

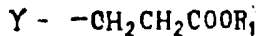
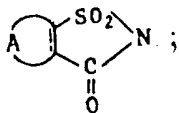


ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

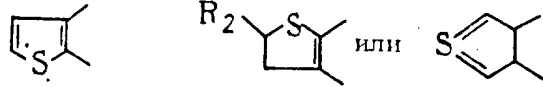
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 4027699/23-04
(22) 27.06.86
(31) А 1988/85
(32) 04.07.85
(33) АТ
(46) 15.09.88. Бюл. № 34
(71) Хеми Линц (АТ)
(72) Дитер Биндер (АТ)
(53) 547.735⁷789.61.07(088.8)
(56) Патент СССР № 872767,
кл. С 07 D 513/04, 1974.
Патент Швейцарии № 616427,
кл. С 07 D 513/04, опублик. 1980.
Патент СССР № 312421,
кл. С 07 D 513/04, 1966.
(54) СПОСБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ТИЕНО-1,2-ТИАЗОЛА
(57) Изобретение относится к гетеро-
циклическим соединениям, в частности
к получению производных тиено-1,2-ти-
азола формулы М-У,
где М - соединение формулы



где R_1 - атом водорода или низший ал-
кил, и фрагмент означает группу
формулы



которые обладают фармакологическими
свойствами. Цель - разработка спосо-
ба получения новых соединений. Синтез
их ведут из соединения формулы МН,
где М - указано выше, переводом в его
щелочную соль путем обработки гидри-
дом, гидроокисью или алкоголятом щел-
очного металла. Образующуюся щелоч-
ную соль подвергают взаимодействию
со сложным низшим алкиловым эфиром
3-галогенпропионовой кислоты формулы
 $\text{Hal}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}_1$, где R_1 - низший
алкил и Hal - атом галогена, предпо-
чтительно R_1 - этил или трет-бутил и
Hal - Cl, Br, в среде безводного ди-
метилформаида, диметилсульфоксида
или диметилацетаида при 95-110°C.
Выделяют целевой продукт, где R_1 -
низший алкил, или целевой продукт,
где R_1 - трет-бутил, нагревают в
среде бензола, толуола или ксилола
в присутствии каталитического коли-
чества п-толуол-, бензол- или метан-
сульфокислоты до температуры кипения
реакционной смеси и выделяют целевой
продукт, где R_1 - атом водорода.
1 з.п. ф-лы, 1 табл.

Изобретение относится к способу получения новых химических соединений, а именно производных тиено-1,2-тиазола, которые обладают фармакологическими свойствами и могут найти применение в медицине.

Целью изобретения является получение новых производных тиено-1,2-тиазола, обладающих биологической активностью.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют изобретение.

Пример 1. 10,0 г (0,053 моль) тиено-(2,3-d)-1,2-тиазол-3(2H)-он-1,1-диоксида суспендируют в 100 мл сухого диметилформамида, смешивают с 2,54 г (0,053 моль) промытой бензолом 50%-ной суспензии гидрида натрия, растворяют, постоянно помешивая, при 70°C в течение 10 мин, охлаждают до 30°C, смешивают с 12,16 г (0,058 моль) сложного 1,1-диметилэтилового эфира 3-бромпропионовой кислоты и нагревают в течение 3 ч до 100°C. После этого упаривают в вакууме, остаток распределяют между раствором NaHCO_3 и CH_2Cl_2 , отделяют органическую фазу, сушат с помощью Na_2SO_4 и упаривают. Кристаллический остаток, состоящий из 1,1-диметилэтил 2,3-дигидро-3-оксотииено-(2,3-d)-1,2-тиазол-пропионат-1,1-диоксида можно перекристаллизовать из диизопропилового эфира.

Выход: 11 г (65,5%); т.пл. (диизопропиловый эфир): 66-67°C; бесцветные кристаллы.

Пример 2. 10,0 г (0,053 моль) тиено-(3,2-d)-1,2-тиазол-3(2H)-он-1,1-диоксида суспендируют в 100 мл сухого диметилсульфоксида, обрабатывая, как в примере 1, в течение 4 ч при 95°C.

Выход 1,1-диметилэтил-2,3-дигидро-3-оксотииено-(3,2-d)-1,2-тиазол-пропионат-1,1-диоксида составляет 67%. Т.пл. (диизопропиловый эфир): 72-74°C.

Пример 3. 10 г (0,053 моль) тиено-(3,4-d)-1,2-тиазол-3(2H)-он-1,1-диоксида суспендируют в 100 мл сухого диметилацетамида и обрабатывают, как указано в примере 1, в течение 3 ч при 110°C.

Выход 1,1-диметилэтил 2,3-дигидро-3-оксотииено-(3,4-d)-1,2-тиазол-пропионат-1,1-диоксида составляет 62%. Т.пл. (диизопропиловый эфир): 94-95°C.

Пример 4. 10 г (0,045 моль) 2-хлортиено (3,2-d)-1,2-тиазол-3(2H)-он-1,1-диоксида подвергают взаимодействию с 10,03 г (0,048 моль) сложного 1,1-диметилэтилового эфира 3-бромпропионовой кислоты, как указано в примере 1.

Выход 1,1-диметилэтил-5-хлор-2,3-дигидро-3-оксотииено-(3,2-d)-1,2-тиазол-пропионат-1,1-диоксида 60%. Т.пл. (диизопропиловый эфир): 115-116°C.

Пример 5. 10 г (0,053 моль) тиено-(2,3-d)-1,2-тиазол-3(2H)-он смешивают с раствором 2,12 г (0,053 моль) гидроксида натрия в 150 мл воды и помешивают до почти полного растворения осадка. Незначительное количество нерастворенных частиц отфильтровывают. Выпариванием воды в вакууме получают сухой остаток - щелочную соль, которую тонко распыляют и в высоком вакууме сушат до постоянного веса. После этого соль суспендируют в 100 мл сухого диметилформамида, растворяют при 80°C, помешивая, охлаждают до 30°C, смешивают с 7,92 г (0,058 моль) сложного этилового эфира 3-хлорпропионовой кислоты и нагревают в течение 4 ч 15 мин до 100°C.

Далее обработку ведут так же, как в примере 1.

Получают этил 2,3-дигидро-3-оксотииено-(2,3-d)-1,2-тиазол-пропионат-1,1-диоксид с 65%-ным выходом. Т.пл. (диизопропиловый эфир): 62-63°C.

Пример 6. 10 г (0,053 моль) тиено-(3,2-d)-1,2-тиазол-3(2H)-он смешивают с раствором 3,61 г (0,053 моль) этилата натрия в 120 мл сухого этанола и размешивают до получения прозрачного раствора. Выпариванием растворителя в вакууме получают сухой остаток. Полученную при этом натриевую соль тонко распыляют, сушат до постоянного веса, затем суспендируют в 100 мл сухого диметилформамида, растворяют, перемешивая, при 80°C, охлаждают до 30°C и смешивают с 10,49 г (0,058 моль) сложного этилового эфира 3-бромпропионовой кислоты. Для полного превращения в течение 3 ч негревают до 100°C. Далее обработку ведут так же, как в примере 1.

Получают этил 2,3-дигидро-3-оксотииено-(3,2-d)-1,2-тиазол-пропионат-

-1,1-диоксид с 60%-ным выходом. Т.пл. (диизопропиловый эфир): 95-96°C.

Пример 7. 10 г (0,053 моль) тиено-(3,4-d)-1,2-тиазол-3 (2H)-он-1,1-диоксида суспендируют в 100 мл сухого диметилацетамида, как в примере 1, обрабатывают гидридом натрия и в течение 2 ч 40 мин подвергают при 100°C взаимодействию с 10,49 г (0,058 моль) сложного этилового эфира 3-бромпропионовой кислоты.

Получают этил 2,3-дигидро-3-оксотииено-(3,4-d)-1,2-тиазол-пропионат-1,1-диоксид. Выход 65%. Т.пл. (диизопропиловый эфир): 105-107°C.

Пример 8. 10,8 г 1,1-диметилэтил-2,3-дигидро-3-оксотииено-(2,3-d)-1,2-тиазол-пропионат-1,1-диоксида растворяют в 110 мл сухого толуола и добавляют 113 мг п-толуолсульфокислоты. Реакционную смесь нагревают в течение 90 мин при использовании обратного потока. После охлаждения бесцветные кристаллы, состоящие из 2,3-дигидро-3-оксотииено-(2,3-d)-1,2-тиазол-пропионовой кислоты-1,1-диоксида, отсасывают и проводят перекристаллизацию из этанола.

Выход: 79%. Т.пл. 133-135°C.

Пример 9. По примеру 8 1,1-диметилэтил 2,3-дигидро-3-оксотииено-(3,2-d)-1,2-тиазол-пропионат-1,1-диоксид нагревают в 120 мл сухого бензола при использовании обратного потока.

Получают 2,3-дигидро-3-оксотииено-(3,2-d)-1,2-тиазол-пропионовой кислоты-1,1-диоксид. Выход 85%. Т.пл. (вода): 140-142°C.

Пример 10. 10,8 г 1,1-диметилэтил 2,3-дигидро-3-оксотииено-(3,4-d)-1,2-тиазол-пропионат-1,1-диоксида растворяют в 100 мл сухого толуола и добавляют 110 мг бензосульфокислоты. Реакционную смесь нагревают в течение 95 мин при использовании обратного потока. Получают 2,3-дигидро-3-оксотииено-(3,4-d)-1,2-тиазол-пропионовой кислоты-1,1-диоксид. Выход 78%. Т.пл. (вода): 173-176°C.

Пример 11. 8 г 1,1-диметилэтил 5-хлор-2,3-дигидро-3-оксотииено-(3,2-d)-1,2-тиазол-пропионат-1,1-диоксида растворяют в 90 мл сухого ксилола и добавляют 95 мг метансульфокислоты. Реакционную смесь при перемешивании в течение 105 мин нагревают до 115°C.

Получают 5-хлор-2,3-дигидро-3-оксотииено-(3,2-d)-1,2-тиазол-пропионовой кислоты-1,1-диоксид. Выход 85%. Т.пл. (этанол): 195-197°C.

Опыты на животных показали, что соединения формулы I способствуют значительному снижению уровня холестерина и триглицерида в крови. Благодаря свойству снижать липиды эти соединения можно применять для лечения и профилактики заболеваний у людей, вызванных повышенным содержанием холестерина и/или триглицерида в крови (сердечно-сосудистые заболевания, тромбозы, атеросклероз, инфаркт миокарда, а также стенокардия).

Свойства соединений формулы I подтверждены лабораторными испытаниями, в опытах на животных, преимущественно млекопитающих, например морских свинках, мышах, крысах, кошках, собаках или обезьянах. Соединения можно вводить энтерально или парэнтерально, а при лечении людей - орально.

Для исследования липидоснижающих свойств соединений формулы I применяли, в частности, следующие тесты.

Исследуемые вещества суспендировали в свежеприготовленной 1%-ной карбоксиметилцеллюлозе и вводили внутривенно мышам-самцам (штамм: OF 1, Швейцария, SPF, вес в начале испытания - около 25 г), имеющим свободный доступ к стандартной диете и питьевой воде, один раз в день в одних и тех же дозах (20 мг/кг при постоянном объеме 10 мл/кг) в течение 14 дней. Контрольная группа получала только 10 мл/кг 1%-ной карбоксиметилцеллюлозы.

Через 4 ч после последнего приема исследуемых веществ или карбоксиметилцеллюлозы животных контрольной группы умерщвляли обескровливанием через Aorta carotis. Для определения уровня липидов в крови брали плазму EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) подопытных животных.

Методы проведения анализа.

Холестерин определяли как по классическому (окрашивание по Либерману-Бурхарду), так и по ферментативному методу (целихром холестерина; система теста: фирма Chemie Linz AG, диагностика; Linz, Австрия).

Триглицериды определяли по ферментативному методу (триглицериды йодонитротетразолиумфиолетовый, сис-

тема теста: фирма Chemie Linz AG, диагностика; Linz, Австрия).

В тестах соединения общей формулы I проявили сильные липидоснижающие свойства. Например, 2,3-дигидро-3-оксотиено-(3,4-d)-1,2-тиазол-пропионо-вой кислоты-1-диоксид при дозе 20 мг/кг i. p. вызывает 9,2%-ное снижение холестерина и 7,8%-ное снижение уровня триглицеридов в крови по сравнению с контрольной группой животных.

Соединения общей формулы I можно применять в качестве лечебных средств, например фармацевтических препаратов, которые содержат их в смеси с пригодными для энтерального или парентерального применения фармацевтическими органическими или неорганическими инертными вспомогательными и/или материалами-носителями, например фармацевтически пригодными растворителями, желатиной, гуммиарабиком, молочным сахаром, крахмалом, стеаратом магния, тальком, растительными маслами, поли-алкиленгликолями, вазелином и т.п.

Фармацевтические препараты можно приготовить в твердой форме, например в виде таблеток, драже, суппозиторий, капсул, а также в виде растворов суспензий или эмульсий. В случае необходимости эти препараты стерилизуют, вводят в них добавки (консерванты, стабилизаторы или эмульгаторы), соли для изменения осмотического давления, а также другие терапевтические агенты, создавая препараты комплексного действия.

Соединения формулы I относятся к категории малотоксичных. Например, для соединения примера 10 LD₅₀ равно 1000-2000 мг/кг, т.е. это вещество практически нетоксично.

Для исследования острой токсичности 1,1-диоксид 2,3-дигидро-3-оксотиено-(3,4-d)-1,2-тиазол-пропионо-вой кислоты давали трем мышам-самцам рода HUSOBE/SPE интраперитонеально в пяти дозировках, растворяя его в 1%-ном растворе карбоксиметилцеллюлозы. Контрольная группа получала только раствор карбоксиметилцеллюлозы. Наблюдения вели в течение семи дней.

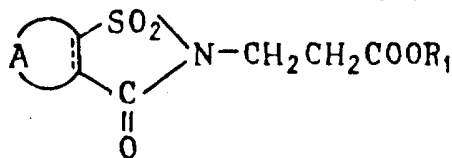
Результаты представлены в таблице.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет получать новые обладающие фармакологическими свойствами хими-

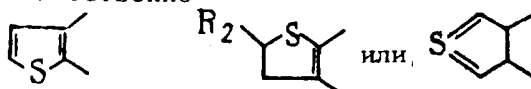
ческие соединения, низкая токсичность которых делает их перспективными при создании препаратов, применяемых в медицине.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

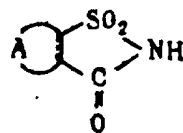
1. Способ получения производных тиено-1,2-тиазола общей формулы I



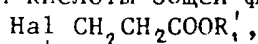
где R₁ - водород или низший алкил, фрагмент A означает группу общей формулы II а, II б или II в соответственно



где R₂ - водород или хлор, отличающийся тем, что соединение общей формулы III



где фрагмент A имеет указанные значения, переводят в его щелочную соль путем обработки гидридом, гидроокисью или алкоголятом щелочного металла, образующую щелочную соль соединения общей формулы III подвергают взаимодействию со сложным низшим алкиловым эфиром 3-галогенпропионо-вой кислоты общей формулы IV



где R'₁ - низший алкил;

Hal - галоген,

в среде безводного диметилформамида, диметилсульфоксида или диметилацетамида при 95-110°C и выделяют целевой продукт, где R₁ - низший алкил, или целевой продукт, где R₁ - трет-бутил, нагревают в среде бензола, толуола или ксилола в присутствии каталитического количества п-толуол-, бензол- или метансульфокислоты до температуры кипения реакционной смеси и выделяют целевой продукт, где R₁ - водород.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что берут соединение общей формулы IV, где R - этил или трет-бутил, Hal - хлор или бром.

Данные по изучению острой токсичности 1,1-диоксида 2,3-дигидро-3-оксотieno-(3,4-d)-1,2-тиазолпропионовой кислоты

Доза, мг/кг	Смертельные случаи на группу (3 животных)	
	после 24 ч	после 7 дней
0 (контроль)	0/3	0/3
100	0/3	0/3
500	0/3	0/3
1000	0/3	0/3
2000	3/3	3/3
4000	3/3	3/3

Редактор А.Маковская Составитель З.Латыпова
 Техред М.Дидык Корректор А.Обручар

Заказ 4701/59

Тираж 370

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4