant vandenį atskeliantiems reagentams, po to

b) taip gautą I formulės junginį, kuriame R_2 yra C_1-C_4 -alkilas, muilinant žinomose sąlygose iki I formulės junginio, kuriame R_2 yra vandenilis, ir

c) jeigu pageidaujama, b) stadijoje gauta I formulės rūgštis, kurioje R_2 yra vandenilis, veikiant neorganinėmis arba organinėmis bazėmis, paverčiama farmaciškai tinkama druska.

Aprašyme naudojamas terminas " C_1-C_4 -alkilas" reiškia linijinės arba šakotos grandinės angliavandenilio liekanas su 1-4 C-atomais, kaip pavyzdžiui, metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, izobutilas, tret.-butilas. Terminas "halogenas" reiškia chlorą, bromą arba fluorą.

Tinkamiausia I formulės junginių klasė yra tokia, kurioje R_1 yra chloras, o R_2 yra vandenilis arba metilas.

Ypatingai tinkami individualūs junginiai yra tokie:

3-(4-chlorfenil)-tieno(3',4'-4,5)-imidazo(2,1-b)-tiazol-
-2-acto rūgšties metilo esteris,

3-(4-chlorfenil)-tieno(3',4'-4,5)-imidazo(2,1-b)-tiazol-
-2-acto rūgštis.

Vandenį atimančiais reagentais, ciklizuojant II formulės junginius, gali būti naudojami visi paprastai naudojami vandenį atimantys reagentai. Tinkamiausias reagentais laikoma polifosforo rūgštis arba fosforo oksichloridas, kuriuos galima naudoti taip pat ir kaip tirpiklį. Ypatingai tinkamas yra fosforo oksichloridas. Ciklizacijos temperatūra turi būti apie 60-110 °C. Fosforo oksichlorido atveju geriausia ciklizuoti virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Reakcijos laikas, priklausomai nuo temperatūros ir ciklizacijos agento, yra apytikriai nuo 5 minučių iki 4 valandų, geriausia 5-30 minučių.

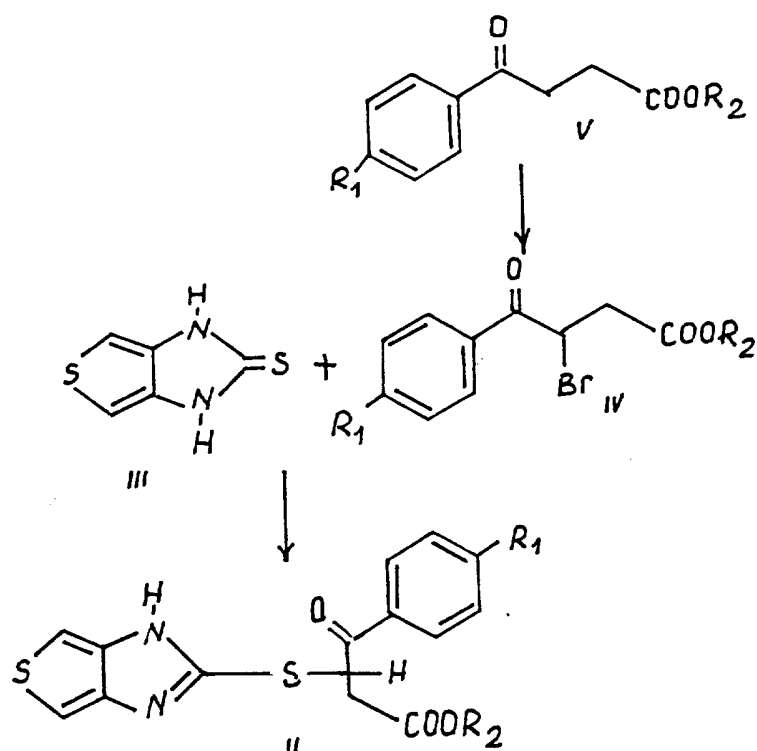
Reakcijos mišinys apdorojamas, panaudojant įprastus valymo metodus, tokius kaip perkristalinimas, ekstrakcija, kolonėlių chromatografija ir kt. Geriausia naudoti ekstrakciją etilacetatu, nudistiliavus fosforo oksichlorido perteklių ir neutralizavus gautą tirpalą.

I formulės esterius žinomose sąlygose virinant su bazėmis, geriausia su ekvivalentiniais kiekiais šarminių metalų hidroksidų, nuo 5 minučių iki 1 valandos, geriausia pridėjus tirpiklio, tokio kaip, pavyzdžiui, metanolio arba etanolio, galima hidrolizuoti su beveik kiekybine išeiga į I formulės junginius, kuriuose R_2 yra vandenilis. Ypatingai gerai vyksta hidrolizė, kai esteris suspenduojamas metanolyje ir sumaišomas su ekvivalentiniu kiekiu natrio hidroksido praskiesto tirpalo ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu apytikriai 5-25 minutes.

Gauti pagal gavimo būdo b) stadiją I formulės junginiai, kuriuose yra laisva karboksilo grupė, įprastu būdu, panaudojant neorganines arba organines bazines, gali būti paverčiami jų farmakologiškai tinkamomis druskomis. Druskas galima pagaminti, pavyzdžiui, nurodant I formulės junginius, kuriuose R_2 yra vandenilis, tirpinant tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip, pavyzdžiui, vanduo arba žemesnysis alifatinis alkoholis ir pridėdant ekvivalentinį kiekį norimos bazės (reikia gerai maišyti), ir pasibaigus druskos susidarymo reakcijai, tirpiklį nugarinant vakuume. Išskirtas druskas galima perkristalinti žinomose sąlygose.

Farmaciškai tinkamos druskos gali būti metalų, ypač šarminių arba žemės šarminių metalų, druskos, tokios kaip natrio, kalio, magnio arba kalcio druskos. Kitos farmaciškai tinkamos druskos yra, pavyzdžiui, taip pat lengvai iškristalinamos amonio druskos. Pastarosios gali būti amoniako arba organinių amonių, pavyzdžiui, mono-, di- arba tri-žemesniojo alkilo, cikloalkil- arba -oksialkilaminų druskos, žemesniųjų alkilendiaminų arba oks-(žemesnysis alkilas)- arba aril-(žemesnysis alkilas)-(žemesnysis alkilas)-amonio bazių druskos, pavyzdžiui, metilamino, dietilamino, trietilamino, dicikloheksilamino, trietanolamino, etilendiamino, tris(oksimetil)amino-metano, benziltrimetilamonio chlorido ir pan.

Junginiai, kurių formulė II, gali būti sintezuojami, išėinant iš literatūroje žinomų junginių, kurių formulė III (F. Ontergnon ir C. Paulmier, Bull. Soc. chim. Fr., Nr. 5-6, 159-168 (1983)) ir C.F.H. Allen, J.B. Hounington ir C.V. Wilson, Can. J. Research, 11, 382 (1984)) įprastais kiekvienam specialistui cheminiais metodais pagal reakcijos schemą:



Naujieji I formulės junginiai ir jų farmaciškai tinkamos druskos in vitro modeliuose puikiai stimuliuoja imunosistemą. Ši imunosistemos stimuliavimą galima matyti, pavyzdžiui, matuojant testuojamų junginių prieš uždegiminį aktyvumą bandymuose su papildomai indukuotomis žiurkėmis, sergančiomis poliartritu.

Šioje test-sistemoje lyginamas šios paraiškos 2 pavyzdžio medžiagos (junginys A) ir 3-(4-chlorfenil)-tiazol(3,2-a)-benzimidazol-2-acto rūgšties (tilomizolas) (3 pavyzdys) prieš uždegiminis poveikis. Iš šio palyginimo matyti, kad šio išradimo junginys aiškiai pralenkia tilomidazolą.

Remiantis šiomis farmakologinėmis savybėmis, naujuosius junginius galima naudoti kaip vaistus, tiek atskirai paimtus, tiek ir mišiniuose su kitomis biologiškai aktyviomis medžiagomis įprastų galeninių kompozicijų formoje, esant susirgimams, kuriuos sukelia defektinė imunosistema, tokiems kaip, pavyzdžiui, vėžys

arba reumatinis artritas.

Junginiai, kurių formulė I, skirti naudoti žmonėms ir gali būti vartojami, pavyzdžiui, oraliniu arba parenteriniu būdu. Geriausia juos naudoti oraliniu būdu; šiuo atveju paros dozė yra apytikriai 0,1-100 mg/kg kūno svorio, geriausia 0,2-20 mg/kg kūno svorio. Tačiau gydantis gydytojas, priklausomai nuo bendro stovio ir paciento amžiaus, ligos prigimties ir vaistinės formos, gali paskirti didesnes arba mažesnes I formulės junginio dozes.

Tais atvejais, kai išradime siūlomos medžiagos naudojamos profilaktikai, dozių parinkimas yra kintamas apytikriai tose pačiose ribose, kaip ir gydymo atveju. Profilaktikos atveju tinkamiausias yra oralinis vaisto vartojimas.

I formulės junginiai gali būti naudojami vieni arba kartu su kitomis farmaciškai veikliomis medžiagomis, kur I formulės junginio kiekis yra 0,1- 99 % ribose. Bendrai paėmus, farmaciškai aktyvūs junginiai yra mišinyje su tinkamomis inertinėmis pagalbinėmis medžiagomis ir/arba nešėjais arba skiedikliais, tokiais kaip pavyzdžiui, farmakologiškai nekenksmingi tirpikliai, želatina, gumiarabikas, pieno cukrus, krakmolai, magnio stearatas, talkas, augaliniai aliejai, polialkilenglikolis, vazelinai ir pan. Farmaciniai preparatai gali būti kietoje formoje, pavyzdžiui, tabletės, dražė, žvakutės, kapsulės ir pan., pusiau kietoje formoje, pavyzdžiui, tepalai, arba skystoje formoje, pavyzdžiui, tirpalų, suspensijų arba emulsijų pavidalu. Jie sterilizuojami žinomose sąlygose ir į juos įeina pagalbinės medžiagos, tokios kaip konservantai, stabilizatoriai arba emulgatoriai, druskos osmoso slėgio pakeitimui ir pan.

Atskirais atvejais į farmacinius preparatus gali įeiti išradime siūlomi junginiai derinyje su kitomis terapiškai vertinomis medžiagomis. Ir kombinuotuose preparatuose išradime siūlomi junginiai gali būti kartu su, pavyzdžiui, aukščiau minėtomis pagalbinėmis medžiagomis ir/arba nešėjais arba skiedikliais.

1 p a v y z d y s

3-(4-chlorfenil)-tieno(3',4'-4,5)-imidazo(2,1-b)-tiazol-2-acto rūgšties metilo esteris

3,00 g (17,3 mmol) 4-(4-chlorfenil)-4-okso-3-/1H-tieno(3,4-b)-imidazol-2-il/tiobutano rūgšties metilo esterio hidrobromido suspenduojama 75 ml fosforo oksitrichlorido ir virinama 10 minučių. Fosforo oksitrichlorido perteklius nugarinamas ir liekana neutralizuojama sočiu natrio hidrokarbonato tirpalu. Po to tris kartus ekstrahuojama etilacetatu (iš viso 500 ml). Sumaišytos organinės fazės džiovinamos natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama. Liekana perkristalinama iš acetono.

Išeiga: 2,00 g (31,8 %). Lyd. temp.: 188-190 °C (acetonas).

¹H-BMR (DMSO), δ, m.d.: 7,68 (singletas, 4H, Ph-H); 7,22, 7,19, 6,54, 6,51 (AB, 2H, Ph-H); 3,81 (singletas, 2H, CH₂COO); 3,67 (singletas, 3H, COOCH₃).

Pradines medžiagas galima gauti tokiu būdu:

3-Brom-4-(4-chlorfenil)-4-oksobutano rūgšties metilo esteris

50,0 g (0,221 mol) 4-(4-chlorfenil)-4-oksobutano rūgšties metilo esterio (C.F.H. Allen, J.B. Normington, C.V. Wilson, Can. J. Research, 11, 382 (1934)) ištirpinama 250 ml ledinės acto rūgšties ir pridedami trys lašai bromo vandenilio tirpalo ledinėje acto rūgštyje. Maišant, lašinamas bromas (35,3 g, 0,221 mol)

taip, kad reakcijos mišinys pastebimai nenusidažytų ruda spalva. Pabaigus lašinimą, maišoma dar 15 minučių. Po to ledinė acto rūgštis nudistiliuojama.

Liekana neutralizuojama sočiu natrio hidrokarbonato tirpalu ir tris kartus ekstrahuojama metileno chloridu (iš viso 600 ml). Sumaišytos organinės fazės džiovinamos natrio sulfatu, nufiltruojama ir nugarinama (67,2 g geltonos alyvos). Alyva trinama su metanoliu ir perkristalinama iš metanolio. Išeiga: 65,2 g (97 %) bespalvių kristalų. Lyd. temp.: 48-49 °C (iš metanolio).

4-(4-chlorfenil)-4-okso-3-(1H-tien(3,4-b)-imidazol-2-il)-tio-butano rūgšties metilo esterio hidrobromidas

4,00 g (25,6 mmol) 1,3-dihidrotien(3,4-b)-imidazol-2-tieno ir 7,11 g (23,3 mmol) 3-brom-4-(4-chlorfenil)-4-oksobutano rūgšties metilo esterio ištirpinama 100 ml absoliutaus metanolio ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 1,5 valandos. Po to į tirpalą pridedama apie 1 g aktyvuotos anglies, nufiltruojama ir nugarinamas tirpiklis. Gauta liekana išlaikoma su dietilo eteriu. Išeiga: 9,10 g smėlio spalvos kristalų (84,6 %). Lyd. temp.: 180-185 °C, skyla (iš acetono).

2 p a v y z d y s

3-(4-chlorfenil)-tien(3',4'-4,5)-imidazo(2,2-b)-tiazol-2-acto rūgštis

2,00 g (5,51 mmol) 3-(4-chlorfenil)-tien(3',4'-4,5)-imidazo(2,1-b)-tiazol-2-acto rūgšties metilo esterio suspenduojama 20 ml metanolio, sumaišoma su 3 ml 2N natrio hidroksido vandeninio tirpalo ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 15 minučių. Reakcijos mišinys koncentruojamas maždaug iki 10 ml tūrio

ir parūgštinamas 2N druskos rūgštimi. Išsiskyres produktas nusirbiamas, perplaunamas tris kartus distiliuotu vandeniu ir perkristalinamas iš metanolio.

Išėiga: 1,50 g (78 %) bespalvių kristalų. Lyd. temp.: 200-210 °C, skyla (iš metanolio).

^1H -BMR (DMSO), δ , m.d.: 8,87 (singletas, platus, 1H, COOH), 7,72 (singletas, 4H, Ph-H), 7,42, 7,39, 6,77, 6,74 (AB, 2H, Ph-H), 3,83 (singletas, 2H, $\text{CH}_2\text{-COO-}$).

3 p a v y z d y s

Imunomoduliuojančio poveikio tyrimas bandyme su papildomai indukuotomis, poliartritu sergančiomis žiurkėmis

3-(4-chlorfenil)-tien(3',4'-4,5)-imidazo(2,1-b)-tiazol-2-acto rūgšties (junginys A, šios paraiškos 2 pavyzdžio junginys) farmakologinis poveikis matuojamas, lyginant su 3-(4-chlorfenil)-tiazol(3,2-a)-benzimidazil-2-acto rūgštimi (tilomizolas, junginys B) bandyme su papildomai indukuotomis, poliartritu sergančiomis žiurkėmis.

Šiame teste žiurkių Lewis patelėms, kurios pasižymi įgimtu imuniniu defektu, leidžiami į pilvo ruimą tiriamieji junginiai 16 dienų laikotarpyje kasdien 10 mg/kg kūno svorio dozėmis. Imama po 6 gyvuliukus kiekvienai medžiagai. Kontrolei naudojami gyvuliukai, kurie gauna 0,5 % karboksimetilceliuliozę vietoj biologiškai aktyvios medžiagos. Nulinę dieną (t.y. dieną prieš pradedant leisti tiriamąsias medžiagas) į kiekvieno bandomojo gyvuliuko dešinę letenėlę po padu suleidžiama 0,75 mg *Mycobacterium butyricum* 0,1 ml Freundschén priedo. 11-tą - 14-tą dieną kairiojoje letenėlėje, į kurią nieko nebuvo leista, pasireiškia antrinė reakcija, kuri išreiškiama letenėlės ištiniu. Kadangi ši ištšinimą sukelia imuninė reakcija, tai medžiagos, ku-

rios slopina šią genetiškai sąlygotą ir patologinę imuninę reakciją, laikomos imunomodulatoriais. Ištinimo dydis matuojamas kasdien pletizmometriniu (pagal išstumto skysčio tūrį) būdu ir išreiškiamas ml. Šių bandymų rezultatai duoti 1 lentelėje ir 1 pav.

1 lentelė

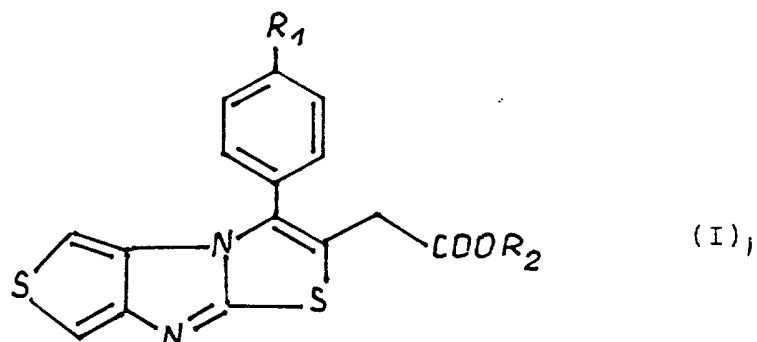
Diena	Letenėlės tūris (ml)		
	Kontrolė (0,5% KMC*)	Tilomizolas (10 mg/kg, i.p.)	Junginys A (10 mg/kg, i.p.)
0	0,39 ± 0,02	0,39 ± 0,02	0,39 ± 0,02
11	0,41 ± 0,02	0,45 ± 0,02	0,38 ± 0,02
12	0,41 ± 0,03	0,46 ± 0,02	0,39 ± 0,02
13	0,41 ± 0,02	0,45 ± 0,02	0,39 ± 0,01
14	0,47 ± 0,07	0,45 ± 0,01	0,44 ± 0,02
16	0,50 ± 0,05	0,53 ± 0,05	0,46 ± 0,03

* KMC = karboksimetilceliuliozė

Kaip matyti iš 1 lentelės ir 1 paveikslo, tik junginys A visais tirtais laiko momentais slopina mažėjančią iki imuninės reakcijos antrinę reakciją.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Tieno(3',4'-4,5)-imidazo(2,1-b)-tiazolo darinių, kurių formulė I:



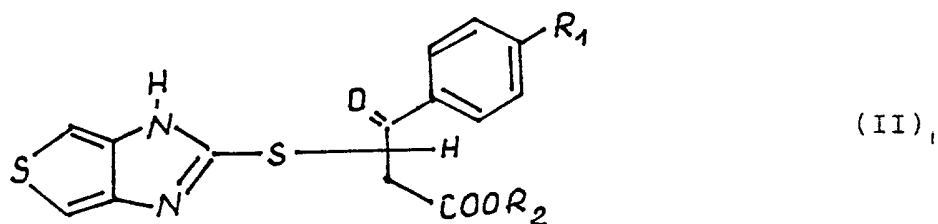
kurioje

R_1 yra vandenilis, halogenas arba CF_3 , ir

R_2 yra vandenilis arba C_1-C_4 -alkilas, o tuo atveju, kai R_2 yra vandenilis, ir jų farmaciškai tinkamų druskų

gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

a) junginį, kurio formulė II:



kurioje

R_1 turi aukščiau nurodytas reikšmes, o R_2 yra C_1-C_4 -alkilas, arba jo adityvi druska su rūgštimi, ciklizuoja, esant vandenį atimantiems reagentams, po to

b) taip gautą I formulės junginį, kuriame R_2 yra C_1-C_4 -alkilas, žinomomis sąlygomis hidrolizuoja šarmais iki I formulės junginio, kuriame R_2 yra vandenilis, ir

c) jeigu pageidaujama, b) stadijoje gautą laisvą rūgštį, kurios formulė I, panaudojant neorganines arba organines bazines, paverčia farmaciškai tinkama druska.

2. Būdas pagal 1 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ciklizaciją vykdo vandenį atimančiais reagentais, naudojant polifosforo rūgštį arba fosforo oksichloridą, 60-110 °C temperatūrų intervale nuo 5 minučių iki 4 valandų, kur vandenį atimantis reagentas tuo pačiu metu yra ir tirpiklis.

3. Būdas pagal bet kurį iš 1 arba 2 p.p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ciklizaciją vykdo panaudojant fosforo oksichloridą, virinant su grįžtamu šaldytuvu 5-30 minučių.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 p.p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šarminę hidrolizę vykdo, virinant nuo 5 minučių iki 1 valandos su ekvivalentiniais kiekiais praskiestų šarminių metalų hidroksidų tirpalų, pridėjus tirpiklio.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1-4 p.p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šarminę hidrolizę atlieka metanolio tirpale, panaudojant praskiestą natrio hidroksido tirpalą, virinant su grįžtamu šaldytuvu 5-25 minutes.