



(19) Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: AT 394 046 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2202/88

(51) Int.Cl.⁵ : C07D 513/14
//A61K 31/41

(22) Anmeldetag: 8. 9.1988

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 7.1991

(45) Ausgabetag: 27. 1.1992

(56) Entgegenhaltungen:

DE-A1-2939224 US-A- 4293696

(73) Patentinhaber:

CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FORSCHUNGSGESELLSCHAFT
M.B.H.
A-4021 LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).

(72) Erfinder:

BINDER DIETER DR.
WIEN (AT).
ROVENSZKY FRANZ DIPL.ING. DR.
BRUCK/LEITHA, NIEDERÖSTERREICH (AT).
FERBER HUBERT DR.
RIEMEN (CH).

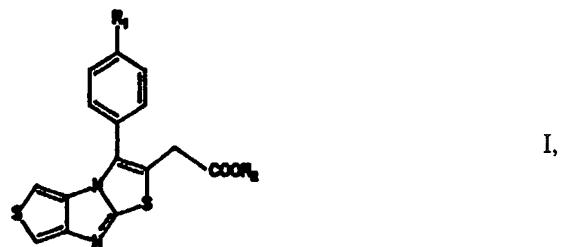
(54) NEUE THIENO(3',4'-4,5)IMIDAZO(2,1-B)THIAZOLDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND
IHRE VERWENDUNG

(57) Thieno(3',4'-4,5)imidazo(2,1-b)thiazol-Derivate der allgemeinen Formel I, worin R₁ Wasserstoff, Halogen oder CF₃ und R₂ Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten und die pharmazeutisch verwendbaren Salze von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R₂ Wasserstoff bedeutet, sind zur Behandlung von Krankheiten, die durch ein defektes Immunsystem hervorgerufen werden, verwendbar.

B
AT 394 046

Die Erfindung betrifft neue therapeutisch wertvolle Thieno[3',4'-4,5]imidazo[2,1-b]thiazol-Derivate der allgemeinen Formel

5



10

worin R_1 Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl und R_2 Wasserstoff oder nieder Alkyl bedeuten und für den Fall, daß R_2 Wasserstoff bedeutet, ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

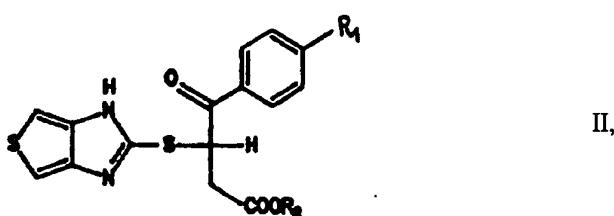
Der in dieser Beschreibung verwendete Ausdruck „niederes Alkyl“ bezeichnet geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl. Der Ausdruck „Halogen“ bezeichnet Chlor, Brom oder Fluor.

Eine bevorzugte Klasse der Verbindungen der Formel I ist jene, in der R_2 Wasserstoff bedeutet.

Die Thieno[3',4'-4,5]imidazo[2,1-b]thiazolderivate der allgemeinen Formel I und deren Salze werden erfindungsgemäß nach an sich bekannten Methoden vorzugsweise dadurch hergestellt, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

25



30

worin R_1 die obige Bedeutung hat und R_2 nieder Alkyl bedeutet, oder ein Säureadditionssalz davon in Gegenwart von wasserentziehenden Reagenzien cyclisiert, worauf man

b) gegebenenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R_2 nieder Alkyl bedeutet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R_2 Wasserstoff bedeutet, alkalisch verseift und

40

c) erwünschtenfalls eine im Verfahrensschritt b) erhaltene freie Säure der allgemeinen Formel I, worin R_2 Wasserstoff bedeutet, mit anorganischen oder organischen Basen verträgliches Salz überführt.

45

Als wasserentziehendes Mittel bei der Cyclisierung von II kommen vorzugsweise Polyphosphorsäure oder Phosphoroxychlorid in Frage, die zugleich als Lösungsmittel verwendet werden können. Die Cyclisierungstemperatur soll mindestens 60° und nicht mehr als 110° betragen. Bei Phosphoroxychlorid cyclisiert man am besten bei Rückflußtemperatur. Die Reaktionszeit beträgt, abhängig von der Temperatur und dem Cyclisierungsmittel, zwischen 10 Minuten und 4 Stunden.

50

Gegebenenfalls können die Ester der Formel I durch Kochen mit äquivalenten Mengen Alkalihydroxidlösungen, vorteilhafterweise unter Zusatz eines Lösungsvermittlers wie z. B. Methanol oder Ethanol, in guten Ausbeuten zu Verbindungen der Formel I, in der R_2 Wasserstoff bedeutet, verseift werden.

55

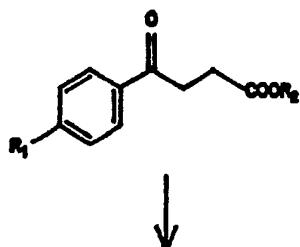
Die bei der Umsetzung in Verfahrensschritt b) erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche eine freie Carboxylgruppe haben, können auf übliche Weise mit anorganischen oder organischen Basen in ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze übergeführt werden. Die Salzbildung kann beispielsweise durchgeführt werden, indem man die genannten Verbindungen der Formel I ($R_2 = H$) in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Wasser oder einem niederen aliphatischen Alkohol, löst, eine äquivalente Menge der gewünschten Base zusetzt, für eine gute Durchmischung sorgt und nach beendeter Salzbildung das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Gegebenenfalls können die Salze nach der Isolierung umkristallisiert werden.

Pharmazeutisch verwendbare Salze sind z. B. Metallsalze, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, wie Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze. Andere pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise auch leicht kristallisierende Ammoniumsalze. Letztere werden abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen, z. B. Mono-, Di- oder Tri-nieder-(alkyl, cycloalkyl oder hydroxyalkyl)-aminen, Niederalkyleniaminen oder (Hydroxy-niederalkyl oder Aryl-niederalkyl)-niederalkylammonium Basen, z. B. Methylamin, Diethylamin, Triethylamin, Dicyclohexylamin, Triethanolamin, Ethylendiamin, Tris(hydroxymethyl)-amino-methan, Benzyltrimethylammoniumhydroxid und dergleichen.

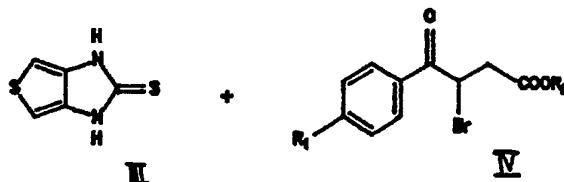
Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können, ausgehend von der literaturbekannten Verbindung der Formel III (F. Outerquin und C. Paulmier, Bull. Soc. Chim. Fr., 5-6, 159-163 (1983)) und IV, gemäß dem folgenden Reaktionsschema nach üblichen und jedem Fachmann geläufigen chemischen Arbeitsmethoden synthetisiert werden.

15



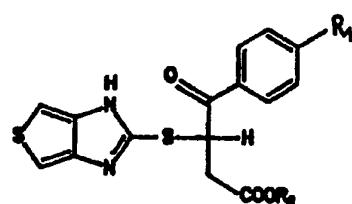
20

25



30

35



40

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze zeigen in in vitro-Modellen hervorragende Stimulierung des Immunsystems.

Aufgrund dieser pharmakologischen Eigenschaften können die neuen Verbindungen allein oder in Mischung mit anderen Wirksubstanzen in Form üblicher galenischer Zubereitung bei Erkrankungen, die durch ein defektes Immunsystem verursacht werden, wie z. B. Krebs oder rheumatoide Arthritis, als Medikament verwendet werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können als Heilmittel, z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten, pharmazeutischen, organischen oder anorganischen Trägermaterial, beispielsweise Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline oder dergleichen enthalten.

Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form z. B. als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln, oder in flüssiger Form z. B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und/oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer.

Insbesondere können pharmazeutische Präparate die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Stoffen enthalten. Mit diesen können die erfindungsgemäßen Verbindungen zusammen mit den oben angegebenen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu Kombinationspräparaten formuliert werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher.

Beispiel 1:

3-(4-Chlorphenyl)-thieno[3',4'-4,5]imidazo[2,1-b]thiazol-2-essigsäuremethylester

5 8,00 g (17,3 mmol) 4-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3-(1H-thieno[3,4-d]-imidazol-2-yl)-thio-butansäuremethylester, Hydrobromid werden in 75 ml Phosphoroxytrichlorid suspendiert und 10 Minuten zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Phosphoroxytrichlorid wird abdestilliert und der Rückstand mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Danach wird dreimal mit insgesamt 500 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus 10 Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 2,00 g (31,8 % d. Th.)

Fp: 188 - 190 °C (Aceton)

¹H-NMR: (DMSO)

δ (ppm): 7,68 (s, 4H, Ph-H); 7,22; 7,19; 6,54; 6,51 (AB, 2H, Th-H); 3,81 (s, 2H, -CH₂-COO-); 3,67 (s, 3H, -COOCH₃)

20 Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

3-Brom-4-(4-chlorphenyl)-4-oxo-butansäuremethylester

50,0 g (0,221 mol) 4-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-butansäuremethylester (C. F. H. Allen, J. B. Normington und C. V. Wilson, Can. J. Research, 11, 382 (1934)) werden in 250 ml Eisessig gelöst und drei Tropfen einer Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig zugesetzt. Unter Rühren werden 35,3 g (0,221 mol) Brom so zugetropft, daß sich im Reaktionsgemisch keine merkbare Braunfärbung ausbilden kann. Nach beendeter Zugabe wird noch 15 Minuten weitergerührt und danach der Eisessig weitgehend abdestilliert.

Der Rückstand wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und dreimal mit insgesamt 600 ml Methylenechlorid extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft (67,2 g gelbes Öl). Es wird mit Methanol angerieben und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 65,2 g farblose Kristalle (97 % d. Th.)

Fp: 48 - 49 °C (Methanol)

4-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-3-(1H-thieno[3,4-d]imidazol-2-yl)-thiobutansäuremethylester, Hydrobromid

4,00 g (25,6 mmol) 1,3-Dihydro-thieno[3,4-d]imidazol-2-thion und 7,11 g (23,3 mmol) 3-Brom-4-(4-chlorphenyl)-4-oxobutan-säuremethylester werden in 100 ml absolutem Methanol gelöst und 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Lösung mit ca. 1 g Aktivkohle versetzt, filtriert und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird mit Diethylether digeriert.

Ausbeute: 9,10 g beige Kristalle (84,6 % d. Th.)

Fp: 180 - 185 °C Zers. (Aceton)

Beispiel 2:

3-(4-Chlorphenyl)-thieno[3',4'-4,5]imidazo[2,1-b]thiazol-2-essigsäure

50 2,00 g (5,51 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-thieno[3',4'-4,5]imidazo[2,1-b]thiazol-2-essigsäuremethylester werden in 20 ml Methanol suspendiert, mit 3 ml 2n wäßriger Natronlauge versetzt und 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf ca. 10 ml eingeengt und mit 2n Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, dreimal mit destilliertem Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,50 g farblose Kristalle (78,0 % d. Th.)

Fp: 200 - 210 °C Zers. (Methanol)

¹H-NMR; (DMSO)

δ (ppm): 8,87 (s, breit, 1H, -COOH); 7,72 (s, 4H, Ph-H); 7,42; 7,39; 6,77; 6,74 (AB, 2H, Th-H);
3,83 (s, 2H, -CH₂-COO-).

5

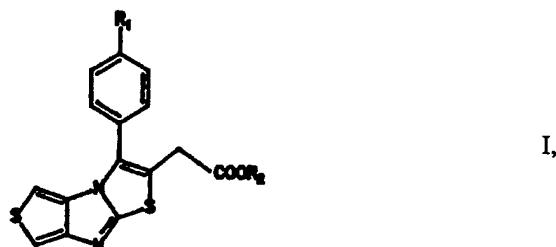
PATENTANSPRÜCHE

10

1. Thieno[3',4'-4,5]imidazo[2,1-b]thiazol-Derivate der allgemeinen Formel

15

20



25

worin

R₁ Wasserstoff, Halogen oder CF₃ undR₂ Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten und die pharmazeutisch verwendbaren Salze von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R₂ Wasserstoff bedeutet.

30

2. Verbindungen der im Anspruch 1 definierten allgemeinen Formel I, worin R₁ Chlor bedeutet.

35

3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, worin R₂ Wasserstoff bedeutet.

30

4. 3-(4-Chlorphenyl)-thieno[3',4'-4,5]imidazo[2,1-b]thiazol-2-essigsäuremethylester.

35

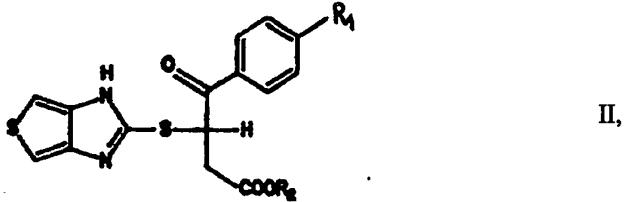
5. 3-(4-Chlorphenyl)-thieno[3',4'-4,5]imidazo[2,1-b]thiazol-2-essigsäure.

40

6. Verfahren zur Herstellung von Thieno-imidazo[2,1-b]thiazol-Derivaten der im Anspruch 1 definierten allgemeinen Formel I und ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man

45

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



55

worin R₁ die obige Bedeutung hat und R₂ niederes Alkyl bedeutet oder eines ihrer Säureadditionssalze, in Gegenwart

AT 394 046 B

von wasserentziehenden Reagenzien zu einer Verbindung der Formel I cyclisiert, worauf man

b) gegebenenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R₂ nieder Alkyl bedeutet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R₂ Wasserstoff bedeutet, alkalisch verseift und

5

c) erwünschtenfalls eine in Verfahrensschritt b) erhaltene freie Säure der allgemeinen Formel I, worin R₂ Wasserstoff bedeutet, mit anorganischen oder organischen Basen in ein pharmazeutisch verträgliches Salz überführt.

10 7. Pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder ein Salz davon in Kombination mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

15

8. Pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder ein Salz davon in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Wirkstoffen sowie üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

20

9. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Verwendung als Immunmodulatoren.

10. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die durch ein defektes Immunsystem hervorgerufen werden.

25

30

35

40

45

50

55