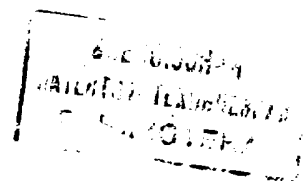




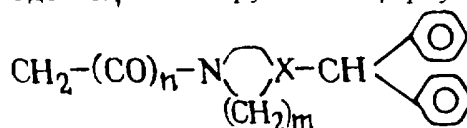
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



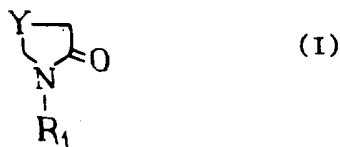
- (21) 4027524/23-04
(22) 13.05.86
(31) 8512163
(32) 14.05.85
(33) GB
(46) 23.02.90. Бюл. № 7
(71) Фудзисава фармасьютикал Ко ЛТД (JP)
(72) Икуо Уеда и Еусуке Кацура (JP)
(53) 547.812.07(088.8)
(56) Патент Великобритании № 2106104, кл. C 07 D 417/06, 1976.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОКСОТИАЗОЛИДИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ
(57) Изобретение относится к гетероциклическим соединениям, в частности к получению оксотиазолидиновых соеди-

нений формулы $\text{CH}_2-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_1)$, где R_1 - группа формулы

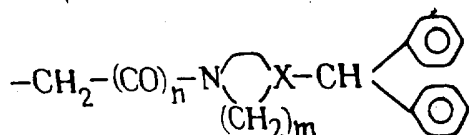


где $n = 1$; $m = 2$; X - N- или N- $\overset{\text{O}}{\text{C}}$; Y - S- $\overset{\text{O}}{\text{C}}$ или -SO₂-, или их солей, которые обладают фармакологическими свойствами. Цель изобретения - разработка способа получения новых соединений, обладающих улучшенной противоамнезической активностью. Получение ведут окислением соединения формулы $\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_1)$, где R_1 имеет указанное значение. 1 табл.

Изобретение относится к способу получения новых соединений окситиазолидина, а именно к получению новых оксотиазолидиновых соединений общей формулы



где R_1 - группа формулы

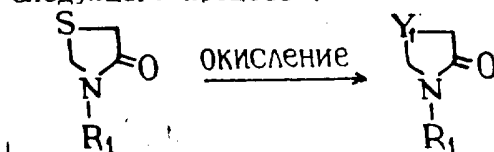


где n - целое число 1;
 m - целое число 2;

X - N- или N- $\overset{\text{O}}{\text{C}}$,
Y - S- $\overset{\text{O}}{\text{C}}$ или SO₂-,
являющихся полезными в качестве фармакологических средств, особенно активаторов познавательной способности (мышления).

Цель изобретения - способ получения новых соединений, обладающих улучшенной противоамнезической активностью.

Соединение (I) получают с помощью следующего процесса.



где R_1 и Y, имеют указанные значения.

Пример 1. Раствор м-хлорбензойной кислоты (0,84 г) в дихлорметане (15 мл) добавляют каплями к раствору 1-(4-оксо-3-тиазолидинил)-ацетил-4-дифенилметилпиперазина (1,45 г) в дихлорметане (15 мл) при 0°C при перемешивании. После выдерживания раствора при перемешивании 2 ч при той же температуре смешивают его с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Органический слой отделяют, промывают водой и высушивают над сульфатом натрия.

Остаток после выпаривания перекристаллизовывают из смеси ацетона с метанолом, что дает 4-оксо-3-(дифенилметилпиперазин-1-ил-карбонилметил)-тиазолидин-1-оксид в виде бесцветных призм, т.пл. 225-226°C.

ИК (нужоль): 1680, 1650, 1610 см⁻¹.

ЯМР (дейтерированный хлороформ - дейтерированный метанол, δ): 2,23 - 2,63 (4Н, мультиплет), 3,27 - 3,70 (6Н, мультиплет), 3,80-4,95 (5Н, мультиплет) и 7,10-7,53 (10Н, мультиплет).

Пример 2. Раствор перманганата калия (0,34 г) в воде (3,5 мл) добавляют каплями к раствору 1-(4-оксо-3-тиазолидинил)-ацетил-4-дифенилметилпиперазина (0,5 г) в уксусной кислоте (5 мл) при перемешивании в течение 5 мин при 20°C, смесь перемешивают при температуре окружающей среды 1 ч. Полученную смесь промывают водным бисульфитом натрия и экстрагируют хлороформом (10 мл). Водный слой экстрагируют хлороформом. Объединенные хлороформные слои промывают водой, высушивают над сульфатом магния и фильтруют. Фильтрат выпаривают в вакууме, что приводит к твердому веществу.

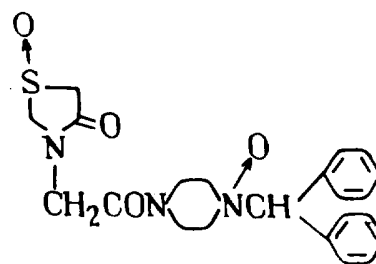
Твердое вещество растворяют в хлороформе и подвергают колоночной хроматографии, используя хлороформ для отмывки из адсорбента. Фракцию, содержащую целевое соединение, выпаривают в вакууме, что дает 4-оксо-3-(4-дифенилметилпиперазин-1-ил-карбонил)-тиазолидин-1,1-диоксид (0,15 г) в виде бесцветных призм, т.пл. 209 - 211°C.

ИК (нужоль): 1675, 1670, 1420 см⁻¹.

ЯМР (дейтерированный хлороформ δ): 2,17-2,55 (4Н, мультиплет), 3,2-3,7 (4Н, мультиплет), 3,78 (2Н, синглет),

4,25 (3Н, синглет), 4,65 (2Н, синглет) и 6,95-7,55 (10Н, мультиплет).

Пример 3. Раствор м-хлорнадбензойной кислоты (0,87 г) в дихлорметане (10 мл) добавляют каплями к раствору 1-(4-оксо-3-тиазолидинил)-ацетил-4-дифенилметилпиперазина (1 г) в дихлорметане (10 мл) при перемешивании в течение 30 мин при 10°C, и смесь перемешивают 5,5 ч при окружающей температуре. К полученной смеси добавляют N,N-диметилформамид (20 мл), затем смесь перемешивают всю ночь при той же температуре. Полученную смесь вносят в ледяную воду (100 мл), хлороформ (100 мл) и водный йодид натрия. Хлороформный слой промывают водным раствором натриевой соли тиосерной кислоты и рассолом, высушивают над сульфатом магния и фильтруют. Фильтрат выпаривают в вакууме, что дает маслообразный остаток. Остаток измельчают до порошкообразного состояния с эфиром и диазопропиловым эфиром, что дает осадок. Осадок промывают диизопропиловым эфиром и высушивают, что дает 4-оксо-3-(4-дифенилметилпиперазин-1-ил-карбонилметил)-тиазолидин-S,N⁴-диоксид, выражаемый формулой



(0,34 г), т.пл. 161,5-164°C.

ИК (нужоль): 1690, 1675, 1640, 1490, 1480, 1415 см⁻¹.

ЯМР (дейтерированный хлороформ, δ): 2,45-3,7 (10Н, мультиплет), 3,75 (1Н, дублет, J = 17 Гц), 4,85 (1Н, дублет, J = 12 Гц), 5,68 (1Н, синглет) и 7,1-7,4 (10Н, мультиплет).

Масс-спектр (M/Z): 427 (M⁺).

Предлагаемые целевые соединения (I) являются полезными в качестве фармацевтических средств. Эти средства являются активаторами мышления, потенциально пригодными для лечения пациентов, страдающих в связи со старческим возрастом ухудшенной памятью или амнезией. Кроме того, целевые соединения (I) могут оказаться полезными при лечении пациентов, име-

ющих различные степени неспособно-
сти воспринимать обучение.

Испытание влияния соединения (I)
на электроконвульсивную индуцирован-
ную током амнезию.

Самцы ddY мышей в возрасте 6 нед,
весащие 30–25 г, применялись группами
по 20 особей.

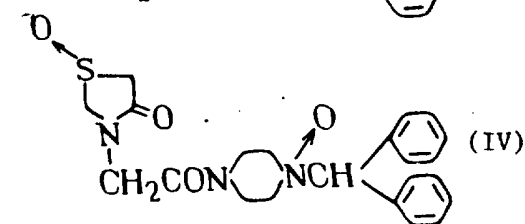
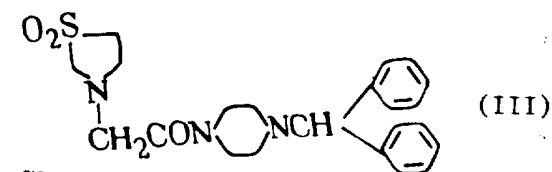
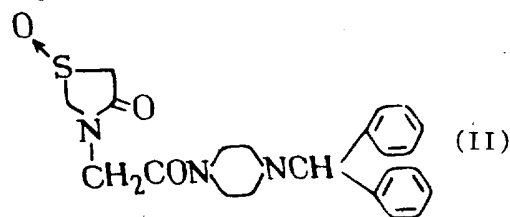
Оборудование, устраняющее возмож-
ность пассивного перехода, состоит
из двух отделений V-образной формы
одинакового размера (светлого и за-
темненного), которые разделены пада-
ющей дверкой. Диаметр камеры нижний
4 см, верхний 10 см, высота 10 см,
длина 14 см. Светлая камера сконст-
руирована целиком из прозрачной
пластмассы. Ее освещают от источника
мощностью 60 Вт, расположенного над
камерой на высоте около 10 см. Темная
камера сконструирована из пластмассы,
окрашенной в черный цвет. Пол каждой
камеры состоит из 24 стерженьков из
нержавеющей стали диаметром 2 мм,
расположенных на расстоянии 5 мм один
от другого. К стерженькам подводят
импульсы переменного тока постоянного
напряжения, вызывающие шок воздейст-
вием на лапки.

Животное подвергают тренировочной
обработке путем помещения в светлую
камеру. Животное приручают 30 с и от-
крывают падающую дверку. Как только
животное поместит все 4 лапки на ре-
шетку на полу темной камеры, падающую
дверку опускают и после этого прила-
гают шоковое воздействие напряжением
60 Вт на 3 с. Дверку снова открывают
и перемещают животное обратно в свет-
лую камеру. Тотчас же после достиже-
ния пассивного устранения ответной
реакции через уши производят элект-
роконвульсивный ток, после чего вво-
дят дозировку испытуемого соединения
путем приема через рот. Испытуемое
соединение, суспендированное в 0,5%-
ном растворе метилцеллюлозы, вводят
также за 1 ч до испытания. Животное
вводят снова через 24 ч с применением
той же самой процедуры за исключением
шокового воздействия.

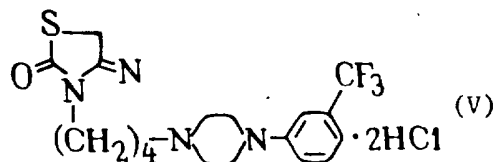
Измеряют латентность животного в
отношении прохождения через темную
камеру.

Если животное не делает поступа-
тельного шага на протяжении темной
камеры в течение 300 с, опыт принима-
ли как прошедший установленный срок.

Испытывали следующие соединения по
примерам 1–3 соответственно:



а также известное соединение



В таблице показан результат испы-
таний в виде активности против амне-
зии (процент выздоровления).

Противоамнезиальную активность
подсчитывают по следующей формуле:

$$\% \text{ выздоровления} = \frac{C - B}{A - B} \times 100,$$

где A – длительность задерживания
необработанных групп, с;

B – длительность задерживания
групп, обработанных электро-
конвульсивным током, с;

C – длительность задерживания
групп, обработанных электро-
конвульсивным током испыту-
емым соединением, с.

Испытуемое соеди- нение при дозе 10 мг/кг	Процент выздоров- ления
(II)	52,8**
(III)	42,7*
(IV)	32,3*
(V)	2,5

*P < 0,05;

**P < 0,01.

Целевое соединение (I) обычно можно вводить с лечебной целью теплокровным животным, включая человека, при пребывании в форме обычной фармацевтической композиции, такой как капсула, микрокапсула, таблетка, гранула, порошок, лепешка, сироп, аэрозоль, ингаляция, раствор, инъекция, суспензия, эмульсия, суппозиторий, мазь, притирание и тому подобное.

Фармацевтическая композиция может содержать различные органические или неорганические материалы-носители, обычно употребляемые с фармацевтической целью. Примерами служат индифферентная среда для лекарственной композиции (например, сахара, тростниковый сахар, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция, карбонат кальция и т.д.); связующее средство (целлюлоза, метилцеллюлоза, оксипропилцеллюлоза, полипропилпирролидон, желатин, аравийская камедь, гуммиарабок, сенегальская камедь, полиэтиленгликоль, сахара, тростниковый сахар, крахмал и т.д.); рассеивающее и распределяющее средство (например, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы, оксипропил - производное крахмала, натрийгликоль - крахмал, бикарбонат натрия, фосфат кальция, цитрат кальция и т.д.); смазывающее средство (например, стеарат магния, тальк, натрий лаурилсульфат и т.д.); ароматизирующее и улучшающее вкус средства (например, лимонная кислота, ментол, глицин, порошкообразный высушенный апельсин и т.д.); консервирующее средство (бензоат натрия, бисульфит натрия, метил- и пропилпроизводные парааминобензойной кислоты); стабилизатор (лимонная кислота, лимонно-кислый натрий, уксусная кислота и т.д.); суспендирующее средство (например, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, стеарат алюминия и т.д.); диспергирующее средство, водное разбавляющее средство (например, вода); образующее основу воскообразное вещество (например, масло какао, полиэтиленгликоль, белый вазелин и т.д.).

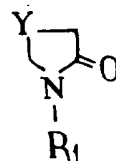
Дозировка активного ингредиента надлежит изменению в зависимости от различных факторов, таких как вес и/или возраст пациента, характер пути введения с лечебной целью. Обычно эффективную дозу выбирают в пределах приблизительно 2-1000 мг/сут при приеме через рот, около 1-250 мг/сут для внутримышечной или внутривенной инъекции.

Указанное общее суточное количество можно давать пациенту отдельными частями, с промежутками 6-12 ч в сутки. Предпочтительная единичная доза рассматриваемого активного ингредиента может находиться, например, в приблизительно интервале 1-300 мг для 1 таблетки или капсулы, 1-250 мг на 1 ампулу.

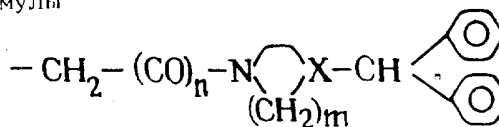
Как видно из таблицы предлагаемые соединения показывают больший процент выздоровления, чем известное соединение.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения оксотиазолидиновых соединений общей формулы

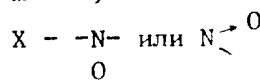


где R₁ представляет собой группу формулы



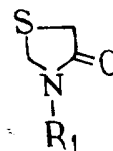
в которой n = 1;

m = 2;



Y = -S- или -SO₂,

отличающийся тем, что соединение формулы



где R₁ имеет указанные значения, подвергают окислению.