



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 89102110.8

[51]Int.Cl⁵

C07D513 / 04

[45]授权公告日 1994年6月1日

[24]颁证日 94.3.11

[21]申请号 89102110.8

[22]申请日 89.2.17

[30]优先权

[32]88.2.18 [33]AT[31]A390 / 88

[73]专利权人 化学药物研究会

地址 奥地利林茨

[72]发明人 迪特·宾德 夫安·罗文斯基

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

A61K 31 / 395

／ ／ (C07D513 / 04,333 : 00,277 : 00)

代理人 戴真秀

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 制备新的碱性基取代的5-卤代-噻吩并
异噻唑-3(2H)-酮 1, 1-二氧化物的方
法

[57]摘要

本发明涉及的是新的碱性基取代的 5-卤代-噻吩
并异噻唑-3(2H)-酮 1, 1-二氧化物, 其化学式为
(I)

式中

R₁ 表示氢,(C₁-C₄)-烷基或卤素,

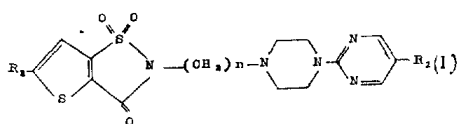
R₂ 表示卤素,和

n 表示从 2~6 的整数, 及其药物上可接受的盐,
它们的制备方法, 及它们在医药上治疗焦虑症状的应用。

1

权利要求书

1.一种制备式 I 的化合物和其药物上可接受的酸-加成盐的方法:



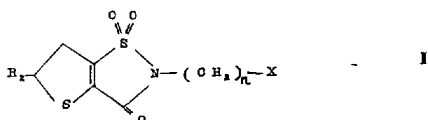
其中:

R_1 表示氢, (C_1-C_4) -烷基或卤素;

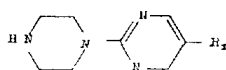
R_2 表示卤素, 和

n 表示 2~6 的整数,

该方法包括化学式 II 的化合物与化学式 III 化合物的反应, 化学式 II 为:



式中 R_1 和 n 如上述定义, X 表示卤素, 化学式 III 为:



式中 R_1 如上述定义;

如果需要的话, 可将得到的化学式 I 的化合物转变成药物上可接受的酸-加成盐。

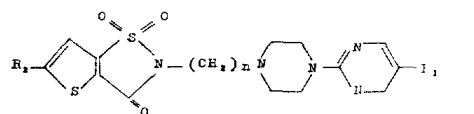
本发明涉及的是新的碱性取代的 5-卤代-噻吩并异噻唑-3 (2H) -酮 1, 1-二氧化物和它们的制备方法及包含这些化合物的药物制剂, 以及使用这些药物治疗焦虑症状。

美国专利 4, 732, 984 公开了抗焦虑 (anxiolytically) 活性的 4-(哌嗪基) 丁基噻吩并一和苯并异噻唑-3 (2H) -酮, 并且该噻吩并化合物不是在噻吩环上被取代, 目前已经发现了用卤素在噻吩环 5 倍上取代的, 比在美国专利 4, 732, 984 中所描述的未取代的噻吩化合物具有更高活性

2

的新的噻吩并异噻唑-3 (2H) -酮。

因此, 本发明涉及的是化学式 I 的新的化合物及其药物上可接受的酸-加成盐和它们的制备方法, 含有这些化合物的药物制剂, 以及使用这些药物制剂治疗焦虑症状, 化学式 I 为:



式中:

R_1 表示氢, (C_1-C_4) 烷基或卤素;

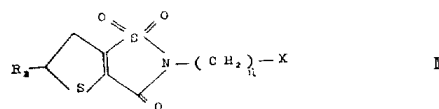
R_2 表示卤素和

n 是从 2 到 6 的整数

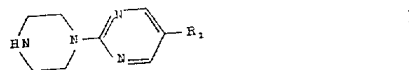
术语 (C_1-C_4) -烷基包含所有具有 1-4 碳原子的直链和支链饱和烃基, 例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。卤素是指氯、溴和碘。

化合物 5-氯代-2-[4-[4-(2-哌啶基)-1-哌嗪基]丁基]噻吩并[2, 3-d]异噻唑-3 (2H) -酮 1, 1-二氧化物是优选的。

化学式 I 的化合物及其盐是通过化学式 II 的化合物与化学式为 III 的化合物反应制备的, 化学式 II 为:



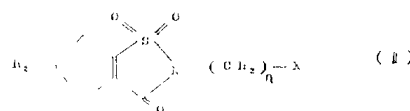
其中 R_2 和 n 如上述定义, X 表示卤素; 化学式 III 为:



其中 R_1 如上述定义。

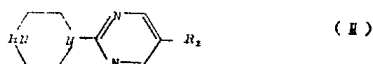
如果需要的话可以将得到的化学式 I 的碱转变成药物上可接受的酸-加成盐。

化学式 II 的化合物



3

与化学式III的化合物



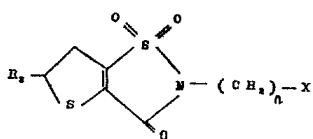
在反应条件下在惰性稀释剂中进行反应。为此，后将化学式II的化合物溶于有机稀释剂中，例如，二甲基甲酰胺（DMF）、二甲基亚砜（DMSO）、氯苯、碳酸二乙酸或丙酮，然后逐滴加入化学式III的化合物在相同溶剂中的溶液，并使该混合物的反应在搅拌下完成。该反应在20~150℃温度下，最好在50~70℃温度下进行30分钟到15小时，反应温度越高反应时间越短，反之亦然。

得到的化学式I的化合物可用蒸发、沉淀，以盐形式的沉淀、萃取、重结晶或柱色谱法等常用的方法来处理。其中从水相中用二氯甲烷萃取粗产物被证明是成功的。因为化学式I的游离碱的提纯是很困难的，所以通过容易地结晶酸-加成化合物来进行的提纯是可行的。为此，将游离碱溶解在合适的溶剂中，例如溶解在低级醇或醚或溶解在丙酮中，接着加入至少1当量的质子酸，例如，HCl、HBr、H₂SO₄、酒石酸或柠檬酸。如果需要，可以将该混合物蒸发，产物从甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇或丙酮（如果需要再加入醚）中结晶出来。

可以用本领域中已知的方法，例如使用加碱或离子交换剂，将这些酸-加成盐转化成游离碱；另外也可以通过与药物上可接受的无机酸或有机酸反应从这些碱中得到盐。

药物上可接受的盐，例如，与无机酸形成的盐，无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸或硝酸；或与有机酸形成的盐，有机酸如酒石酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、马来酸、甲磺酸、氨基磺酸、乙酸、苯甲酸等等。

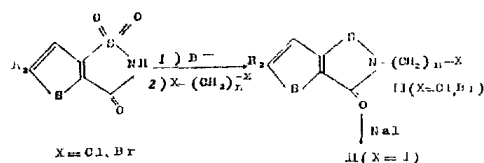
化学式II



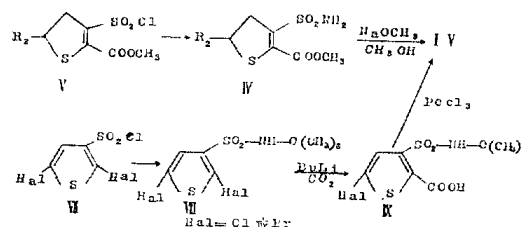
的化合物可以用常用的化学方法，即用本领域

4

内熟知的那些方法，以化学式IV的化合物为起始物根据反应途径I来制备：



实际上化学式IV的化合物是文献中已知的（US4, 028, 373, US4, 233, 333, US4, 430, 355）。至今未知的那些化合物可用化学式V和VI的化合物根据反应途径II来制备。化学式V和VI的化合物在下列文献中已有描述：US4, 076, 709, US4, 134, 898, US4, 177, 193, US4, 224, 445, US4, 230, 873, US4, 187, 303, US4, 180, 622和US4, 544, 655，反应途径II为：



化学式III的化合物由文献中得知[K·L·Howard, H·W·stewart, E·A·Conroy和J·J·Denton, 在《有机化学杂志》18, 1484 (1953)]。

化学式I的新化合物和它们的药物上可用的盐在适当的动物样品上表现出极好的抗焦虑特性。

由于这些新化合物的这些药理特性，它们可以单独地或与其它活性物质混合在一起使用，它们可以以盖仑氏制剂的形式治疗各种各样的焦虑症状而不产生催眠-镇静的副作用。

化学式I的化合物已准备用于人类，并且可用常用的方式给药，例如，口服或肠胃外给药。最好是口服药，每日剂量为0.01~10毫克/千克体重，最好为0.05~0.5毫克/千克体重。在静脉内

给药的情况中，每日剂量约为 1.0~50 微克/千克体重，最好为 10 微克/千克体重。当然医生在治疗过程中，其处方剂量可在这一标准的上下变化，这取决于病人的病情和年龄、化学式 I 的特定物质、疾病的性质和处方的类型。

化学式 I 的化合物可以单独给药或与其它药物上的活性物质一起给药。化学式 I 化合物的量约在 0.1~99% 之间。一般，药物上的活性化合物是以与合适惰性辅料和/或载体或稀释剂，例如，药物上可接受的溶剂、明胶、阿拉伯胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、植物油、聚二醇、凡士林等等形成的混合物形式使用的。

药物制剂可以是固体形式，例如，片剂、包衣片剂、栓剂、胶囊等；可以是半固体形式，例如软膏；或液体形式，例如溶液、悬浮液、乳浊液。如果合适的话，它们可以被消毒并可包含有辅料，例如防腐剂、稳定剂或乳化剂、改变渗透压的盐等等。

在特殊情况下，药物制剂可包含与其它治疗上有用物质相组合的本发明的化合物。因此，可以将本发明的化合物进行配制，例如与上述辅料和/或载体或稀释剂一起形成结合制剂。

在下面实施例中所用的缩写具有如下意义：

Ti 噻吩并异噻唑

Pyr 嘧啶

PiP 哌嗪

实施例 1

5-氯代-2-(4-(2-嘧啶基)-1-哌嗪基)丁基)噻吩并-(2,3-d)异噻唑-3(2H)-酮 1, 1-二氧化物。

将 25 毫升无水二甲基甲酰胺加入到 5.5 克 (13.6 毫摩尔) 的 2-(4-碘代丁基)-5-氯代噻吩并(2,3-d)异噻唑-3(2H)-酮 1, 1-二氧化物中，将该溶液加热到 40℃。在 60℃ 时将 2.23 克 (13.6 毫摩尔) 的 1-(2-嘧啶基)-哌嗪溶于无水二甲基甲酰胺中，然后在 1 分钟内将其加入到上述溶液中。在 60℃ 下 45 分钟后，蒸发掉溶剂，将油状橙色残余物溶解在 25 毫升的二氯甲烷中。在摇动下每次用 20 毫升水将二氯甲烷相洗涤两次，接着用总量为 130 毫升 2N 盐酸萃取 8 次。酸性含水相用固体碳酸氢酸 (pH = 7.5) 中和，然后在摇动下每次用 25 毫升二氯甲烷萃取 4 次。收集得到的有机相在硫酸钠上干燥，然后过滤、蒸发。将得到

的粗产物 (4.0 克，理论值的 57%) 溶于 45 毫升沸腾的异丙醇中，将少量不溶的副产物 (70 毫克) 从热溶液中过滤掉。在制冷器中通过反复研制使母液自然结晶，并且通过空吸将黄色产物过滤出来并用冰冷的异丙醇溶解三次。将得到的粗产物 (3.3 克；7.67 毫摩尔) 溶于 35 毫升沸腾的丙酮中，将该溶液过滤并在搅拌下冷却，然后加入 0.93 克 (7.67 毫摩尔) 浓度为 29.2% 的甲醇盐酸。所得的氢氯化物在制冷器中通过反复研制来进行结晶，然后用空吸进行过滤，用少量冰冷的丙酮溶解三次。将 2.93 克氢氯化物在 40℃ / 20 毫巴下干燥，然后悬浮在 45 毫升的水中，用饱和碳酸氢钠溶液调节其 pH 值到 7.5，每次用 30 毫升二氯甲烷萃取 4 次。将收集得到的有机相在硫酸钠上干燥，加入活性炭，过滤混合物，蒸发掉溶剂 (2.75 克产物)。用柱色谱法 (硅胶 60 : 50 : 1 : 洗涤剂 : 乙醚) 进行最后提纯。将产物再用 25 毫升异丙醇进行重结晶。

产率：2.25 克浅黄色晶体 (理论值的 38%)。

熔点：134-135.5℃ (异丙醇)

微量元素分析：

$C_{17}H_{20}N_5ClO_3S_2$ 分子量 = 441.96

| | C | H | N |
|-----|-------|------|-------|
| 计算值 | 46.20 | 4.56 | 15.85 |
| 理论值 | 46.04 | 4.62 | 15.70 |

H-核磁共振(CDCl₃)

δ (ppm): 8.29 (d; I = 4.9Hz; 2H, 嘧啶-H₄ 和 H₆), 7.28 (s; 1H; 噻吩并异噻唑-H₆), 6.47 (t; I = 4.9Hz; 1H; 嘧啶-H₅), 3.90-3.70 (m; 6H; 哌嗪-H₃ 和 H₅, 噻吩并异噻唑-CH₂-), 2.56-2.36 (m; 6H; 哌嗪-H₂ 和 H₆, -CH₂-哌嗪), 2.00-1.50 (m; 4H; 噻吩并异噻唑-C-CH₂ 和 -CH₂-C-哌嗪)。

初始物可以用如下的方法来制备。

2-(4-溴代丁基)-5-氯代噻吩并[2,3-d]异噻唑-3(2H)-酮 1, 1-二氧化物

将 15 克 (67.1 毫摩尔) 的 5-氯代噻吩并[2,3-d]异噻唑-3(2H)-酮 1, 1-二氧化物溶于 100 毫升的无水二甲基甲酰胺中，然后用纯苯将 2.82 克 (70.5 毫摩尔) 的浓度为 60% 的氯化钠悬浮液洗涤 4 次，再在冰冷却和剧烈磁性搅拌下以足够慢

的速度且温度不超过 15℃ 情况下将该悬浮液加到 DMF 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 15 分钟然后加热到 60℃，在 30 分钟内加入 43.5 克 (202 毫摩尔) 的 1, 4-二溴丁烷。在 60℃ 下 3 小时后，在 70℃ / 1.5 毫巴下蒸发该溶液。将黄色油状残余物悬浮在 40 毫升饱和碳酸氢钠溶液中，每次用 50 毫升二氯甲烷萃取该溶液 3 次。然后将收集得到的有机相用饱和碳酸氢钠再摇动二次 (2 × 50 毫升) 和用水再摇动 2 次 (共用 110 毫升水)。将有机相在硫酸钠上干燥，加入活性炭，将该混合物过滤并蒸发。将粗产物溶于 100 毫升沸腾的二乙醚中，用空吸过滤掉 500 毫克无色副产物。在蒸发掉溶剂后，留有 19.74 克的固体粗产物它无需进一步提纯可直接用于下一步反应。将 0.7 克粗产物用柱色谱法进行提纯 (硅胶 60 : 40 : 1 洗脱液 : 二氯甲烷; 收率 0.62 克)。

收率: 17.48 克无色晶体 (理论值的 73%)

熔点: 75-76℃ (二乙醚)

2- (4-碘代丁基) -5-氯代噻吩并[2, 3-d]异噻唑-3 (2H) -酮 1, 1-二氯化物。

将 2.3 克 (15.3 毫摩尔) 的碘化钠溶于 70 毫升无水丙酮中，然后一次加入 5.5 克 (15.3 毫摩尔) 的 2-4 (溴代丁基) -5-氯代噻吩并[2, 3-d]异噻唑-3 (2H) -酮 1, 1-二氯化物。在剧烈磁性搅拌下将混合物回流 90 分钟，生成了无色的、大体积的沉淀。将反应混合物蒸发，用 40 毫升二氯甲烷溶解，用饱和硫酸氢钠溶液萃取 (2 × 60 毫升)。将二氯甲烷相用 25 毫升水再摇动。将有机相在硫酸钠上干燥，过滤并蒸发。粗产物可直接用于下一步反应。将 1 克粗产物用柱色谱法提纯 (硅胶 60 : 30 : 1 : 洗脱液 : 二氯甲烷 : 石油醚 = 2 : 1; 收率 0.94 克)。

收率: 5.57 克浅黄色晶体 (理论值的 90%)

熔点: 86~87℃ (二氯甲烷)

实施例 2: (对照例)

2- (4- (4- (2-噻唑基) -1-哌嗪基) 丁基) 噻吩并[2, 3-d]异噻唑-3 (2H) -酮 1, 1-二氯化物。

熔点: 117-118℃ (异丙醇)。