

(19)



(10) **LT 3947 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3947**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 513/02**

(21) Paraiškos numeris: **IP1813**

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

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

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

(60) SU duomenys: **SU 4613473, 1989 02 17**

(31, 32, 33) Prioritetas: **390/88, 1988 02 18, AT**

(72) Išradėjas:

Dieter Binder, AT
Franz Rovenszky, AT

(73) Patento savininkas:

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

(74) Patentinis patikėtinis:

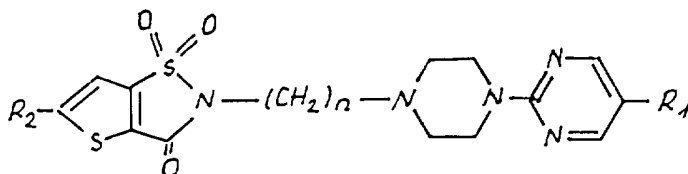
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

5-Halagentienoizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioksidų, turinčių bazinius pakaitus, gavimo būdas

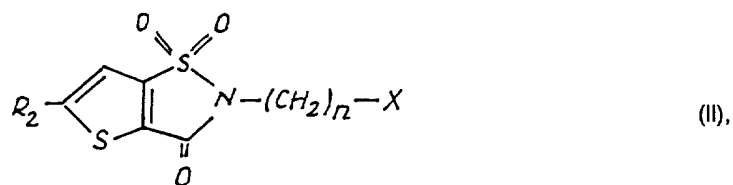
(57) Referatas:

Išradimas skirtas naujų 5-halagentienoizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioksidų, turinčių bazinius pakaitus, kurių formulė:

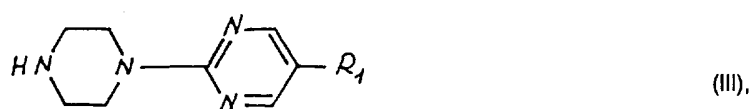


(I),

kurioje R_1 yra vandenilis, (C_1-C_4) -alkilas arba halogenas,
 R_2 yra halogenas ir n yra sveikasis skaičius 2-6,
 ir jų farmaciškai tinkamų adityvių druskų su rūgštimis gavimo būdui. Šie junginiai gaunami veikiant junginius, kurių formulė II:



kurioje R_2 ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, o X yra halogenas, junginiais, kurių formulė III:

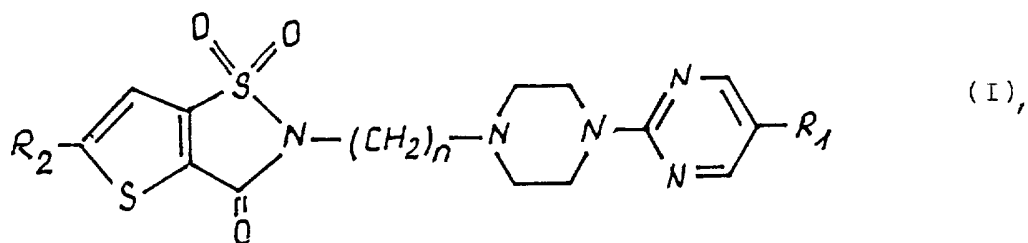


kurioje R_1 yra vandenilis, (C_1-C_4) -alkilas arba halogenas, ir ,jeigu reikia, gauti produktai paverčiami adityviomis druskomis su rūgštimis. Junginiai, kurių formulė I, gali būti panaudojami kaip vaistai, gydant baimės būsenas.

Šis išradimas skirtas naujų 5-halogentienoizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioksidų, turinčių bazinius pakaitus, gavimo būdai.

Iš Europos patente Nr. 220051 yra žinomi 4-(1-piperazinil)-butiltieno- arba -benzoizotiazol-3(2H)-onai, pasižymintys anksiolitiniu poveikiu; šie tieno-junginiai tiofeno žiede neturi pakaitų. Dabar rasti nauji, 5-je tiofeno žiedo padėtyje turintys halogeno pakaitą, tienoizotiazol-3(2H)-onai, kurių aktyvumas daug kartų viršija Eurpos patente Nr. 220051 aprašytų nepakeistų tiofeno junginių aktyvumą.

Šio išradimo objektas yra naujų junginių, kurių formulė I:



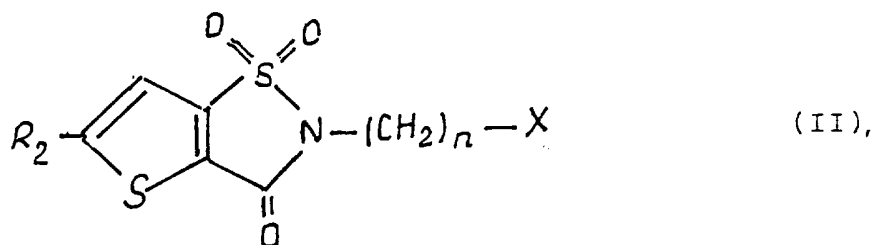
kurioje

R_1 yra vandenilis, (C_1-C_4) -alkilas arba halogenas,

R_2 yra halogenas, o

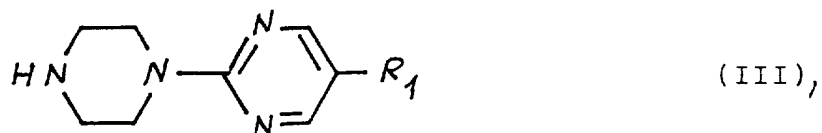
n yra sveikas skaičius nuo 2 iki 6

arba jų farmaciškai tinkamų adityvių druskų su rūgštimis gavimo būdas, kur I formulės junginiai arba jų druskos gaunamos, veikiant junginius, kurių formulė II:



kurioje R_2 ir n turi aukščiau minėtas reikšmes, o X yra halogenas,

junginiu, kurio formulė III:



kurioje R_1 yra vandenilis, (C_1-C_4) -alkilas arba halogenas, ir taip gauta I formulės bazė, esant reikalui, paverčiama į farmaciškai tinkamą adityvią druską su rūgštimis.

Terminas " (C_1-C_4) -alkilas" apima visas sotaus linijinės arba šakotos grandinės angliavandenilio, turinčio 1-4 anglies atomus, liekanas, kaip, pavyzdžiui, metilą, etilą, propilą, izopropilą, tret.-butilą. Terminas "halogenas" reiškia chlorą, bromą ir jodą.

Iš I formulės junginių tinkamesni yra tie, kuriuose R_1 yra vandenilis, R_2 yra chloras ir n yra sveikas skaičius 4.

Ypatingai tinkamas junginys yra 5-chlor-2-{4-/4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil/butil}tieno-(2,3-d)izotiazol-3(2H)-on-1,1-dioksidas.

II formulės junginio reakcija su III formulės junginiu vyksta inertiniame reakcijos sąlygomis tirpiklyje. Pavyzdžiui, II formulės junginys tirpinamas organiniame tirpiklyje, tokiame kaip, pavyzdžiui, dimetilformamidas, chlorbenzolas, dietilkarbonatas arba acetonas, į tirpalą lašinamas III formulės junginio tirpalas panašiam tirpiklyje, ir reakcija vykdoma maišant. Reakcijos laikas yra nuo 30 minučių iki 15 valandų 20-150 °C temperatūrų intervale, geriausia 50-70 °C temperatūrų intervale; esant aukštesnėms temperatūroms, reakcijos laikas sutrumpėja, ir atvirkščiai.

I formulės junginių išskyrimas iš reakcijos mišinio atliekamas įprastais nugarinimo, nusodinimo, druskų sudarymo būdais, ekstrakcija, perkristalinimu arba panaudojant kolonėlių chromatografiją. Tinkamiausiu iš jų pasirodė gauto mišinio ekstrakcija iš vandens fazės metileno chloridu. Kadangi I formulės laisvos bazės daugeliu atvejų yra sunkiai valomos medžiagos, rekomenduojama jas valyti, sudarius gerai besikristalinančias adityvias druskas su rūgštimis.

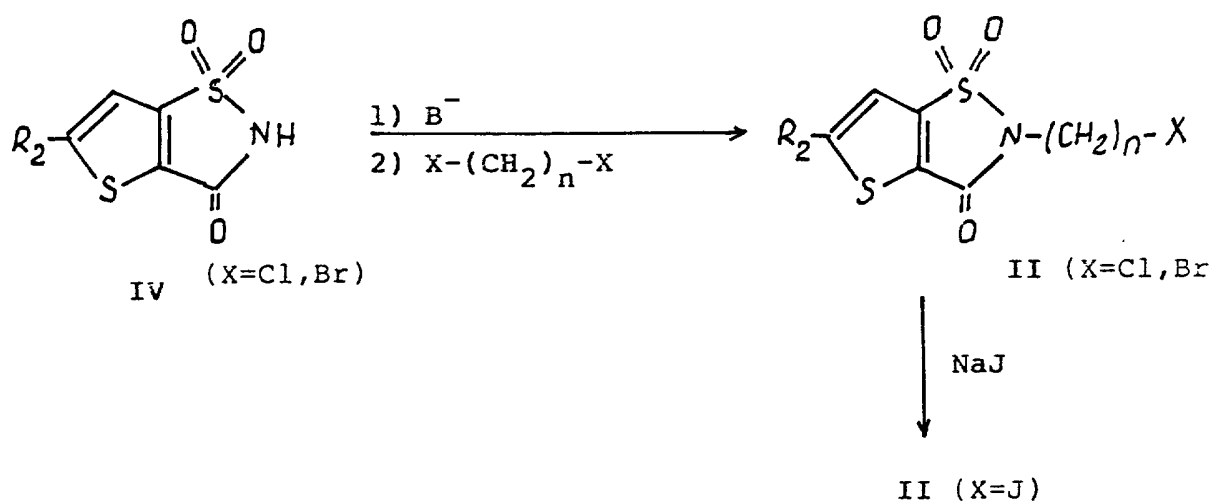
Tam tikslui laisvos bazės tirpinamos tinkamame tirpiklyje, pavyzdžiui, žemesniajame alkoholyje, eteriye arba acetone ir pridėjama mažiausiai ekvivalentinis kiekis protoninės rūgšties, pavyzdžiui, HCl, HBr, H₂SO₄, vyno rūgšties arba citrinos rūgšties. Esant reikalui, nugarinama ir perkristalinama iš metanolio, etanolio, izopropanolio, n-propanolio arba acetono, konkrečiu atveju, pridėjus eterio.

Šios adityvios druskos su rūgštimis žinomu būdu, pavyzdžiui, panaudojant šarmus arba jonitus, gali būti paverčiamos laisvomis bazėmis, iš kurių, pridėjus organinių arba neorganinių, farmaciškai tinkamų rūgščių, galima gauti kitas druskas.

Farmaciškai tinkamos druskos yra, pavyzdžiui, druskos su neorganinėmis rūgštimis, tokiomis kaip druskos rūgštis, bromo vandenilio rūgštis, sieros rūgštis, fosforo rūgštis arba azoto rūgštis, vyno rūgštis, maleino rūgštis, fumaro rūgštis, gintaro rūgštis, obuolių rūgštis, metansulfonrūgštis, aminosulfonrūgštis, acto rūgštis, benzoinė rūgštis ir t.t.

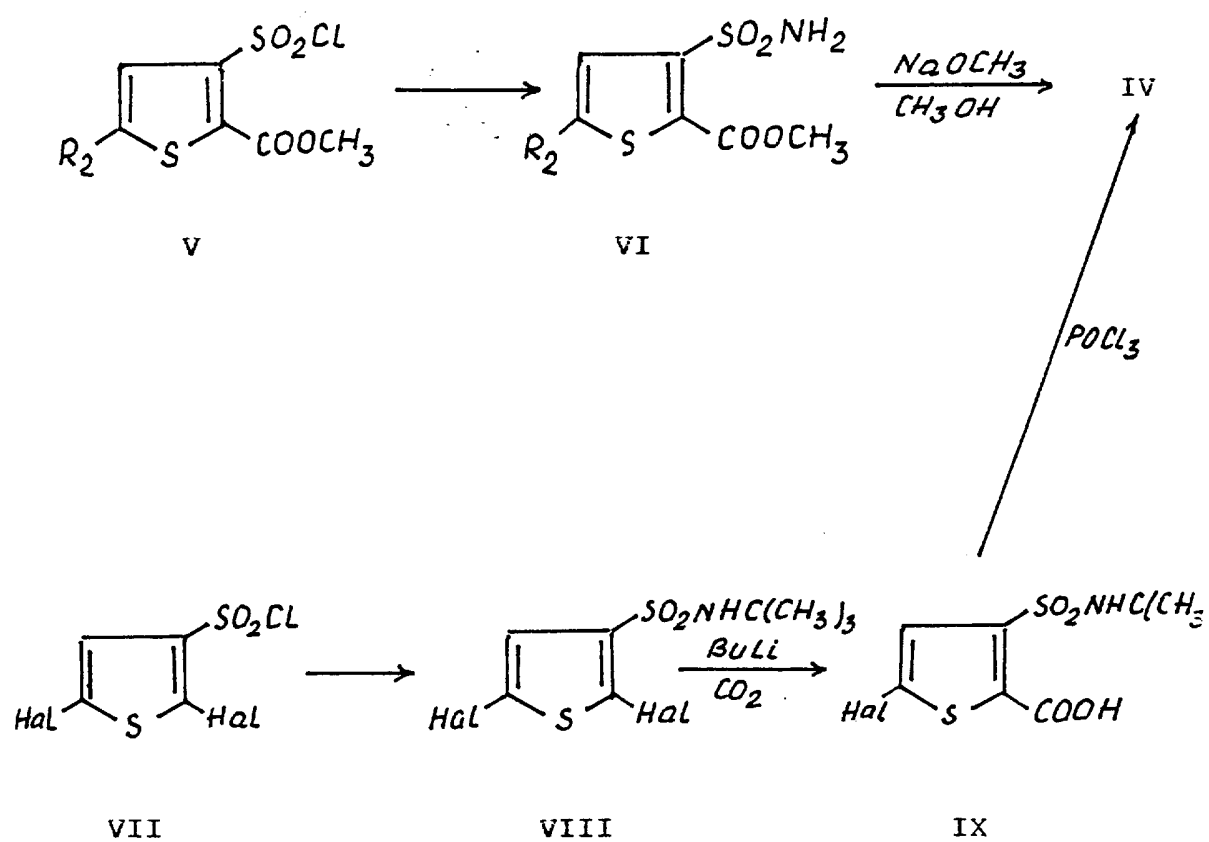
II formulės junginius galima gauti specialistui žinomais cheminiais metodais, išeinant iš junginių, kurių formulė IV, pagal 1-ą reakcijos schemą:

1 reakcijos schema



IV formulės junginiai daugumoje atvejų yra žinomi iš literatūros (paraiška VFR patentui Nr. 25 34 689, paraiška VFR patentui Nr. 28 39 266 ir paraiška VFR patentui Nr. 27 49 640). Dar nežinomus junginius galima gauti iš literatūroje aprašytų junginių, kurių formulės V ir VI (paraiška VFR patentui Nr. 25 37 070, paraiška VFR patentui Nr. 28 35 760, paraiška VFR patentui Nr. 28 38 851 ir Europos patentas Nr. 103 142) pagal 2-ą reakcijos schemą:

2 reakcijų schema:



Hal = Cl arba Br

III formulės junginiai yra žinomi iš literatūros (K.L.Howard, H.W. Stewart, E.A. Conroy ir I.I. Denton, J. Org. Chem., 18, 1484 (1953)).

Naujieji I formulės junginiai ir jų farmaciškai tinkamos druskos bandymuose su gyvuliukais rodo puikias anksiolitines savybes.

Remiantis šiomis farmakologinėmis savybėmis naujieji junginiai arba mišiniuose su kitomis aktyviomis medžiagomis gali būti naudojami galeninių preparatų formoje įvairių baimės būsenų gydymui, nesukeliant hipnotiškai raminančio pašalinio poveikio.

I formulės junginiai skirti žmonėms ir gali būti vartojami įprastais būdais, pavyzdžiui, oraliniu arba parenteriniu būdu. Geriausia juos vartoti oraliniu būdu, kur paros dozė sudaro apie 0,01-10 mg/kg kūno svorio, geriausia 0,05-0,5 mg/kg kūno svorio. Intraveninio vartojimo atveju paros dozė sudaro 10 μ g/kg kūno svorio. Tačiau gydantysis gydytojas, priklausomai nuo stovio ir paciento amžiaus, ligos ir vaistinės formos, gali paskirti taip pat ir didesnes arba mažesnes I formulės junginio dozes.

I formulės junginiai gali būti skiriami vieni arba deriniuose su kitomis farmaciškai aktyviomis medžiagomis, kur I formulės junginio kiekis sudaro apytikriai nuo 0,1 iki 99 %. Bendru atveju farmaciškai aktyvūs junginiai vartojami mišiniuose su tinkamomis inertinėmis medžiagomis ir/arba medžiagomis-nešėjomis arba tirpikliais, tokiais kaip farmaciškai nekenksmingi tirpikliai, želatina, gumiarabikas, pieno cukrus, krakmolai, magnio stearatas, talkas, augaliniai aliejai, polialkilenglikolis, vazelinai ir pan.

Farmaciniai preparatai gali būti kietos formos, pavyzdžiui, tabletės, dražė, žvakutės, kapsulės ir pan., pusiau kietos for-

mos, pavyzdžiui, tepalai, arba skystos formos, pavyzdžiui, tirpalai, suspensijos arba emulsijos. Esant reikalui, jie sterilizuojami ir juose yra pagalbinių medžiagų, tokių kaip konservantai, stabilizatoriai arba emulgikliai, druskų osmoso slėgiui pakeisti ir pan.

Tam tikrais atvejais farmaciniuose preparatuose gali būti išradime siūlomi junginiai kartu su kitomis terapiškai vertingomis medžiagomis. Išradime siūlomi junginiai su pastarosiomis medžiagomis ir, pavyzdžiui, kartu su aukščiau minėtomis pagalbėmis medžiagomis ir/arba medžiagomis-nešėjomis arba tirpikliais gali sudaryti kombinuotus preparatus.

Toliau duodamuose pavyzdžiuose naudojami tokie sutrumpinimai: Ti - tienoizotiazolas, Pyr - pirimidinas, Pip - piperazinas.

1 p a v y z d y s

5-Chlor-2-{4-/4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil/butil}tieno(2,3-d)-izotiazol-3(2H)-on-1,1-dioksidas

5,5 g (13,6 mmol) 2-(4-jodbutil)-5-chlortieno-(2,3-d)izotiazol-3(2H)-on-1,1-dioksido sumaišoma su 25 ml absoliutaus dimetilformamido ir tirpalas pašildomas iki 40 °C. Ištirpinama 2,23 g (13,6 mmol) 1-(2-pirimidinil)piperazino absoliučiamе dimetilformamide ir 60 °C temperatūroje per vieną minutę sulašinama į aukščiau minėtą tirpalą. Po 45 minučių 60 °C temperatūroje nugarinamas tirpiklis ir alyvos pavidalo oranžinė liekana užpilama 25 ml metileno chlorido. Tirpalas metileno chloride plaunamas du kartus po 20 ml vandens, po to 8 kartus - 2 N druskos rūgštimi (iš viso 130 ml). Rūgšti vandeninė fazė neutralizuojama kietu natrio bikarbonatu (pH = 7,5), po to ekstrahuojama keturis

LT 3947 B

kartus po 25 ml metileno chlorido. Sumaišytos organinės fazės džiovinamos natrio sulfatu, filtruojama ir nugarinamas tirpiklis. Gautas nevalytas produktas (4,0 g; 57 % nuo teorinio kiekio) tirpinamas 45 ml verdančio izopropanolio, karštas tirpalas filtruojamas ir atskiriama šiek tiek (70 mg) netirpaus pašalinio produkto. Nuovarovos iškristalinamos žemos temperatūros šaldytuve daug kartų trinant, geltonas produktas nusiurbiamas ir tris kartus dekantuojamas ledo temperatūros izopropanoliu. Gautas nevalytas produktas (3,3 g, 7,67 mmol) tirpinamas 35 ml verdančio acetono, filtruojama ir, atšaldžius ir maišant, sumaišomas su 0,93 g (7,67 mmol) 29,2 %-niu druskos rūgšties tirpalu metanolyje. Hidrochloridas iškristalinamas žemos temperatūros šaldytuve daug kartų trinant, nusiurbiant ir tris kartus dekantuojamas su nedideliu kiekiu ledo temperatūros acetono. 2,93 g išdžiovinto 40 °C temperatūroje, esant 20 mbarų slėgiui, hidrochlorido suspenduojama 45 ml vandens, tirpalas neutralizuojamas sočiu natrio bikarbonato tirpalu iki pH 7,5 ir ekstrahuojamas 4 kartus po 30 ml metileno chlorido. Sumaišytos organinės fazės džiovinamos natrio sulfatu, sumaišomos su aktyvuota anglimi, nufiltruojama ir nugarinama (2,75 g). Galutinis valymas atliekamas, chromatografuojant per kolonėlę (KG 60; 50:1; tirpiklis - dietilo eteris). Produktas vėl perkristalinamas iš 25 ml izopropanolio.

Išėiga: 2,25 g gelsvų kristalų (38 % nuo teorinio kiekio).

Lyđymosi temperatūra: 134-135,5 °C (izopropanolis).

Elementinė analizė:

	$C_{17}H_{20}N_5ClO_3S_2$			Molekulinis svoris = 441,96
	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	
išskaičiuota:	46,20	4,56	15,85	
rasta:	46,04	4,62	15,70	

^1H -BMR: CDCl_3 , δ , m.d.: 8,29 (d, $J=4,9$ Hz; 2H, Pyr- H_4 ir H_6), 7,28 (s; 1H, Ti- H_6), 6,47 (t, $J=4,9$ Hz; 1H, Pyr- H_5), 3,90-3,70 (m; 6H; Pip- H_3 ir H_5 , Ti- CH_2 -), 2,56-2,36 (m; 6H, Pip- H_2 ir H_6 , - CH_2 -Pip), 2,00-1,50 (m; 4H, Ti-C- CH_2 - ir - CH_2 -C-Pip).

Pradinį produktą galima gauti taip:

2-/(4-brombutil)-5-chlortienoc(2,3-d)izotiazol-3(2H)-on-1,1-diok-
sidas

15 g (67,1 mmol) 5-chlortienoc(2,3-d)izotiazol-3(2H)-on-1,1-dioksido tirpinama 100 ml absoliutaus dimetilformamido. Po to 2,82 g (70,5 mmol) 60 %-nės natrio hidrido suspensijos perplauinama keturis kartus absoliučiu benzolu ir, šaldant ledu ir intensyviai maišant magnetiniu maišikliu, lėtai pridedama į dimetilformamido tirpalą taip, kad temperatūra nepakiltų virš 15 °C. Pamašius 15 minučių kambario temperatūroje, pašildoma iki 60 °C ir per 30 minučių pridedama 43,5 g (202 mmol) 1,4-dibrombutano. Palaikoma tris valandas 60 °C temperatūroje ir mišinys nugarinamas, esant 70 °C temperatūrai ir 1,5 mbaro slėgiui. Likusi geltona alyva suspenduojama 40-je ml sotaus natrio bikarbonato tirpalo ir ekstrahuojama tris kartus po 50 ml metileno chlorido. Sumaišytos organinės fazės perplaunamos du kartus po 50 ml sotaus natrio bikarbonato tirpalo ir du kartus vandeniu (iš viso 110 ml). Organinė fazė džiovinama natrio sulfatu, sumaišoma su aktyvuota anglimi, filtruojama ir nugarinama. Gautas produktas tirpinamas 100 ml verdančio dietilo eterio ir nusiurbama 500 mg bespalvio pašalinio produkto. Išgarinus tirpiklį, lieka 19,74 g kieto nevalyto produkto, kurį galima naudoti tolesnėje reakcijos stadijoje, papildomai nevalius. 0,7 g produkto valoma chromatografuojant per kolonėlę (KG 60; 40:1, tirpiklis - metileno chloridas, išeiga 0,62 g).

LT 3947 B

Išeiga: 17,48 g bespalvių kristalų (73 % nuo teorinio kiekio).

Lydymosi temperatūra: 75-76 °C (dietilo eteris).

2-(4-jodbutil)-5-chlortieno(2,3-d)izotiazol-3(2H)-on-1,1-dioksidas

2,3 g (15,3 mmol) natrio jodido ištirpinama 70 ml absoliutaus acetono ir pridedama iš karto 5,5 g (15,3 mmol) 2-(4-brombutil)-5-chlortieno(2,3-d)izotiazol-3(2H)-on-1,1-dioksido. Intensyviai maišant magnetiniu maišikliu, virinama su grįžtamu šaldytuvu 90 minučių; susidaro bespalvės purios nuosėdos. Reakcijos mišinys nugarinamas, pridedama 40 ml metileno chlorido ir plaunamas du kartus po 60 ml natrio bisulfito sotaus tirpalo. Metileno chlorido fazė suplakama su 25 ml vandens. Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas ir nugarinamas. Gautą produktą galima vartoti tolimesnėje stadijoje. 1 g šio nevalyto produkto valomas chromatografuojant per kolonėlę (KG-60; 30:1; tirpiklis - metileno chloridas/petrolinio eteris, 2:1; išeiga - 0,94 g).

Išeiga: 5,57 g gelsvų kristalų (90 % nuo teorinio kiekio).

Lydymosi temperatūra: 86-87 °C (metileno chloridas).

2 p a v y z d y s (palyginamasis)

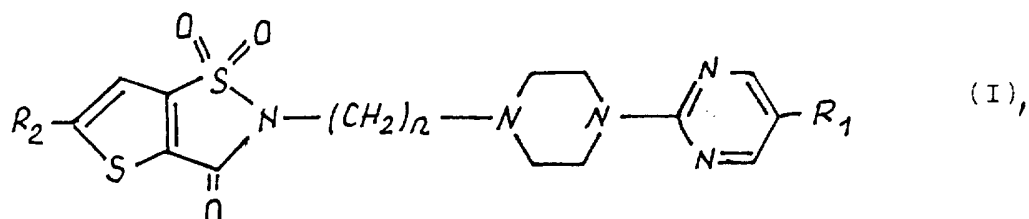
Pagal metodiką, analogišką aprašytai 1-me pavyzdyje, gaunamas šis palyginamasis junginys:

2-(4-/4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil/butil)tieno(2,3-d)-izotiazol-3(2H)-on-1,1-dioksidas.

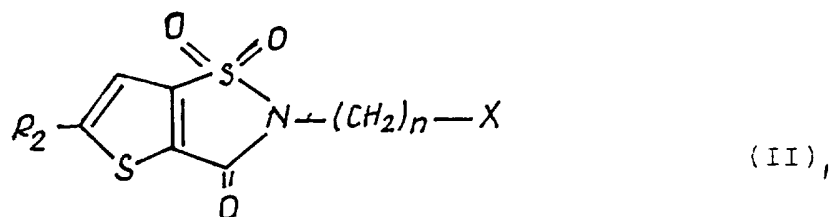
Lydymosi temperatūra: 117-118 °C (izopropanolis).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

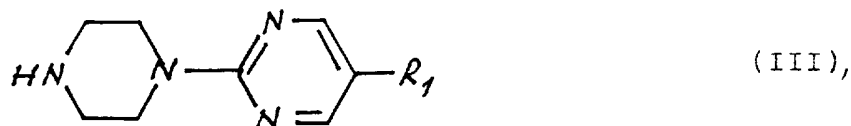
1. 5-Halogenitienoizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioksidų, turinčių bazinius pakaitus, kurių formulė I:



kurioje R_1 yra vandenilis, (C_1-C_4) -alkilas arba halogenas, R_2 yra halogenas ir n yra sveikas skaičius 2-6, ir jų farmaciškai tinkamų adityvių druskų su rūgštimis gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį, kurio formulė II:



kurioje R_2 ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, o X yra halogenas, veikia junginiu, kurio formulė III:



kurioje R_1 yra vandenilis, (C_1-C_4) -alkilas arba halogenas, ir gauta I formulės bazė, jeigu reikia, paverčia farmaciškai tinkama adityvia druska su rūgštimi.

2. Būdas pagal 1 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reakciją atlieka organiniame tirpiklyje 20-150 °C temperatūrų intervale 30 minučių - 15 valandų laikotarpyje.

3. Būdas pagal 1 ir 2 p., b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad reakciją vykdo dimetilformamide 50-70 °C temperatū-
rų intervale 30-60 minučių laikotarpyje.