



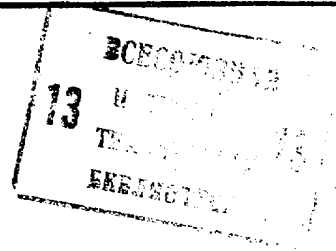
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1318164** **A3**

(5D) 4 C 07 D 339/04

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

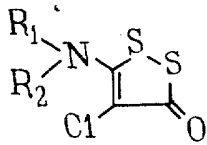


- (21) 3703553/23-04
- (22) 23.02.84
- (31) 8303005
- (32) 24.02.83
- (33) FR
- (46) 15.06.87, Бюл. № 22
- (71) Рон-Пуленк Санте (FR)
- (72) Жан-Доминик Бурзат, Клод Кот-рель, Даниель Фарж, Жан-Марк Пари и Жерар Торан (FR)
- (53) 547.738.81 (088,8)
- (56) Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. Ч. 1 М.: Мир, 1973, с. 504.
- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 5-АМИНО-1,2-ДИТИОЛ-3-ОНА
- (57) Изобретение касается замещенных серосодержащих гетероциклических соединений, в частности производных

5-амино-1,5-дитиол-3-она (АТ) общей формулы: $S-S-C(O)-CCl_2 = C-NR_1R_2$, где $R_1 = CH_3$; R_2 - бензил, фенэтил или R_1 и R_2 с азотом - гетероцикл: 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалиновый, или его 4-метилзамещенный; 1,2,3,4-тетрагидроизохолиновый; 1,2,4,5-тетрагидро-3Н-бензазепиновый или изоиндолиловый, которые оказывают влияние на ревматические заболевания. Цель - создание новых активных веществ указанного класса. Получение АТ ведут из 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-она и соответствующего амина в присутствии бикарбоната калия в среде метанола с последующим выделением целевого продукта. Испытания АТ показывают, что они нетоксичны и эффективны при лечении остаточных явлений ревматических заболеваний. 2 табл.

(19) **SU** (11) **1318164** **A3**

Изобретение относится к органическому синтезу биологически-активных соединений, а именно производных 5-амино-1,2-дитиол-3-она общей формулы



где R₁ - метил;

R₂ - бензил или фенэтил, или

R₁ и R₂ образуют с атомом азота 4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалиновый, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолиновый, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолиновый, 3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазиновый, 1,2,4,5-тетрагидро-3Н-бензазелиновый или изоиндолиловый цикл,

обладающих фармакологическими свойствами, которые дают возможность применять их для лечения ревматических заболеваний.

Целью изобретения является создание на основе известных методов способа получения новых соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Пример 1. Суспензию 5,5 г бикарбоната калия в растворе 9,35 г 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-она и 8,14 г 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина в 75 см³ метанола перемешивают в течение 20 ч при температуре примерно 20°C. Растворимый продукт отделяют фильтрацией, промывают 3 раза при помощи 30 см³ (всего) метанола, затем 5 раз при помощи 100 см³ (всего) дистиллированной воды и сушат воздухом при температуре примерно 20°C. После рекристаллизации в ацетонитриле получают 10,3 г 4-хлор-5-(4-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1-хиноксалинил)-1,2-дитиол-3-она, плавящегося при 132°C.

Пример 2. Поступают аналогично примеру 1, но исходят из 9,35 г 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-она и 7,3 г 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, получают после рекристаллизации в ацетонитриле 8,9 г 4-хлор-5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)-1,2-дитиол-3-она, который плавится при 120°C.

Пример 3. Поступают так же, как в примере 1, но исходят из 11,2 г 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-она и 8,9 г

3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазина, получают после рекристаллизации в ацетонитриле 10,2 г 4-хлор-5-(1,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-4-ил)-1,2-дитиол-3-она, который плавится при 143°C.

Пример 4. Данный пример осуществляют аналогично примеру 1, но исходят из 9,3 г 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-она и 7,3 г 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, получают после рекристаллизации в ацетонитриле 10,8 г 4-хлор-5-(1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)-1,2-дитиол-3-она, который плавится при 114°C.

Пример 5. Проводят аналогично примеру 1, но исходят из 7,8 г 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-она и 5 г изоиндолина, получают после рекристаллизации в диоксане 6,9 г 4-хлор-5-(2-изоиндолинил)-1,2-дитиол-3-она, который плавится при 194°C.

Пример 6. Поступают так же, как в примере 1, но исходят из 3,16 г 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-она и 2,5 г 1,2,4,5-тетрагидро-3Н-бенз(д)азепина, получают после рекристаллизации в ацетонитриле 2,3 г 4-хлор-5-(1,2,4,5-тетрагидро-4Н-3-бенз(д)азепинил)-1,2-дитиол-3-она в форме порошка охрового цвета, который плавится при 141°C.

Пример 7. В раствор 11,2 г 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-она в 350 см³ метанола добавляют 6 г бикарбоната калия, затем раствор 8 г N-метилфенэтиламина в 150 см³ метанола. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 ч при 20°C, затем фильтруют и концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении (2,7 кПа) при 40°C. Остаток растворяют в 210 см³ метиленхлорида, полученный раствор промывают 3 раза при помощи всего 60 см³ дистиллированной воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении (2,7 кПа) при 40°C. Полученные кристаллы подвергают рекристаллизации в смеси изопропилового простого эфира и этилацетата (75-25 объемы, таким образом получают 5,3 г 4-хлор-5-[N-метил-N-(2-фенилэтил)амино]-1,2-дитиол-3-она в виде желтых кристаллов, которые плавятся при 75°C.

Пример 8. Пример осуществляют аналогично примеру 7, но исходят

из 11,7 г 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-она и 7,6 г N-метилбензиламина, получают 15,6 г маслянистого неочищенного продукта, растворяют в 50 см³ метилхлорида и полученный раствор сливают на 450 г силикагеля, содержащегося в колонне диаметром 6 см. Элюирование сначала осуществляют при помощи 2,7 л смеси циклогексана и этилацетата (70-80 объемы), соответствующий элюат сбрасывают. Затем элюирование осуществляют при помощи

3,5 л смеси, которая использовалась выше, соответствующий элюат концентрируют до сухого состояния при пониженном давлении (0,13 кПа) при 20°C. Таким образом, получают 12,3 г 4-хлор-5(N-бензил-N-метиламино)-1,2-дитиол-3-она в форме желтого масла /R_f = 0,36, тонкослойная хроматография на силикагеле, элюант циклогексанэтилацетат (70-30 объемы).

В табл. 1 приведены данные элементного анализа.

Т а б л и ц а 1

При- мер, №	C, %		H, %		Cl, %		N, %		S, %	
	Рассчи- тано	Найдено	Рассчи- тано	Найдено	Рассчи- тано	Найдено	Рассчи- тано	Найдено	Рассчи- тано	Найдено
1	48,23	48,5	3,71	3,7	11,87	-	9,38	9,7	21,46	21,2
2	50,79	50,9	3,55	3,6	12,49	-	4,93	4,9	22,60	23,1
3	46,23	46,1	2,82	2,8	12,41	-	4,90	4,7	22,44	22,3
4	50,79	50,8	3,55	3,7	12,49	-	4,93	4,8	22,60	22,2
5	48,98	49,0	2,99	3,1	13,14	13,3	5,19	5,1	23,77	23,5
6	52,43	52,0	4,06	3,7	11,91	12,0	4,70	4,9	21,53	22,3
7	50,43	50,4	4,23	4,3	12,40	12,8	4,90	4,9	22,44	22,2
8	48,61	48,3	3,71	3,9	13,04	13,7	5,15	4,9	23,60	23,7

Изучение биологической активности проводят следующим образом.

В стерилизованные чашки Петри, обычно используемые для клеточных культур, помещают $2 \cdot 10^6$ перитонеальных макрофаг стимулированных мышей. После срачивания клеток за примерно 2 ч осуществляют двойную промывку в изотоническом фосфатном буферном растворе для удаления несросшихся клеток, а затем вводят 2 см³ раствора Dulbecco, содержащего 15% сыворотки новорожденного теленка (SVN).

Затем вводят изучаемое соединение, растворенное в 100 мкл воды или 5 мкл диметилформамида или диметилсульфоксида (в соответствии с растворимостью соединения) таким образом, чтобы раствор содержал 0,25% реакционной среды. Полученный препарат оставляют для инкубации при 37°C в течение 18 ч в атмосфере, содержащей 10% CO₂.

После промывания в изотоническом фосфатном буферном растворе заменя-

ют инкубационную среду на 2 см³ суспензии зимозана (концентрация 0,04%) в среде Dulbecco, содержащей 15% SVN, затем вводят, как указано выше, изучаемое соединение. Наконец вводят 0,5 мCi ¹⁴C₁-глюкозы, содержащей в 100 л 0,05%-ного раствора этанола, и осуществляют фагоцитоз в течение 30 мин при 37°C в атмосфере, содержащей 10% CO₂.

Потребление глюкозы во время активации с помощью пентозфосфатов сопровождается освобождением ¹⁴CO₂ в среде ¹⁴CO₂, растворенное в среде, освобождается и улавливается для измерения радиоактивности с помощью сцинтиллярного счетчика.

Используют 5 чашек Петри с изучаемым соединением и определяют по отношению к культурам, взятым для сравнения, выращенным в тех же условиях, процент торможения активации с помощью пентоз у макрофаг по следующей формуле:

$$1\% = 100 - \frac{\text{число } \text{дрм} X - \text{число } \text{дрм} T \cdot 100}{\text{число } \text{дрм} Z - \text{число } \text{дрм} T},$$

где 1% - процент торможения;

дрм - число разделений в минуту;

X - усредненные образцы изучаемого соединения при заданной концентрации;

T - усредненные образцы, взятые для сравнения;

Z - усредненные образцы, обработанные одним зимозаном.

Результаты испытаний, а также данные по токсичности приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

При- мер, №	Токсичность (мыши) LD ₅₀ мг/кг (орально)	Активация макрофаг, % торможения при указанной концент- рации
1	атокс. 900	55% при $5 \cdot 10^{-6}$ М
2	"- 900	50% при $5 \cdot 10^{-6}$ М
3	>900	36% при $5 \cdot 10^{-6}$ М
4	атокс. 8000	56% при $5 \cdot 10^{-6}$ М
5	"- 900	75% при $5 \cdot 10^{-5}$ М
6	"- 900	50% при $4 \cdot 10^{-6}$ М
7	"- 900	50% при $4 \cdot 10^{-6}$ М
8	"- 900	20% при $5 \cdot 10^{-6}$ М

Новые соединения могут входить в состав лечебных средств в свободной форме или в форме солей с кислотой, с металлами или с приемлемыми с фармацевтической точки зрения основаниями в чистом виде или в смеси с любым другим фармакологически совместным продуктом, который может быть как инертным, так и физиологически активным. Эти лечебные средства могут быть введены стоматологическим, парентеральным, прямокишечным или местным способом.

Для стоматического применения могут быть использованы таблетки, пилюли, порошки (в частности, в капсу-

лах из желатина или кубиках) или гранулы, в которых активный продукт смешан с одним или несколькими инертными разбавителями такими, как крахмал, целлюлоза, сахароза, лактоза или двуокись кремния. Эти композиции могут также включать другие материалы, отличные от разбавителей, например одни или несколько смазывающих материалов таких, как стеарат магния или тальк, красящий агент, защитную оболочку (драже) или глазурь.

В качестве жидких композиций для стоматического применения можно использовать приемлемые с фармацевтической точки зрения растворы, суспензии, эмульсии, сиропы и элексиры, содержащие инертные разбавители такие, как вода, этанол, глицерин, растительные масла или парафиновое масло. Эти композиции могут также содержать материалы, отличные от разбавителей, например смачивающий, подслащивающий желатинирующий, ароматизирующий или стабилизирующий агенты.

Стерильные композиции для парентерального применения могут быть в предпочтительном варианте водными или неводными растворами, суспензиями или эмульсиями. В качестве растворителя или носителя можно использовать воду, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растворительные масла, в частности оливковое масло, органические сложные растворы для инъекций, например этилолеат или другие подходящие органические растворители. Эти композиции могут также содержать добавки, в частности смачивающие и изотонические агенты, эмульгаторы, диспергирующие или стабилизирующие агенты. Стерилизация может быть осуществлена различными способами, например, при помощи асептической фильтрации, вводя в композицию стерилизующие агенты, при помощи облучения или при помощи нагревания. Они могут быть также получены в виде твердых стерильных композиций, которые могут быть растворены в момент применения в стерильной среде для инъекций.

Композиции введения через прямую кишку могут иметь форму суппозитория или капсул для введения через прямую кишку, которые содержат кроме активного продукта наполнители такие, как масло какао, полусинтетические глицериды или полиэтиленгликоли.

Композиции для местного применения могут, например, иметь вид кремов, мазей, лосьонов, глазных капель, лекарственных для слизистой оболочки горла или рта, капель для введения в нос или аэрозолей.

В терапии человека продукты, являющиеся предметом согласно изобретения, особенно эффективны при лечении остаточных явлений ревматических заболеваний.

Дозы зависят от желаемого эффекта и от продолжительности лечения, в общем случае они содержатся в области 50 - 1000 мг в день при стоматическом применении для взрослого пациента в один или несколько приемов.

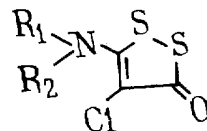
Врач сам определит искомую дозу, которая может изменяться в зависимости от возраста, веса и многих других факторов, характерных для каждого пациента.

Пример лекарственной композиции. Получают в соответствии с известными процедурами таблетки, содержащие 50 мг активного продукта, имеющие следующий состав, мг:

4-Хлор-5-(1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолил)-1,2-дитиол-3-он	50
Крахмал	60
Лактоза	50
Стеарат магния	2

Таким образом, благодаря предлагаемому способу получены соединения общей формулы, обладающие ценными фармакологическими свойствами.

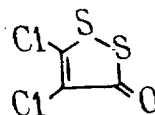
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я
Способ получения производных 5-амино-1,2-дитиол-3-она общей формулы



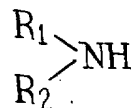
где R₁ - метил;

R₂ - бензил или фенэтил, или R₁ и R₂ образуют с атомом азота 4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалиновый, 1,2,3,4-тетрагидрохинолиновый, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолиновый, 3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазиновый, 1,2,4,5-тетрагидро-3Н-бензазепиновый или изоиндолиловый цикл,

отличающийся тем, что 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-он формулы



30 подвергают взаимодействию с амином общей формулы



35 в присутствии бикарбоната калия в среде метанола с выделением целевого продукта.

Редактор Ю.Середа Составитель Н.Нарышкова
Техред М.Моргентал Корректор И.Муска

Заказ 2441/58 Тираж 371 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