

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**201330 B**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

C 07 D 513/14  
A 61 K 31/425

(22) Bejelentés napja: 1989.09.07. (21) 4730/89

(30) Bejelentés elsőbbsége:  
(2202/88) 1988.09.08. AT

(40) Közzététel napja: 1990.05.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma  
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.10.28.

(72) Feltalálók:

dr. BINDER Dieter  
Bécs,  
dr. ROVENSZKY Franz,  
Bruck/Leitha  
dr. FERBER Hubert Peter,  
Ansfelden, (AT)

(73) Szabadalmaz:

Chemisch Pharmazeutische  
Forschungsgesellschaft m.b.H.,  
Linz (AT)

## (54) ELJÁRÁS ÚJ TIENO[3',4'-4,5]IMIDAZO[2,1- -B]TIAZOL-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

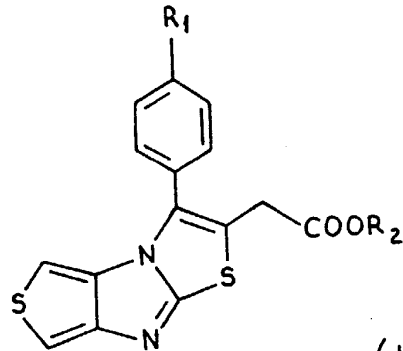
A találmány szerinti eljárás (I) általános képletű, új tieno[3',4'-4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-származékok - a képletben

R<sup>1</sup> halogénatom és

R<sup>2</sup> hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport -

előállítására vonatkozik.

A vegyületek immunrendszert stimuláló hatásúak.



(1)

**HU 201330 B**

A leírás terjedelme: 4 oldal, 3 rajz 7 ábra

A találmány tárgya eljárás új tieno[3',4'-4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-származékok előállítására és az immunrendszert stimuláló gyógyszerekben való alkalmazásuk.

S.C. Gilman és munkatársai az Agents and Actions, 17, 1 (1985) irodalmi helyen a 3-(p-klór-fenil)-tiazolo[3,2-a]benzimidazol-2-ecetsavat gyulladásgátló és immunmoduláló anyagként írták le.

Azt találtuk, hogy a tieno[3',4'-4,5]-imidazo[2,1-b]tiazol-származékok a technika állásához képest jobb farmakológiai hatással rendelkeznek.

A találmány tárgya ezért eljárás új, (I) általános képletű vegyületek - a képletben R<sup>1</sup> halogénatom és R<sup>2</sup> hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport -

előállítására. Az (I) általános képletű tieno[3',4'-4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-származékokat a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy

egy (II) általános képletű vegyületet, amelyben R<sup>1</sup> jelentése a fenti és R<sup>2</sup> 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy savaddíciós sóját vízelvonó szer jelenlétében ciklizáljuk majd

kivánt esetben egy fenti módon kapott (I) általános képletű vegyületet, amelyben R<sup>2</sup> 1-4 szénatomos alkilcsoport, alkalikus körülmények között olyan (I) általános képletű vegyületté szappanosítunk el, amelyben R<sup>2</sup> hidrogénatom.

A leírásban az „1-4 szénatomos alkilcsoport” kifejezés egyenes vagy elágazó szénláncú telített, 1-4 szénatomos szénhidrogén-csoportra, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-csoportra utal. A „halogén” kifejezés klór-, bróm- vagy fluoratomot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek egy előnyös csoportját képezik azok a vegyületek, amelyekben R<sup>1</sup> klóratom és R<sup>2</sup> hidrogénatom vagy metilcsoport.

Különösen előnyös vegyület a 3-(4-klór-fenil)-tieno[3',4'-4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-2-ecetsav-metil-észter és a 3-(4-klór-fenil)-tieno[3',4'-4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-2-ecetsav.

A (II) általános képletű vegyületek ciklizálásához vízelvonó reagensként minden szokásosan alkalmazott vízelvonó szer használható. Előnyösen a polifoszorsav vagy foszfor-oxi-klorid jön szóba, amely egyúttal oldószerként is szolgálhat. Különösen előnyös a foszfor-oxi-klorid. A ciklizálási hőmérsékletnek körülbelül 60 és 110 °C között kell lennie. Foszfor-oxi-kloriddal való ciklizálás esetén legjobb, ha a forrás hőmérsékletén dolgozunk. A reakcióidő a hőmérséklettől és a ciklizálószerrel függően 5 perc és 4 óra között változik, előnyösen 5-30 perc.

A reakcióelegy feldolgozása a szokásos tisztítási módszerekkel, így átkristályosítással, extrakcióval, oszlopkromatográfiásan és hasonló eljárásokkal történik. Előnyösen úgy

járunk el, hogy a foszfor-oxi-klorid feleslegét desztillációval eltávolítjuk, a kapott oldatot semlegesítjük és etil-acetáttal extraháljuk.

Kivánt esetben az (I) általános képletű észtert bázissal, előnyösen ekvivalens mennyiségű alkálifém-hidroxid-oldattal 5 perc és 1 óra közötti ideig, és előnyösen egy oldás-közvetítő, például metanol vagy etanol hozzáadását követően forralva, csaknem kvantitatív kitermeléssel szappanosítjuk el olyan (I) általános képletű vegyületté, amelyben R<sup>2</sup> hidrogénatom. Különösen előnyös az elszappanosítás, ha az észtert metanolban szuszpendáljuk, egy ekvivalens mennyiségű hígított nátrium-hidroxidot adunk hozzá, és visszafolytatás közben 5-25 percig forraljuk az elegyet.

A (II) általános képletű vegyületeket az irodalomból ismert (III) általános képletű vegyületekből (F.Outerquin és C.Paulmier, Bull. Soc. Chim. Fr., 5-6, 159-163 [1983]) és (V) általános képletű vegyületekből [C.F.H. Allen, J.B. Normington és C.V. Wilson, Can.J. Research 11, 382 (1934)] kiindulva, az (A) reakcióvázlatnak megfelelően, a szokásos és minden szakember által ismert kémiai módszerekkel állíthatjuk elő.

Az új (I) általános képletű vegyületek in vitro kísérletekben az immunrendszert kiválóan stimulálják. Az immunrendszer ezen stimulálását például patkányban adjuvánssal indukált poliartitisz-tesztben a vizsgálandó anyag gyulladásgátló aktivitásának mérésével határozhatjuk meg.

Ebben a tesztrendszerben a jelen találmány 2. példája szerinti vegyület (A vegyület) gyulladásgátló hatását a 3-(4-klór-fenil)-tiazolo[3,2-a]benzimidazol-2-ecetsav (Tilomisol) hatásával hasonlítjuk össze (3. példa). Ebből az összehasonlításból világosan látszik, hogy a jelen találmány szerinti vegyület hatása felülmúlja a Tilomisolét.

Ezen farmakológiai tulajdonságaik következtében az új vegyületeket magukban vagy más hatóanyagokkal keverve, a szokásos galenikus készítmények formájában a hibás immunrendszer által okozott megbetegedések, például rák vagy reumaszerű arthritis kezelésére gyógyszerként alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületeket emberek kezelésére ajánljuk, és adagolásuk a szokásos módon, például orálisan vagy parenterálisan történhet. A vegyületeket előnyösen orálisan adjuk be, a napi dózis körülbelül 0,1 és 100 mg/kg testsúly, előnyösen 0,2 és 20 mg/kg testsúly közötti. A kezelőorvos a beteg általános állapotától és korától, valamint az (I) általános képletű anyagtól, a betegség természetétől és a készítmény formájától függően ennél nagyobb és kisebb dózist is felírhat.

Amennyiben a találmány szerinti anyagokat megelőzésre használjuk, a dózisek körülbelül ugyanolyan határok között változ-

nak, mint a kezelés esetében. Megelőzés céljára is az orális adagolás az előnyös.

Az (I) általános képletű vegyületeket magukban vagy más gyógyászatiilag hatásos anyagokkal együtt is adagolhatjuk, ekkor az (I) általános képletű vegyületek 0,1 és 99% közötti mennyiségben vannak jelen. Általában a gyógyászatiilag hatásos vegyületeket megfelelő közömbös segéd- és/vagy hordozóanyagokkal vagy hígítószerekkel, például gyógyászatiilag ártalmatlan oldószerekkel, zselatinnal, gumiarabikummal, tejcukorral, keményítővel, magnézium-sztearáttal, talkummal, növényi olajokkal, polialkilénlikollal, vazelinel és hasonlókkal keverjük.

A gyógyászati készítmények lehetnek szilárd formájúak, például tabletták, draszták, kúpok, kapszulák és hasonlóak, félszilárd formájúak, például kenőcsök vagy folyékonyak, például oldatok, szuszpenziók vagy emulziók. Adott esetben ezek a készítmények steriliek és segédanyagokat, például konzerváló-, stabilizáló- vagy emulgeálószerket, az ozmózisnyomás megváltoztatására sókat és hasonlókat tartalmazhatnak.

A találmány szerinti vegyületeket a gyógyászati készítmények különösen más, gyógyászatiilag értékes anyagokkal együtt tartalmazhatják. Ennek megfelelően például a fentebb említett segéd- és/vagy hordozóanyagokkal vagy hígítószerekkel a találmány szerinti vegyületek kombinált készítményekké alakíthatók.

#### 1. példa

*3-(4-Klór-fenil)-tieno[3',4'-4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-2-ecetsav-metil-észter*

8,00 g (17,3 mmol) 4-(4-klór-fenil)-4-oxo-3-((1H-tieno[3,4-d]imidazol-2-il)-tio)-butánsav-metil-észter-hidrobromidot 75 ml foszfor-oxi-kloridban szuszpendálunk, és 10 percig forraljuk a szuszpenziót. A foszfor-oxi-triklorid feleslegét ledesztilláljuk, és a maradékot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük. Az elegyet ezután három alkalommal, összesen 500 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot acetontól átkristályosítjuk.

Kitermelés: 2,00 g (az elméleti 31,8%-a)

Op.: 188-190 °C (aceton)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) delta (ppm): 7,68 (s, 4H, pH-H); 7,22; 7,19; 6,54; 6,51; (AB, 2H, Th-H); 3,81 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-COO-); 3,67 (s, 3H, -COOCH<sub>3</sub>).

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

*3-Bróm-4-(4-klór-fenil)-4-oxo-butánsav-metil-észter:*

4

50,0 g (0,221 mol) 4-(4-klór-fenil)-4-oxo-butánsav-metil-észter (C.F.H. Allen, J.B. Normington és C.V. Wilson, Can.J. Research 11, 382 [1934]) 250 ml jégcetben oldunk, és három csepp jégcetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Ezután keverés közben 35,3 g (0,221 mol) brómot csepegtetünk az elegyhez, oly módon, hogy kifejezett barna színeződés ne alakulhasson ki. Az adagolás befejezése után az elegyet még 15 percig keverjük, majd a jégcetet ledesztilláljuk.

A maradékot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük és három alkalommal, összesen 600 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 67,2 g sárga színű olaj marad vissza, amelyet metanollal eldolgozunk, és metanolból átkristályosítunk.

Kitermelés: 65,2 g szintelen kristály (az elméleti 97%-a)

Op.: 48-49 °C (metanol)

*4-(4-Klór-fenil)-4-oxo-3-((1H-tieno[3,4-d]imidazol-2-il)-tio)-butánsav-metil-észter-hidrobromid*

4,00 g (25,6 mmol) 1,3-dihidro-tieno[3,4-d]imidazol-2-iont és 7,11 g (23,3 mmol) 3-bróm-4-(4-klór-fenil)-4-oxo-butánsav-metil-észter 100 ml abszolút metanolban oldunk és 1,5 órán át forralunk. Ezután az oldathoz körülbelül 1 g aktív szenet adunk, az elegyet szűrjük és bepároljuk. A kapott maradékot dietil-éterrel eldolgozzuk.

Kitermelés: 9,10 g (az elméleti 84,6%-a) bézs színű kristályos anyag

Op.: 180-185 °C (bomlik) (aceton)

40

#### 2. példa

*3-(4-Klór-fenil)-tieno[3',4'-4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-2-ecetsav*

45

2,00 g (5,51 mmol) 3-(4-klór-fenil)-tieno[3',4'-4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-2-ecetsav-metil-észter 20 ml metanolban szuszpendálunk, 3 ml 2 n vizes nátrium-hidroxidot adunk hozzá, és 15 percen át forraljuk az elegyet, majd körülbelül 10 ml-re bepároljuk és 2 n sósavval megsavanyítjuk. A kivált terméket leszívjuk, három alkalommal desztillált vízzel mossuk, majd metanolból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 1,50 g (az elmélet 78%-a) szintelen kristályos anyag

Op.: 200-210 °C (bomlik) (metanol)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) delta (ppm): 8,87 (s, széles, 1H, -COOH); 7,72 (s, 4H, Ph-H); 7,42; 7,39; 6,77; 6,74; (AB, 2H, Th-H); 3,83 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-COO-).

60

## 3. példa

Az immunmoduláló hatás vizsgálata a patkányban adjuvánsal indukált poliartthritis-tesztben

A 3-(4-klór-fenil)-tieno[3',4'-4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-2-ecetsav (A vegyület, a jelen bejelentés 2. példája szerint előállított vegyület) gyógyászati hatását a 3-(4-klór-fenil)-tiazolo[3,2-a]benzimidazol-2-ecetsav (Tilomisol, B vegyület) hatásával hasonlítottuk össze a patkányban adjuvánsal indukált poliartthritis-tesztben.

A vizsgálathoz immunhibával született nőstény Lewis ptkányokat használtunk, amelyeknek a vizsgálandó anyagokat 16 napon át naponta, 10 mg/kg testtömeg koncentrációban intraperitoneálisan adagoltuk. Anyagonként 6

állatot vizsgáltunk. Kontrollként azok az állatok szolgáltak, amelyek a hatóanyag helyett 0,5%-os karboxi-metil-cellulózt kaptak. A 0. napon, azaz a vizsgálandó anyag adagolását megelőző napon minden kísérleti állat jobb talpába szubplantárisan 0,75 mg Mycobacterium butyricum 0,1 ml Freud-adjuvánsal készült oldatát injektáltuk. A 11-14. napoktól kezdve a bal talpban, amelybe semmit nem injektáltunk, egy szekunder reakció játszódott le, amely a talp megduzzadását idézte elő. Mivel ezt a duzzadást egy immunreakció váltja ki, így az olyan anyagokat, amelyek ezt a genetikai eredetű és kóros immunreakciót csökkentik, immunmodulátoroknak nevezzük. A duzzadást naponta térfogatméréssel meghatároztuk, és ml-ben fejeztük ki.

A kísérletben kapott adatokat a táblázatban és az 1. ábrán foglaltuk össze.

Táblázat

Talptérfogat (ml)

Nap	Kontroll (0,5% CMC)	Tilomisol 10 mg/kg i.p.	A vegyület 10 mg/kg i.p.
0.	0,39 ± 0,02	0,39 ± 0,02	0,39 ± 0,02
11.	0,41 ± 0,02	0,45 ± 0,02 <sup>***</sup>	0,38 ± 0,02 <sup>***</sup>
12.	0,41 ± 0,03	0,46 ± 0,02 <sup>***</sup>	0,39 ± 0,02
13.	0,41 ± 0,02	0,45 ± 0,02 <sup>***</sup>	0,39 ± 0,01*
14.	0,47 ± 0,07	0,45 ± 0,01	0,44 ± 0,02
16.	0,50 ± 0,05	0,53 ± 0,05	0,46 ± 0,03*

\*szignifikáns növekedés \* szignifikáns csökkenés

CMC: karboxi-metil-cellulóz

Mint az a Táblázatból és az 1. ábrából látható, az immunreakcióra visszavezethető szekunder reakciót csak az A vegyület gátolta minden vizsgált időpontban.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű, új tieno[3',4'-4,5]imidazo[2,1-b]tiazol-származékok - a képletben

R<sup>1</sup> halogénatom és

R<sup>2</sup> hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport -

előállítására, azzal jellemezve, hogy

egy (II) általános képletű vegyületet, amelyben R<sup>1</sup> jelentése a fenti és R<sup>2</sup> 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy valamely savaddíciós sóját vizelvonó szer jelenlétében ciklizálunk, majd

kívánt esetben egy ily módon kapott (I) általános képletű vegyületet, amelyben R<sup>2</sup> 1-4 szénatomos alkilcsoport, alkalikus körülmények között R<sup>2</sup> helyén hidrogénatomot tar-

talmazó (I) általános képletű vegyületté szappanosítunk el.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a ciklizálást polifoszorsav vagy foszfor-oxi-klorid vízelvonó reagenssel, 60-110 °C közötti hőmérsékleten, 5 perc és 4 óra közötti reakcióidő alkalmazásával végezzük, és a vízelvonó reagens egyúttal oldószerként is szolgál.

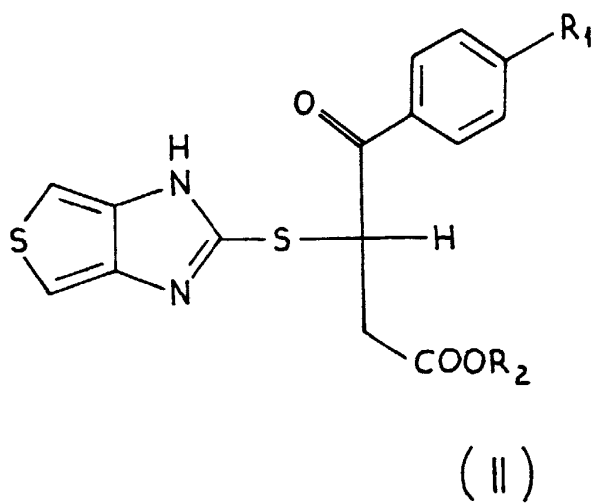
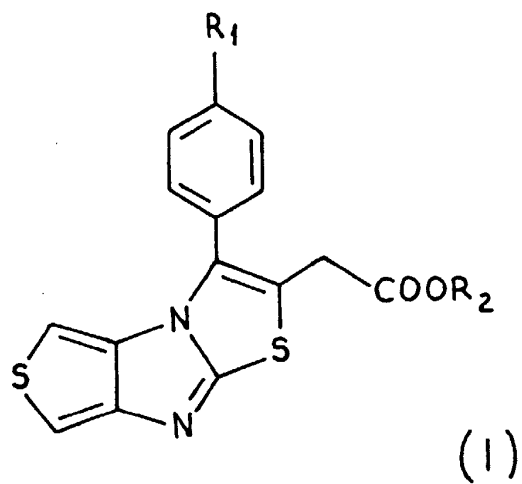
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a ciklizálást foszfor-oxi-kloriddal, a forrás hőmérsékletén 5-30 percig végezzük.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az elszappanosítást ekvivalens mennyiségű hig alkálifém-hidroxid-oldattal, oldószer hozzáadása mellett, 5-60 perces forralással végezzük.

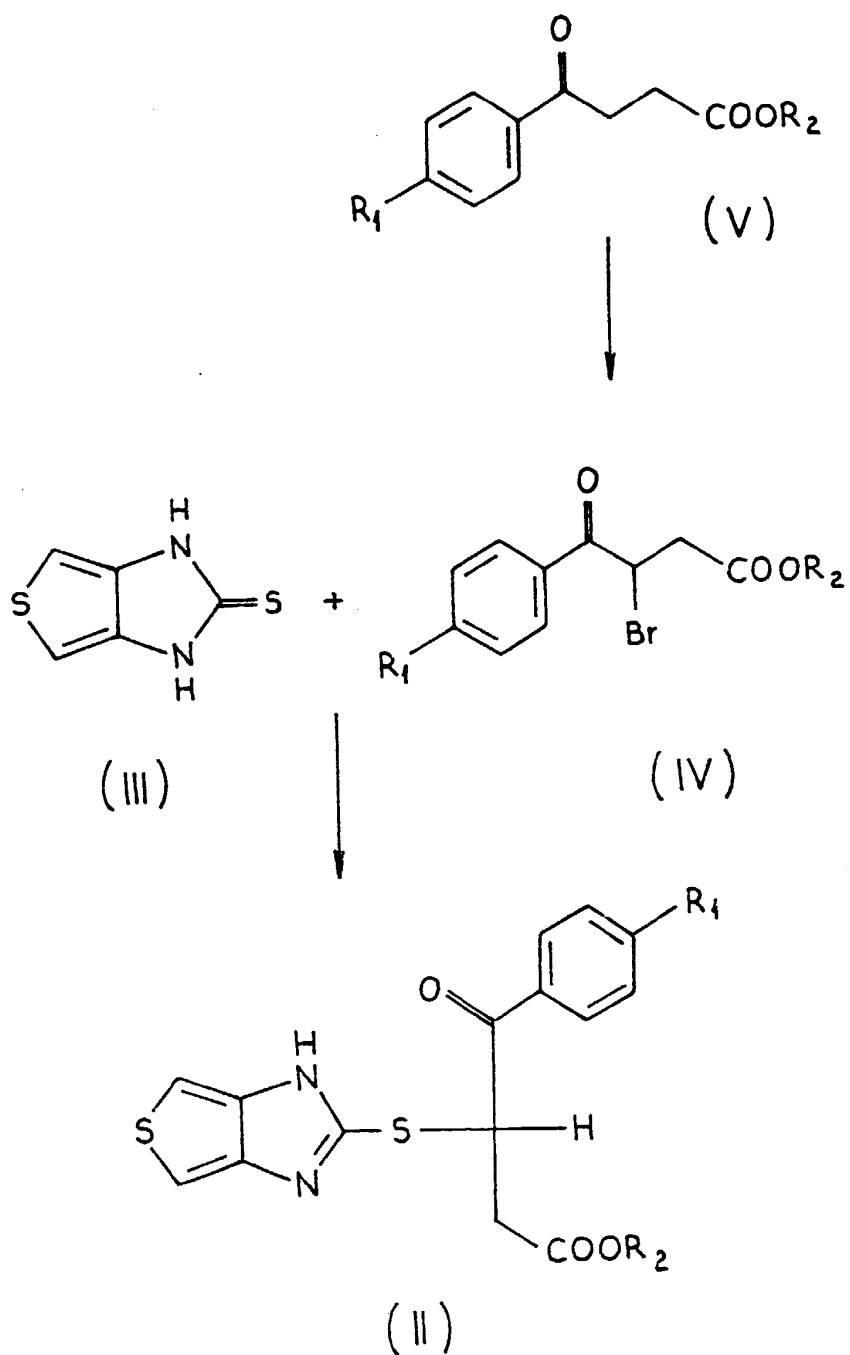
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az elszappanosítást metanolos oldatban, hig nátrium-hidroxiddal, 5-25 perces forralással végezzük.

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest -  
A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető  
R 4963 - KJK

91.3459.66-13-2 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Szabo Viktor vezérigazgató



Areakcióvázlat



1. ábra

