



(19) **KG** (11) **117** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)<sup>5</sup> **C07D 513/04;**  
**A61K 31/505**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

---

(10) 1729293

(21) 4613473/SU

(22) 17.02.1989

(31) A 390/88

(32) 18.02.1988

(33) AT

(46) 01.07.1996, Бюл. №1, 1997

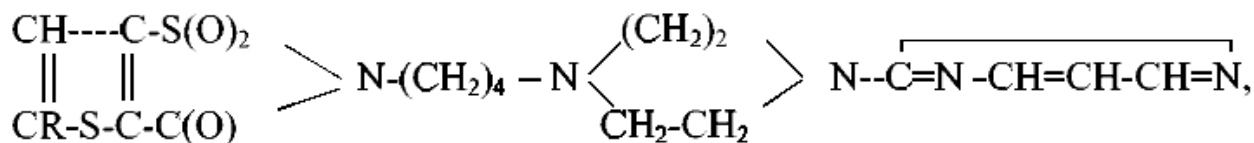
(71)(73) Хемиш Фармацойтише Форшунгсгезельшафт мбХ, АТ

(72) Дитер Биндер, Франц Ровенецки, АТ

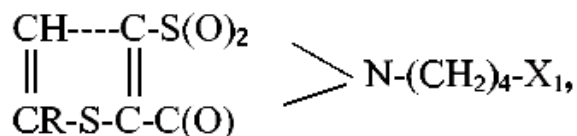
(56) Европейский патент №0220051, кл. C07D 417/14, 1987

(54) Способ получения производных 5-галоидтиеноизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксидов

(57) Изобретение касается гетероциклических веществ и, в частности, получения производных 5-галоидтиеноизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксидов или их фармацевтически переносимых кислых аддитивных солей формулы

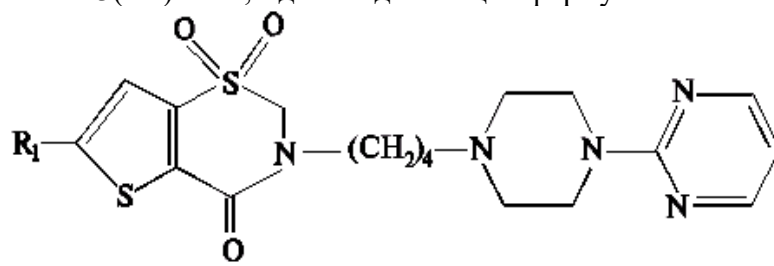


где R - галоид, обладающий анксиолитической активностью, что может быть использовано в медицине. Цель изобретения - создание новых более активных веществ указанного класса. Синтез ведут реакцией 1-(2-пиримидинил)пиперазина с соединением формулы



где X - галоид, в среде абсолютного диметилформамида при 60°C в течение 45 мин с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде нужной соли. Новые вещества малотоксичны (более 2000 мг/кг) и обладают сильным анксиолитическим действием.

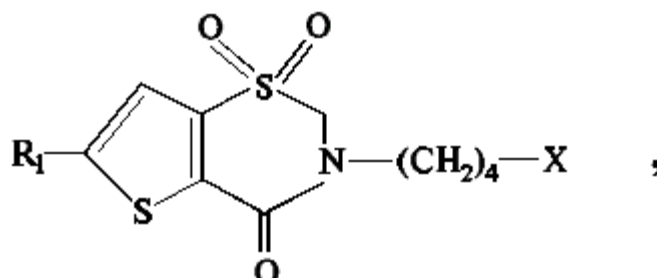
Изобретение относится к способу получения новых производных 5-галоидтиеноизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксидов общей формулы



где  $R_1$  - галоид, или их фармацевтически переносимые кислые аддитивные соли, обладающие анксиолитической активностью.

Известны 4-(1-пиперазинил)-бутилтиено- или бензоизотиазол-3(2H)-оны, незамещенные 5-галоидом на тиофеновом кольце и также обладающие анксиолитическим действием.

Цель изобретения - получение новых производных тиеноизотиазол-3(2H)-она, обладающих большей активностью, чем известные структурные аналоги. Соединение общей формулы



где  $R_1$  имеет указанное значение:

X - галоид, подвергают взаимодействию с 1-(2-пиримидинил)пиперазином в среде абсолютного диметилформамида при 60°C в течение 45 мин с последующим выделением целевого продукта в свободном состоянии или в виде фармацевтически переносимой кислой аддитивной соли.

Пример 1. 5-Хлор-2 {4-[4-(2-пиримидинил)-1-пиперазинил]бутил} тиено(2,3-d)изотиазол-3(2H)-он-1,1-двуокись.

5.5 г (13.6 ммоль) 2-(4-йодбутил)-5-хлор-тиено(2,3-ё)изотиазол-3(2H)-он-1,1-двуокиси смешивают с 25 мл абсолютного диметилформамида и нагревают раствор до 40°C. Затем растворяют 2.23 г (13.6 ммоль) 1-(2-пиримидинил) пиперазина в абсолютном диметилформамиде при 60°C и закапывают в течение 1 мин. Через 45 мин выпаривают при 60°C растворитель, и маслянистый оранжевый остаток поглощают в 25 мл хлористого метилена. Фазу хлористого метилена экстрагируют путем встряхивания еще 2 раза, каждый раз с 20 мл воды, и затем 8 раз всего со 130 мл 2 н. соляной кислоты. Кислую водную фазу нейтрализуют твердым бикарбонатом натрия (pH 7.5) и затем 4 раза экстрагируют путем встряхивания, каждый раз с 25 мл хлористого метилена. Соединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Полученный сырой продукт (4.0 г, 57 % от теории) растворяют в 45 мл изопропанола при температуре кипения и отфильтровывают в горячем состоянии немного нерастворимого побочного продукта (70 мг). Маточный раствор выкристаллизовывают в низкотемпературном холодильнике при многократном растирании, затем желтый продукт фильтруют на нутче и трижды дигерируют с холодным, как лед, изопропанолом. Полученный сырой продукт (3.3 г, 7.67 ммоль) растворяют в 35 мл ацетона при температуре кипения, фильтруют и после охлаждения смешивают при перемешивании с 0.93 г (7.67 ммоль) 29.2 %-ного раствора соляной кислоты в метаноле. Гидрохлорид выкристаллизовывают в низкотемпературном холодильнике при многократном

растирании, отсасывают и дигерируют трижды с небольшим количеством холодного, как лед, ацетона. Высушенные при 40°C и 20 мбар 2.93 г гидрохлорида суспендируют в 45 мл воды, доводят с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия до величины pH 7.5 и экстрагируют 4 раза, каждый раз с 30 мл хлористого метилена. Соединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия, смешивают с активным углем, отфильтровывают и выпаривают (2.75 г). Окончательную очистку производят хроматографией на колонке (KG 60, 50:1, растворитель - простой диэтиловый эфир). Продукт снова перекристаллизовывают в 25 мл изопропанола.

Выход 2.25 г слабо-желтых кристаллов (38 % от теории). Т.пл. 134-135.5°C (изопропанол).

Вычислено, %: C 46.20; H 4.56; N 15.85.

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>ClO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (мол. м. 441.96);

Найдено, %: C 46.04; H 4.62; N 15.70.

<sup>1</sup>H-ЯМР ( ядерный магнитный резонанс), C Cl<sub>3</sub>. 8 . ppm: 8.29 (d, J = 4.9 Гц, 2H, Pуг-Щ и H<sub>6</sub>(7.28) S, 1H, Ti-H<sub>6</sub>); 6.47 (т, J =4.9 Гц, 1H, Pуг-H<sub>3</sub>); 3.90-3.70 (м. 6H, Pип-H<sub>3</sub> и H<sub>5</sub>. Ti-CH<sub>2</sub>-); 2.56-2.36 (т. 6H, Pип-H<sub>2</sub> и H<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>-Pип); 2.00-1.50 (т, 4H, Ti-C-CH<sub>2</sub>- и -CH<sub>2</sub>-C-Pип-).

Получение исходного продукта 2-(4-бромбутил)-5-хлортиено(2,3 -d) изотиазол-3 (2 H)-он-1,1 -двуокиси.

15 г (67.1 ммоль) 5-хлортиено(2,3-d)rooTna3on-3 (2H)-он-1,1 -двуокиси растворяют в 100 мл абсолютного диметилформаида. Затем 2.82 г (70.5 ммоль) 60 %-ной суспензии гидрида натрия промывают 4 раза абсолютным бензолом и медленно добавляют при охлаждении льдом и сильном магнитном перемешивании в раствор диметилформаида таким образом, чтобы температура не поднималась выше 15°C. Реакционную смесь после 15 минутного перемешивания при комнатной температуре нагревают до 60°C и смешивают в течение 30 мин с 43.5 г (202 ммоль) 1,4-дибромбутана. После 3 ч при 60°C раствор выпаривают при 70°C и 1.5 мбар. Остающееся желтое масло суспендируют в 40 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагируют трижды, каждый раз с 50 мл хлористого метилена. Затем соединенные органические фазы экстрагируют путем встряхивания дважды, каждый раз с 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, и дважды всего с 110 мл воды. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, смешивают с активным углем, фильтруют и выпаривают. Сырой продукт растворяют в 100 мл простого диэтило-вого эфира при температуре кипения и отсасывают 50 мг бесцветного побочного продукта. После выпаривания растворителя остаются

6

19.74 г твердого сырого продукта, который можно применять без дальнейшей очистки в следующей стадии реакции. 0.7 г подвергают очистке методом хроматографии на колонке (KG 60, 40:1, растворитель - хлористый метилен, выход 0.62 г).

Выход 17.48 г бесцветных кристаллов (73 % от теории). Т.пл. 75-76°C (простой диэтиловый эфир).

2.3 г (15.3 ммоль) йодистого натрия растворяют в 70 мл абсолютного ацетона и сразу добавляют 5.5 г (15.3 ммоль) 2-(4-бромбутил)-5 -хлортиено(2,3 <1)изотиазол-3 (2H)-он-1,1 двуокиси. При сильном магнитном перемешивании нагревают 90 мин при флегме, причем образуется бесцветный рыхлый осадок. Реакционную смесь выпаривают, поглощают в 40 мл хлористого метилена и дважды экстрагируют, каждый раз с 60 мл насыщенного раствора бисульфита натрия. Фазу хлористого метилена экстрагируют встряхиванием с 25 мл воды. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Сырой продукт можно непосредственно применять в следующей стадии. 1 г сырого продукта очищают хроматографией на колонке (KG-60, 30:1, растворитель - хлористый мети-лен:петролейный эфир 2:1, выход 0.94 г).

Выход 5.57 г слабо-желтых кристаллов (90 % от теории). Т.пл. 86-87°C (хлористый метилен).

П р и м е р 2 (сравнительный). Аналогично примеру 1 получали 2-{4-[4-(2-

пиримидинил)-1-пиперазинил]бутил } тиено(2,3 ^)изотиазол-3 (2H)-он-1,1 -двуокись (известное соединение). Т.пл. 117-118 °С (изопропанол).

Пример 3. Анксиолитическую активность соединения примера 1 исследовали в конфликтном тесте с крысами (passive avoidance test).

На одну дозу испытывали группу, по меньшей мере, из 10 животных (крысы мужского пола, рода Sprague Dawley, Charles River, U.K. весом 230-290 г). Каждую группу делили на 2 подгруппы, которых испытывали в различные дни. В

7

качестве контрольной служила группа животных, которая получала только инъекцию растворителя.

"Тренировка" животных.

Каждое животное помещали в освещенную отдельную половину тест-бокса. После времени приспособливания 60 с открывали дверь для неосвещенной половины бокса и пускали секундомер. Записывали время, которое проходило до перехода крысы в темную половину (крысы предпочитают темные помещения). Сразу после перехода в темную половину крысы получали слабый электрический удар (0.45 мА, 3 с) через металлическую решетку основания. По окончании шока животных помещали обратно в клетки.

Тест.

Через день после тренировки животные получали испытуемое вещество или растворитель внутрибрюшинно. Через 30 мин после инъекции животных снова помещали в освещенную часть тест-бокса и измеряли время до перехода в темную часть. При этом по снижению времени перехода подопытных животных по сравнению с контрольными животными судят об анксиолитической активности испытуемого вещества.

Определили, что, как 1 мг/кг веса тела, так и 5 мг/кг вещества примера 1 вызывали 50 %-ное снижение времени перехода. Поэтому вещество примера 1 является сильным анксиолитическим средством.

Пример 4. Повторяли пример 3 с применением вещества примера 2.

Однако в области концентраций 1-10 мг/кг веса тела не получали никакого статистически значительного сокращения времени перехода. Поэтому в исследованной области концентраций вещество примера 2 не имеет анксиолитической активности.

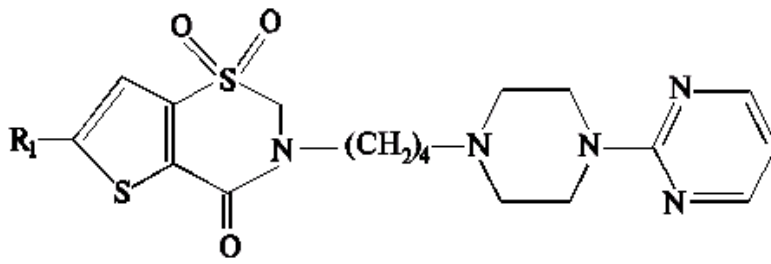
Пример 5. Для определения острой токсичности 6 мышей (род Charles River Wiga, Зульцефельд, ФРГ, вес тела 18-20 г, 3 мужского пола, 3 женского пола) подвергали тесту на токсичность. Мыши получали через рот однократную дозу вещества примера 1 как суспензию в 0.5 % карбоксиметилцеллюлозы в количестве 2000 мг/кг веса тела.

После приема вещества мышей исследовали в течение 2 недель на признаки отравления или на смертельные случаи. Через 2 недели мышей умерщвляли и подвергали вскрытию.

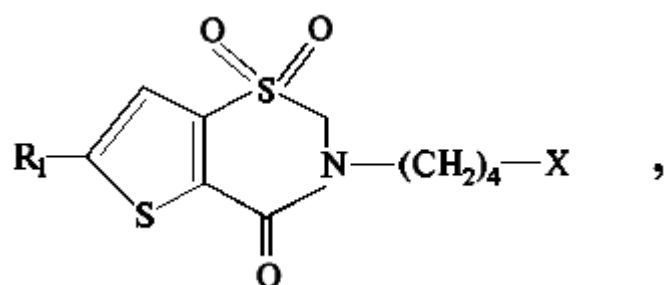
Смертельные случаи не имели места, признаков отравления не смогли установить. При вскрытии не было установлено никаких признаков патологического изменения в органах.

#### Формула изобретения

Способ получения производных 5-галоидтиеноизотиазол-3 (2H)-он-1,1-диоксидов общей формулы



где R1 - галоид, где их фармацевтически переносимых кислых аддитивных солей, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что соединение общей формулы



где R<sub>1</sub> - имеет указанное значение. X - галоид, подвергают взаимодействию с 1-(2-пиримидинил)пиперазином в среде абсолютного диметилформаида при 60°C в течение 45 мин с последующим выделением целевого продукта в свободном состоянии или в виде фармацевтически переносимой кислой аддитивной соли.

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

---

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03