



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К П А Т Е Н Т У

(11) 957765

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 31.03.81 (21) 3264742/23-04

(23) Приоритет - (32) 02.04.80

(31) 136591 (33) США

Опубликовано 07.09.82. Бюллетень № 33

Дата опубликования описания 07.09.82

(51) М. Кл.³

C 07 D 277/24//
A 61 K 31/425

(53) УДК 547.789.
.1.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Кен Мацумото и Питер Пек Кох Хо
(Япония)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Эли Лилли энд Компани"
(США)

ВСЕСОЮЗНАЯ

13

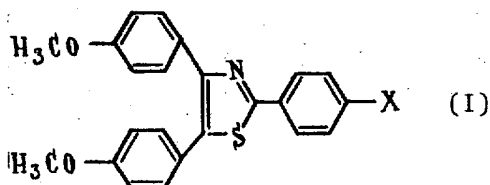
ПАТЕНТНО-
ТЕХНИЧЕСКАЯ
БИБЛИОТЕКА

13

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ
ТРИАРИЛТИАЗОЛОВ

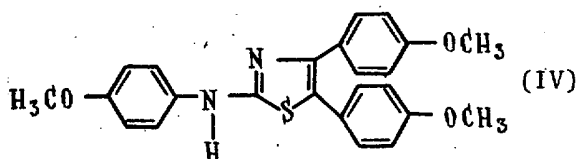
1

Изобретение относится к способам
получения новых замещенных триарилти-
азолов общей формулы



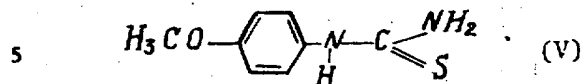
где X - атом водорода, брома, хлора
или фтора,
которые проявляют фармакологическую
активность в качестве ингибиторов
простагландина синтетазы, обезболи-
вающих агентов, противовоспалительных
агентов, антиартритных агентов, анти-
пиретических и антитромботических
агентов, и могут найти применение в

медицине.
Известен способ получения производ-
ного тиазола формулы

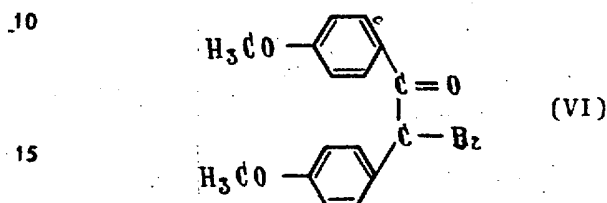


2

который заключается в том, что соеди-
нение формулы



подвергают взаимодействию с диметокси-
замещенным бензоином формулы

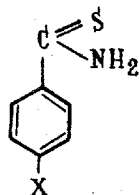


в среде спирта при температуре кипе-
ния реакционной смеси [1].
Соединение формулы (IV) обладает
антивоспалительной активностью.

Целью изобретения является получе-
ние новых триарилтиазолов, расширя-
ющих арсенал средств воздействия на
живой организм.

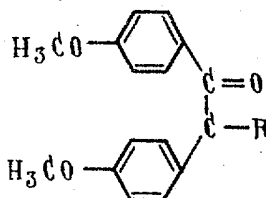
Поставленная цель достигается тем,
что согласно способу получения соеди-

нений общей формулы (I), тиобензамид общей формулы



(II)

где X имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с диметокси-замещенным бензоином общей формулы



(III)

где R - гидроксил или атом хлора, в среде органического растворителя при 20-150°C, при условии, что когда R - гидроксил, процесс ведут в присутствии кислотного катализатора.

При этом в качестве органического растворителя используют, предпочтительно, диоксан или толуол.

Прием в случае, когда R - атом хлора, процесс ведут, предпочтительно, при 100°C.

При этом процесс ведут в течение 2-3 ч.

Кроме того, в случае, когда R - гидроксил, процесс ведут, предпочтительно, при 60-150°C.

При этом процесс ведут в течение 3 дней.

Приготовление 4,4'-диметоксидезилхлорида.

100 г (0,37 моль) анизоина и 45 мл (0,55 моль) пиридина нагревают до тех пор, пока анизоин полностью не перейдет в раствор. После охлаждения химического стакана на ледяной бане образуется твердое вещество. Твердое вещество размельчают и затем 36 мл (0,5 моль) тионилхлорида добавляют при перемешивании с получением жидкой смеси. Через 1 ч добавляют 250 мл воды и органические вещества экстрагируют эфиром, промывают водой, высушивают над сульфатом натрия и выпаривают с получением маслянистого остатка. Большую часть масла экстрагируют эфиром и остаток твердого вещества отфильтровывают. Охлаждение приводит к получению желто-коричневого твердого вещества, которое отфильтровывают и отбирают. Перекристаллизация из эфира приводит к получению 37,9 г (36%) твердого вещества. Продукт имеет температуру плавления 80-81°C.

Элементный анализ:

Вычислено, %: C 66,10; H 5,20;

C1 12,19.

$C_{15}H_{15}ClO_3$

Найдено, %: C 66,33; H 5,49;

5 C1 12,22.

Приготовление 4-фтортиобензамида.

100 г (0,826 моль) 4-фторбензонитрила растворяют в 500 мл пиридина и 116 мл триэтиламина. Поток сульфида водорода барботируют через раствор при комнатной температуре в течение 3,5 ч, затем смесь выливают в ледяную воду. Получают желтое твердое вещество, которое отфильтровывают и затем высушивают при 65°C под вакуумом. Полученный продукт имеет температуру плавления 145-147°C и составляет 107,5 г (84%-ный выход).

Элементный анализ:

Вычислено, %: C 54,18; H 3,90;

20 N 9,03.

C_7H_6FNS

Найдено, %: C 53,95; H 4,10;

N 9,22.

Приготовление тиобензамида.

Следуя методике примера 2, тиобензамид получают с использованием 103 г (1,0 моль) бензонитрила в качестве исходного материала. Продукт имеет температуру плавления 114,5-117°C и составляет 74,4 г (54%-ный выход). Масс-спектр показывает ожидаемый молекулярный ион при отношении массы к заряду $m/e = 137$.

Элементный анализ:

Вычислено, %: C 61,28; H 5,14;

35 N 10,21.

C_7H_7NS

Найдено, %: C 61,43; H 5,44;

N 10,48.

Приготовление 4-хлортиобензамида.

Следуя методике примера 2, 4-хлортиобензамид получают с использованием 25 г (0,187 моль) 4-хлорбензонитрила в качестве исходного вещества. Продукт имеет температуру плавления 128-130,5°C и составляет 15,4 г (48%-ный выход). Масс-спектр показывает ожидаемый молекулярный ион при $m/e = 171$.

Элементный анализ:

Вычислено, %: C 48,98; H 3,52;

45 N 8,16.

C_7H_6ClNS

Найдено, %: C 49,02; H 3,54;

55 N 8,30.

Приготовление 4-бромтиобензамида.

Следуя методике примера 2, 4-бромтиобензамид получают с использованием 25 г (0,137 моль) 4-бромбензонитрила в качестве исходного вещества. Продукт имеет температуру плавления 142-144°C и составляет 15,8 г (53%-ный выход). Масс-спектр показывает ожидаемые молекулярные ионы при $m/e = 215$ и 217 .

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 38,91; Н 2,80;

№ 6,48.

C_7H_6BrNS

Найдено, %: С 39,16; Н 2,90; 6,24.

Пример 1. 2-(4-Бромфенил)-4,5-бис-(4-метоксифенил)-тиазол.

7,43 г (0,034 моль) 4-бромтиобензамида растворяют в 50 мл диоксана при нагревании до 60°C. Затем добавляют 10,0 г (0,034 моль) 4,4'-диметоксидезилхлорида в 50 мл диоксана и смесь нагревают при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают и подкисляют 1 н. соляной кислотой. Большую часть диоксана удаляют под вакуумом и образующийся осадок отфильтровывают. Твердое вещество очищают хроматографией на силикагеле (400 г) с использованием бензола в качестве элюирующего агента. Продукт имеет температуру плавления 155-157°C и составляет 8,83 г (57%-ный выход). Масс-спектр показывает ожидаемые молекулярные ионы при $m/e = 451$ и 453. ЯМР спектры (дейтерированный хлороформ) показывают следующее: δ (ppm) = 3,80 синглет (6H) метокси; δ (ppm) = 7,40 мультиплет (12H) фенил.

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 61,07; Н 4,01;

№ 3,10; S 7,09; Br 17,66.

$C_{23}H_{18}BrNO_2S$

Найдено, %: С 61,32; Н 3,71;

№ 3,27; S 7,00; Br 17,90.

Пример 2. 2-(4-фторфенил)-4,5-бис-(4-метоксифенил)-тиазол.

Следуя методике первого примера, 2-(4-фторфенил)-4,5-бис-(4-метоксифенил)-тиазол получают с использованием 5,34 г (0,034 моль) 4-фтортиобензамида и 10,0 г (0,034 моль) 4,4'-диметоксидезилхлорида в качестве исходного вещества. Продукт имеет температуру плавления 140-142°C и составляет 8,74 г (50%-ный выход) после хроматографии на силикагеле. Масс-спектр показывает ожидаемый молекулярный ион при $m/e = 391$. ЯМР спектр (дейтерированный хлороформ) показывает следующее: δ (ppm) = 3,80 синглет (6H) метокси; δ (ppm) = 7,30 мультиплет (12H) фенил.

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 70,57; Н 4,63;

F 4,85; N 3,58; S 8,19

$C_{23}H_{18}FNO_2S$

Найдено, %: С 70,48; Н 4,41;

F 5,05; N 3,44; S 8,09.

Пример 3. 2-(4-Хлорфенил)-4,5-бис-(4-метоксифенил)-тиазол.

Следуя методике первого примера, 2-(4-хлорфенил)-4,5-бис-(4-метоксифенил)-тиазол получают с использованием 5,90 г (0,034 моль) 4-хлортиобензамида и 10,0 г (0,034 моль) 4,4'-диметоксидезилхлорида в качестве исходного вещества

и в качестве растворителя используют смесь этанол - ацетат натрия.

В раствор добавляют каталитическое количество пиперидина и кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч.

После хроматографии на силикагеле продукт составляет 5,4 г (38%-ный выход) и имеет температуру плавления 134-137°C. Масс-спектр показывает ожидаемые молекулярные ионы при $m/e = 407$ и 409.

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 67,72; Н 4,45;

№ 3,43.

$C_{23}H_{18}ClNO_2S$

Найдено, %: С 67,59; Н 4,73;

№ 3,13.

Пример 4. 2-(4-Фторфенил)-4,5-бис-(4-метоксифенил)-тиазол.

3 мл концентрированной серной кислоты, 250 мл диоксана, 27,2 г (0,1 моль) анизоина и 15,5 г (0,1 моль) 4-фтортиобензамида помещают в круглодонную колбу. Смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 3 дней, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в воду со льдом. Затем смесь экстрагируют этилацетатом, промывают водой и сушат над сульфатом натрия. После этого этилацетат выпаривают с получением в остатке 35 г сырого твердого вещества. Твердое вещество затем перекристаллизовывают из этилацетата, что приводит к получению 27,5 г (70%-ный выход). Продукт имеет температуру плавления 140-141,5°C. Масс-спектр показывает ожидаемый молекулярный ион при $m/e = 391$. δ (ppm) = 3,80 синглет (6H) метоксил; δ (ppm) = 7,40 мультиплет (12H) фенил.

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 70,57; Н 4,63;

№ 3,58.

$C_{23}H_{18}FNO_2S$

Найдено, %: С 70,34; Н 5,04; N 3,88.

Пример 5. 2-Фенил-4,5-бис-(4-метоксифенил)-тиазол.

Следуя методике примера 4, 2-фенил-4,5-бис-(4-метоксифенил)-тиазол получают с использованием 25 г (0,18 моль) тиобензамида в качестве исходного вещества, толуола в качестве растворителя и п-толуолсульфоновой кислоты в качестве катализатора. Продукт составляет 47,7 г (70%-ный выход) и имеет температуру плавления 117-118°C.

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 73,97; Н 5,13;

N 3,75; S 8,59.

$C_{29}H_{19}NO_2S$

Найдено, %: С 73,87; Н 4,95;

N 3,80; S 8,79.

Пример 6. Соединения формулы (I) являются эффективными обезболивающими агентами, как это продемонстрировано в болевых испытаниях на мы-

шах, с помощью стандартного штамма Сох на самцах-альбиносах мыши. Интра-перитональная инъекция 0,55% (55 мг/кг) уксусной кислоты вызывает болевые эффекты у мыши, которые характеризуются концентрацией abdominalной мышцы, расширением задних лапок и вращением туловища. Соединения применяют в эмульсии кукурузное масло - акация. Ряд болевых ощущений регистрируют как для контрольных, так и для обработанных животных. Процент ингибирования рассчитывают следующим образом:

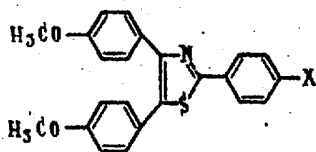
$$\% \text{ингибирования} = \frac{100 - \text{общее число болевых симптомов обработанных мышей}}{\text{общее число болевых симптомов контрольных мышей}} \times 100$$

В таблице представлены результаты болевых испытаний на мышах. Все дозы вводят орально (per os) и выражают в мг/кг. Термин "ЕД₅₀" означает эффективную дозу, необходимую для ингибирования 50% болевых симптомов.

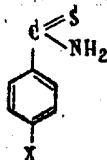
Соединение	ЕД ₅₀ (per os) мг/кг
2-Фенил-4,5-бис-(4-метоксифенил)-тиазол	2,30
2-(4-Бромфенил)-4,5-бис-(4-метоксифенил)-тиазол	1,46
2-(4-Хлорфенил)-4,5-бис-(4-метоксифенил)-тиазол	3,75
2-(4-Фторфенил)-4,5-бис-(4-метоксифенил)-тиазол	0,82

Формула изобретения

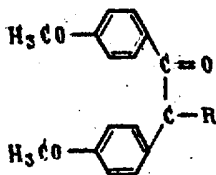
1. Способ получения замещенных триарилтиазолов общей формулы I



где X - атом водорода, брома, хлора или фтора, отличающийся тем, что тиобензамид общей формулы II



где X имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с диметоксизамещенным бензоином общей формулы III



где R - гидроксил или атом хлора, в среде органического растворителя при 20-150°C, при условии, что когда R - гидроксил, процесс ведут в присутствии кислотного катализатора.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве органического растворителя используют диоксан или толуол.

3. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что, когда R - атом хлора, процесс ведут при 100°C.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что процесс ведут в течение 2-3 ч.

5. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что когда R - гидроксил, процесс ведут при 60-150°C.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что процесс ведут в течение 3 дней.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе
1. Патент США № 3458526, кл. 260-306.8, опублик. 1969.

Составитель С. Кедик

Редактор Л. Лукач Техред Т. Фанта

Корректор С. Шекмар

Заказ 6634/50

Тираж 445

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4