



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1579462** **A3**

(51) **5 C 07 D 513/04 // A 61 K 31/53**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГИИТ СССР

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21) 4355085/23-04

(22) 29.01.88

(31) Р 3702758.1

(32) 30.01.87

(33) DE

(46) 15.07.90. Бюл. № 26

(71) Хехст АГ (DE)

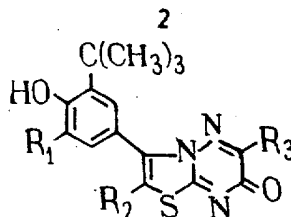
(72) Вернер Торварт, Ульрих Геберт,  
Рудольф Шлейербах (DE) и Роберт Рай-  
дер Бартлетт (US)

(53) 547.789.61' 873.07(088.8)

(56) Выложенная заявка ФРГ  
№ 3146300A1, кл. C 07 D 513/04, опубли-  
кована, 1983.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ 3-ФЕ-  
НИЛ-7Н-ТИАЗОЛО [3,2-*b*] [1,2,4] ТРИАЗИН-  
7-ОНОВ

(57) Изобретение относится к гетеро-  
циклическим соединениям, в частности  
к получению замещенных 3-фенил-7Н-ти-  
азоло [3,2-*b*] [1,2,4] триазин-7-онов об-  
щей ф-лы



где  $R^1$  - прямой или разветвленный  $C_1$ - $C_4$ -алкил;  $R_2$  - H или  $C_1$ - $C_3$ -алкил;  $R_3$  - H, прямой или разветвленный  $C_1$ - $C_4$ -алкил или оксиметил, которые могут использоваться в медицине. Цель - разработка способа получения соединений, обладающих новым видом биологического действия. Получение ведут из 3-меркапто-2Н-1,2,4-триазин-5-она и 2-галоген-1-фенилалканона в нейтральной или кислой среде с получением целевого продукта, или в основной среде с образованием промежуточного S-алкилированного 2Н-1,2,4-триазин-5-она с последующей его дегидратацией с образованием целевого продукта. Новые соединения являются противоревматическими средствами. 3 з.п. ф-лы, 3 табл.

Изобретение относится к способу получения новых гетероциклических химических соединений, а именно к замещенным 3-фенил-7Н-тиазоло [3,2-*b*] [1,2,4] триазин-7-онам, которые могут найти применение в качестве активных веществ в лекарственных средствах, особенно для лечения ревматических заболеваний.

Целью изобретения является получение новых производных 7Н-тиазоло [3,2-*b*] [1,2,4] триазин-7-онов, облада-

ющих новым видом биологического действия в этом ряду соединений.

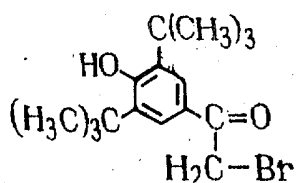
Структура всех получаемых соединений подтверждена элементарным анализом, инфракрасным спектром и  $^1H$ -ядерным магнитным резонансом.

Пример 1. 3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-оксифенил)-7Н-тиазоло [3,2-*b*] [1,2,4] триазин-7-он.

а) В кислой среде.

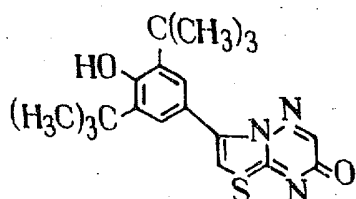
а) 2-Бром-1-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)-этанол.

(19) **SU** (11) **1579462** **A3**



206 г (0,83 моль) 1-(3,5-ди-трет-  
-бутил-4-оксифенил)-этанона растворя-  
ют при перемешивании в 415 мл хлорис- 10  
того метилена, нагревают до кипения  
и в течение 30 мин по каплям смешива-  
ют с 144 г (0,9 моль) брома. После  
этого нагревают еще 2 ч при флегме,  
смесь охлаждают, смешивают с 400 мл  
15 воды, отделяют органическую фазу и  
сушат над сульфатом натрия. После  
удаления растворителя при пониженном  
давлении полученный твердый сырой про-  
дукт перекристаллизовывают из 540 мл 20  
метилциклогексана. Выход 191 г (67%  
от теории); т.пл. 105-108°C;  $C_{16}H_{23}BrO_2$   
(мол.вес 327,3).

а<sub>2</sub>) 3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-оксифе-  
-нил)-7Н-тиазоло [3,2-б] -[1,2,4] триа- 25  
зин-7-он



197 г (0,6 моль) 2-бром-1-(3,5-ди-  
-трет-бутил-4-оксифенил)-этанол из  
стадии а<sub>1</sub> и 80 г (0,62 моль) 3-мер-  
капто-2Н-1,2,4-триазин-5-она переме-  
шивают в 700 мл ледяной уксусной кис- 40  
лоты 4 ч при 90°C. После этого остав-  
ляют реакционную смесь медленно ох-  
лаждаться и отсасывают образовавшийся  
кристаллический осадок, который за-  
тем промывают водой и размешивают в  
1000 мл воды максимально при 90°C  
30 мин. Перекристаллизацию еще мокрой  
совокупности кристаллов и маточного  
раствора проводят из 7000 мл этанола.

Выход: 171,6 г (80% от теории);  
т.пл. 257°C (разлож.).

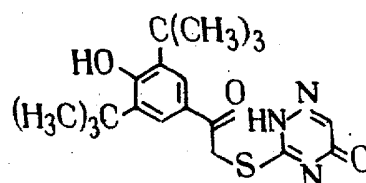
Вычислено, %: С 63,84; Н 6,49;  
N 11,75; S 8,99.

$C_{19}H_{23}N_3O_2S$  (мол.вес 357,5)

Найдено, %: С 63,55; Н 6,44;  
N 12,03; S 9,00.

б) В основных условиях.

б<sub>1</sub>) [3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-оксифена-  
-тил)-тио]-2Н-1,2,4-триазин-5-он



К суспензии 12,9 г (0,1 моль) 3-  
меркапто-2Н-1,2,4-триазин-5-она в  
250 мл воды добавляют 5,3 г (0,04 моль)  
карбоната натрия и перемешивают  
30 мин, затем прикапывают раствор  
32,6 г (0,1 моль) 2-бром-1-(3,5-ди-  
-трет-бутил-4-оксифенил)-этанона в  
250 мл метанола и выдерживают реакци-  
онную смесь 1 ч при 75°C. После ох-  
лаждения фильтруют выпавший осадок и  
перекристаллизовывают из сложного  
этилового эфира уксусной кислоты.  
Выход: 26,6 г (71% от теории);  
т.пл. 209-211°C.

Вычислено, %: С 60,78;

Н 6,71; N 11,19; S 8,54.

$C_{19}H_{25}N_3O_3S$  (мол.вес 375,5).

Найдено, %: С 60,45; Н 6,82;  
N 10,06; S 8,68.

б<sub>2</sub>) 3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-окси-  
-фенил)-7Н-тиазол [3,2-б] -[1,2,4] триа-  
зин-7-он.

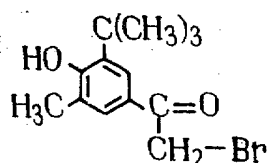
30 3,7 (0,01 моль) 3-[(3,5-ди-трет-бу-  
тил-4-оксифенил)-тио]-2Н-1,2,4-три-  
азин-5-она из стадии б<sub>1</sub> перемешивают  
в смеси из 60 мл тетрагидрофурана и  
50 мл 2 н, соляной кислоты 36 ч при  
комнатной температуре. Медленно осаж-  
денный продукт циклоконденсации от-  
фильтровывают и перекристаллизовыва-  
ют от одного до трех раз из тетрагид-  
рофурана/этанола (3:2).

Выход: 1,5 г (42% от теории),  
т.пл. 256-257°C (разл.);  $C_{19}H_{23}N_3O_2S$   
(мол. вес 357,5).

Аналитические и спектроскопические  
данные подтверждают идентичность полу-  
ченного продукта соединению, изго- 45  
товленному по варианту способа а.

Пример 2. 3-(3-трет-Бутил-5-  
-метил-4-оксифенил)-7Н-тиазоло 3,2-б  
1,2,4 -триазин-7-он.

а<sub>1</sub>) 2-Бром-1-(3-трет-бутил-5-ме-  
тил-4-оксифенил)-этанол

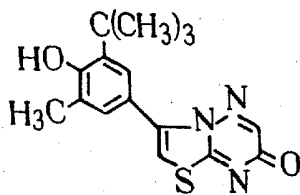


Нагретую до кипения суспензию  
179 г (0,8 моль) бромистой меди (II)

в 360 мл сложного этилового эфира уксусной кислоты при перемешивании смешивают по каплям с раствором 82,5 г (0,4 моль) 1-(3-трет-бутил-5-метил-4-оксифенил)-этанона в 360 мл хлороформа. Затем до окончания выделения бромистого водорода нагревают 4 ч при флегме. После охлаждения до комнатной температуры отсасывают соли меди, остаток от фильтрования промывают несколько раз сложным этиловым эфиром уксусной кислоты, фильтрат сгущают при пониженном давлении и твердый остаток перекристаллизовывают из циклогексана.

Выход: 81,9 г (72% от теории); т.пл. 90-92 °C;  $C_{12}H_{17}BrO_2$  (мол. вес 285,2).

а<sub>2</sub>) 3-(3-трет-Бутил-5-метил-4-оксифенил)-7Н-тиазоло 3,2-б 1,2,4-триазин-7-он



Раствор из 28,5 г (0,1 моль) 2-бром-1-(3-трет-бутил-5-метил-4-оксифенил)-этанона из стадии а<sub>1</sub> и 12,9 г (0,1 моль) 3-меркапто-2Н-1,2,4-триазин-5-она нагревают в 250 мл этанола 8 ч при флегме. После удаления растворителя в вакууме твердый остаток растворяют в 200 мл кипящего сложного эфира уксусной кислоты и фильтруют в горячем состоянии. При сгущении филтраты получают бесцветные кристаллы, которые еще раз перекристаллизовывают из изопропанола.

Выход: 18,9 г (61 % от теории); т.пл. 225 - 226 °C (разл.)

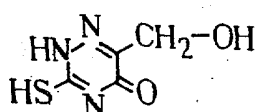
Вычислено, %: С 59,23; Н 3,08; N 12,95; S 9,88.

$C_{16}H_{17}N_3O_2S$  (мол. вес 315,4).

Найдено, %: С 59,51; Н 3,17; N 12,83; S 9,82.

Пример 3. 3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-оксифенил)-6-оксиметил-7Н-тиазоло 3,2-б 1,2,4-триазин-7-он.

а<sub>1</sub>) 6-Оксиметил-3-меркапто-2Н-1,2,4-триазин-5-он

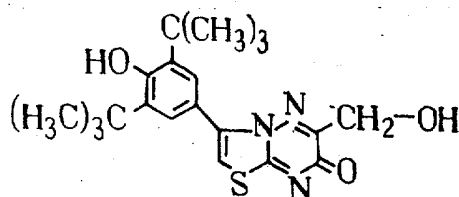


4,0 г (0,18 моль) боргидрида лития суспендируют в 100 мл безводного тетрагидрофурана и при перемешивании и охлаждении льдом смешивают по каплям с раствором 19,0 г (0,094 моль)

6-этоксикарбонил-3-меркапто-2Н-1,2,4-триазин-5-она в 40 мл абсолютного тетрагидрофурана. После этого кипятят реакционную смесь 4 ч при флегме. После охлаждения при дальнейшем перемешивании добавляют частями воду и устанавливают в смеси после окончания выделения водорода величину pH 1 при помощи 10 %-ной серной кислоты. После выпаривания тетрагидрофурана при пониженном давлении раствор со сложным этиловым эфиром уксусной кислоты экстрагируют при помощи перфоратора. Выпаривание высушенной на сульфате натрия органической фазы и перекристаллизация твердого остатка из воды дают продукт в форме желтых иголок.

Выход: 9,5 г (63 % от теории); т.пл. 233-235 °C;  $C_{20}H_{25}N_3O_2S$  (мол. вес 387,5).

а<sub>2</sub>) 3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-оксифенил)-6-оксиметил-7Н-тиазоло [3,2-б] [1,2,4]-триазин-7-он



14,4 г (0,044 моль) 2-бром-1-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)-этанона (пример 1а<sub>1</sub>) и 7,0 г (0,044 моль) 6-оксиметил-3-меркапто-2Н-1,2,4-триазин-5-она из стадии а<sub>1</sub> нагревают в 300 мл этанола 4 ч до кипения. Сгущенную при пониженном давлении реакционную смесь растворяют в 300 мл хлороформа и обрабатывают 100 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Фазу хлороформа отделяют, сушат и сгущают. Фильтрование сырого продукта на силикагеле с уксусным эфиром/метанолом (99:1) в качестве растворителя дает бесцветные иголки.

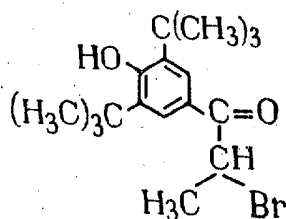
Выход: 11,1 г (65 % от теории); т.пл. 215-217 °C.

Вычислено, %: С 61,99; Н 6,50; N 10,85; S 8,27.

$C_{20}H_{25}N_3O_3S$  (мол. вес 387,5)

Найдено, %: С 61,98; Н 6,65; N 10,75; S 8,25.

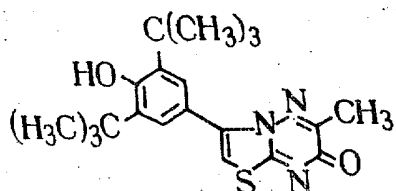
Пример 4. 3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-оксифенил)-2,6-диметил-7Н-тиазоло[3,2-б][1,2,4] триазин-7-он  
а) 2-Бром-1-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)-пропанон



В кипящую суспензию 139,0 г (0,62 моль) бромид меди (II) в 300 мл сложного этилового эфира уксусной кислоты закапывают при перемешивании раствор 82,0 г (0,31 моль) 1-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)-пропанона в 300 мл хлороформа. Затем нагревают до окончания выделения бромистого водорода 3 ч при флегме. После охлаждения до комнатной температуры отсасывают соли меди, остаток от фильтрования дополнительно промывают 2 раза сложным этиловым эфиром уксусной кислоты и фильтрат сгущают при пониженном давлении. Перекристаллизацию твердого остатка проводят из петролейного эфира (40-60°C).

Выход: 87,5 г (82% от теории); т.пл. 130-132°C;  $C_{17}H_{25}BrO_2$  (мол. вес 341,3).

а<sub>2</sub>) 3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-оксифенил)-2,6-диметил-7Н-тиазоло[3,2-б][1,2,4] триазин-7-он



17,1 г (0,05 моль) 2-бром-1-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)-пропанола из стадии а<sub>1</sub> и 7,2 г (0,05 моль) 3-меркапто-5-метил-2Н-1,2,4-триазин-5-она перемешивают в 60 мл ледяной уксусной кислоты 4 ч при 90°C. Выпаренную при пониженном давлении реакционную смесь растворяют в 300 мл хлороформа и обрабатывают 100 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. После отделения, сушки и сгущения фазы хлороформа проводят дважды перекристаллизацию из изопропанола.

Выход: 10,8 г (56% от теории); т.пл. 256-257°C.

Вычислено, %: С 65,42; Н 7,06; N 10,90; S 8,32.

$C_{21}H_{27}N_3O_2S$  (мол. вес 385,5)

Найдено, %: С 65,11; Н 7,15; N 10,75; S 8,16.

Аналогично примерам 1 - 4 получают соединения примеров 5 - 10. Структура и характеристики соединений приведены в табл. 1.

Фармакологическое испытание и результаты.

Проводили испытания соединений, полученных по предлагаемому способу, на противовоспалительное действие, влияние иммунопатологических процессов, дезактивирующую способность кислородных радикалов, язвеногенную активность и острую токсичность. Веществом для сравнения служил используемый в ревмотерапии противовоспалительный препарат напроксен-[2-(6-метокси-2-нафтил)-пропионовая кислота].

#### 1. Дополнительный артрит.

Исследования проводили по методу Пирсона. Подопытные животные - крысы мужского пола штамма Вистара-Льюиса с весом тела 130 - 200 г. Испытываемые соединения назначали орально при дозах 50 мг на 1 кг веса тела один раз ежедневно с 1-го по 5-й опытный день. Животные контрольной группы получали индифферентную основу лекарственного препарата. Каждая подопытная группа и контрольная группа включали 8 животных. Критерием эффективности служило снижение прироста объема лапы по сравнению с необработанной контрольной группой (в процентах).

#### 2. Острая гастральная язва.

Исследования проводили соответственно на 10 крысах Sprague-Dawley мужского пола с сенсibilизированной голодным стрессом слизистой оболочкой желудка. Вес тела животных составлял 200 - 300 г. За 48 ч перед назначением испытываемых препаратов до умерщвления животных их лишали корма при свободном доступе к питьевой воде. Крыс умерщвляли через 24 ч после орального приема вещества, извлекали содержимое желудков, очищали при проточной воде и осматривали повреждения на слизистой оболочке. Язвами считали все видимые повреждения. Определяли число животных с язвой на одну дозу и отсюда вычисляли по Литтфилду и Уилкоксона  $LD_{50}$  - дозы, при которых у

50% животных были вызваны повреждением.

### 3. Острая токсичность.

Определение величин  $LD_{50}$  производили по стандарту (по смертности, наступившей в течение 7 дней у NMRI (Naval Medical Research Institute) - мышей (6 животных на дозу) после однократного внутрибрюшинного (i.p.) приема.

Результаты этих исследований приведены в табл. 2.

Из кривой эффективности дозы в модели дополнительного артрита получили, например, для соединения из примера 1 величину  $ED_{50}$  (разовая доза) 10,9 мг/кг, которая определенно благоприятнее, чем соответствующая сравнительная величина 17,5 мг/кг для стандартного препарата напроксена. В пересчете на острую язву делением  $LD_{50}$  на  $ED_{50}$  вычислили терапевтический спектр действия  $>36,7$  для соединения примера 1, который у сравнительного препарата напроксена составляет только 1,3, что характеризует хорошую желудочную совместимость предлагаемых соединений. Такие же данные получены при вычислении терапевтического спектра действия когда брали за основу определенные  $LD_{50}/ED_{50}$  для соединения примера 1 лежит выше 110 и для напроксена 28,6).

Таким образом, испытания показали значительное превосходство соединений, полученных по предлагаемому способу, над стандартным препаратом - напроксеном.

### 4. Торможение иммунопатологических процессов.

Прогрессирующее течение воспалительно-ревматических заболеваний в основном вызывается нарушениями в иммунной системе и причинная терапия может быть эффективной только в случае применения медикаментов которые могут прервать эти иммунопатологические процессы.

#### а) Вызванный дополнительно артрит.

В описанной в пункте 1 модели с крысами вызванный добавкой Фройндша артрит обычно сильно снижает иммунную активность лимфоцитов относительно определенных митогенов, например конкавалина-А, фитогемагглютинаина-А и декстрансульфата. Поэтому искали стимулирующее действие на этот сильно подавленный иммунный ответ. При этом, например, соединение по приме-

ру 1 после орального назначения 3,15 и 6,3 мг/кг вызвало значительную нормализацию иммунной реактивности, в то время как при дозах до 25 мг/кг испытанный напроксен был неэффективен.

#### б) Вызванный коллагеном типа II артрит.

В этом опыте артрит вызывали на крысах Вистара мужского пола при помощи коллагена типа II, который получали по стандартным методам Миллера и Родеса из носовой перегородки теленка и вводили внутривенно животным в смеси с неполной добавкой Фройндша. Процесс иммунизации повторяли через 7 дней. Через 20 дней после первой иммунизации разделяли заболевших крыс на группы по 7 животных, которые в последующий 20-дневный период лечения получали один раз в день соответствующее испытываемое вещество или чистую индифферентную основу лекарственного препарата (контрольная группа) орально. На 41-й день опытов, т.е. через день после последнего приема вещества, определяли прирост объема задних лап.

При этом соединение по примеру 1 показывало зависимое от дозы торможение увеличения объема лап, которое от доз 25 мг/кг при оральном назначении было статистически значительным, в то время как для Напроксена при одинаковой дозировке получали только небольшие величины торможения.

И в этой модели артрита с коллагеном чувствительно нарушается иммунное состояние лимфоцитов. Поэтому из селезенки опытных животных получали лимфоциты и исследовали их иммунную активность относительно митогенов, причем соединения, полученные по предлагаемому способу, оказывают зависимое от дозы лечебное действие на сильно ослабленную иммунную систему, в то время как напроксен не проявляет никакого действия. Так, например, при дозе 12 мг/кг (оральное назначение) соединения по примеру 1 полностью нормализовали иммунную функцию как Т-, так и В-лимфоцитов.

#### с) Активная реакция Артюса.

В качестве подопытных животных служили Sprague-Dawley - крысы с весом тела 80 - 100 г, которым вводили 0,5 мл эмульсии вакцины коклюша и овальбумина в вазелиновом масле под-

можно в корень копчика. Через две недели крыс разделяли на группы по 8 животных. За 24 ч и 1 ч до провоцирования реакции Артюса инъекцией 0,1 мл 0,4 %-ного раствора овальбумина в правую заднюю лапу давали орально соответствующее испытываемое вещество или чистую индифферентную основу лекарственного препарата (положительный контроль). В левую лапу впрыскивали раствор хлористого натрия. Группу несенсибилизированных животных (отрицательный контроль) точно так же обрабатывали овальбумином, чтобы исключить неспецифические реакции относительно протеина.

Критерием оценки действия препарата служило торможение увеличения объема лапы по сравнению с торможением сенсибилизированной, но не обработанной контрольной группы (положительный контроль) через 4 ч после провокации овальбумина, когда опухание достигает своей максимальной величины.

Нестероидальные противовоспалительные средства, включая напроксен, при этой постановке опыта неэффективны. Напротив, реакцию Артюса можно с успехом тормозить после орального назначения, например, соединения по примеру 1 с  $ED_{50}$  10 - 15 мг/кг.

#### 5. Антиокислительное действие.

В обусловленном многими факторами прогрессивном течении ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний решающее участие принимают агрессивные кислородные радикалы, которые в избытке образуются во время хронического воспалительного процесса и непрерывно поддерживают протекающее через перекисление липидов оболочек клеток разрушение соединительной ткани. Следовательно, оказывающие антиокислительное действие фармацевтические средства со способностью дезактивирования этих крайне цитотоксических кислородных радикалов должны обеспечивать целенаправленное вмешательство в хроническое течение воспаления. Подходящую модель на животных для подобного вызванного кислородными радикалами разрушения ткани представляет воспаление, индуцированное на крысе при помощи адриамицина (доксорубина).

#### а) Вызванное адриамицином воспаление.

Исследования проводили по методу Зигеля на Sprague-Dawley - крысах

мужского пола с весом тела 200 - 230 г (в группах по 7 животных), которые получали 0,1 мг адриамицина, растворенного в 0,1 мл 0,9 %-ного раствора хлористого натрия, подкожной инъекцией в левую заднюю лапу.

Через 72 ч определяли увеличение объема лапы как меру степени воспаления при помощи измерения плетизмографом.

Оральное назначение испытываемых препаратов в 1 %-ной водной суспензии карбоксиметилцеллюлозы проводили один раз в день в течение четырех следующих дней, начиная со дня инъекции адриамицина.

Результаты исследований приведены в табл. 3.

Как вытекает из табл. 3, и в этом тесте соединение по примеру 1 показывало сильный зависимый от дозы защитный эффект против вызванного адриамицином разрушения ткани. Как стероидальные, так и нестероидальные противовоспалительные средства, включая напроксен, при этой постановке опыта неэффективны.

#### б) Торможение в пробирке перекисления липидов.

Защитное действие соединений, полученных по предлагаемому способу, по сравнению с агрессивными кислородными радикалами определяют с помощью теста с тиобарбитуровой кислотой по A.Ottolenghi. При помощи этого метода в пробирке можно на основании образующегося при окислительном расщеплении связанных мембраной многократно ненасыщенных жирных кислот малонового диальдегида определять влияние как микросомального, так и митохондриального перекисления липидов препарата с антиокислительным действием.

Результаты исследований показали, что соединения формулы I оказывают сильное тормозящее действие. Для соединения по примеру 1 с микросомами и митохондриями из печени крыс получали, например,  $IC_{50}$  -  $6 \cdot 10^{-7}$  или  $3 \cdot 10^{-6}$  мол/л.

#### 6. Торможение 5-липоксигеназы.

Тормозящее действие соединений, полученных по предлагаемому способу, на катализируемое 5-липоксигеназой расщепление арахидоновой кислоты было обнаружено на опытах в пробирке на

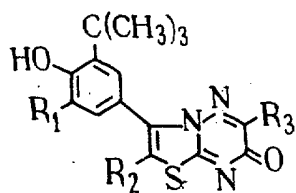
изолированных полиморфноядерных гуманных гранулоцитах. Для этого инкубировали стимулированные кальций-ионофором А 23 187 (Calbiochem ГмбХ, Франкфурт-на-Майне, ФРГ) клетки с  $^{14}\text{C}$ -маркированной арахидоновой кислотой, и образованные через 15 мин при  $37^\circ\text{C}$  биотрансформацией радиоактивные продукты основного расщепления арахидоновой кислоты - 5-оксизйкозатетраеновая кислота (5-НЕТЕ) и оказывающий особенно сильное противовоспалительное действие лейкотриен  $\text{B}_4$  ( $\text{LTB}_4$ ) после отделения определяют количественно методом жидкостной хроматографии при высоком давлении (HPLC).

В этой экспериментальной установке можно значительно тормозить образование как  $\text{LTB}_4$ , так и 5-НЕТЕ и, следовательно, расщепление арахидоновой кислоты через 5-липоксигеназу в результате 15-минутного предварительного инкубирования гранулоцитов при помощи соединения по примеру 1 при концентрации  $10^{-5}$  -  $10^{-6}$  мол/л.

Следовательно, новые соединения формулы I являются терапевтически пригодными противоревматическими средствами, которые выгодно отличаются от известных нестероидальных противовоспалительных средств лучшей совместимостью и более причинным вмешательством в ревматический патологический процесс. Они усиленно вмешиваются в альтернативный путь расщепления арахидоновой кислоты, причем они тормозят 5-липоксигеназу и тем самым препятствуют чрезмерному образованию лейкотриенов, дезактивируют высокореакционноспособные кислородные радикалы, которые как воспалительные медиаторы непрерывно поддерживают разрушение клеток и ткани в ревматических суставах, и/или восстанавливают иммунную систему и тем самым открывают возможность более причинно лечить медикаментами ревматические заболевания.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Способ получения замещенных 3-фенил-7Н-тиазоло [3,2-b] [1,2,4] триазин-7-онов общей формулы I

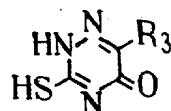


где  $\text{R}_1$  - прямой или разветвленный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкил;

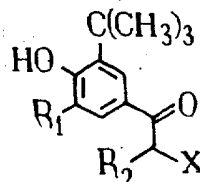
$\text{R}_2$  - водород или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкил;

$\text{R}_3$  - водород, прямой или разветвленный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкил или оксиметил.

отличающийся тем, что, 3-меркапто-2Н-1,2,4-триазин-5-он общей формулы II



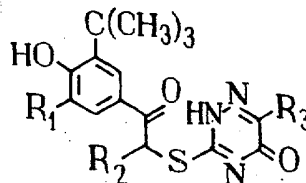
где  $\text{R}_3$  имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с 2-галоген-1-фенилалканом общей формулы III



где  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  имеют указанные значения;

X - галоген,

в нейтральной или кислой среде с получением целевого продукта, или в основной среде с образованием промежуточного S-алкилированного 2Н-1,2,4-триазин-5-она общей формулы IV



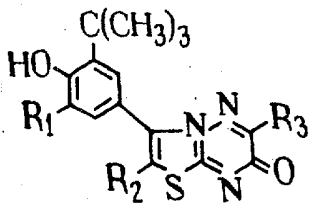
где  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  и  $\text{R}_3$  имеют указанные значения, с последующей его дегидратацией с образованием целевого продукта.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что получают соединения формулы I, где  $\text{R}_1$  - трет-бутил;  $\text{R}_2$  и  $\text{R}_3$  - независимо друг от друга, водород или метил.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что получают соединения формулы I, где  $\text{R}_1$  - трет-бутил и  $\text{R}_2$  и  $\text{R}_3$  - одновременно - водород или метил.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что получают 3-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)-7Н-тиазоло [3,2-b] [1,2,4] триазин-7-он.

Т а б л и ц а 1



| Пример | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub>   | R <sub>3</sub>                                     | Т.пл., °С            |
|--------|------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------|----------------------|
| 1      | (H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> C- | H                | H                                                  | 257 (разложение)     |
| 2      | H <sub>3</sub> C                   | H                | H                                                  | 225-226 (разложение) |
| 3      | (H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> C- | H                | -CH <sub>2</sub> -OH                               | 215-217              |
| 4      | (H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> C- | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub>                                   | 256-257              |
| 5      | (H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> C- | H                | -CH <sub>3</sub>                                   | 219-220              |
| 6      | (H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> C- | -CH <sub>3</sub> | H                                                  | 249-251              |
| 7      | (H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> C- | H                | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                  | 240-242              |
| 8      | (H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> C- | H                | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> | 216-217              |
| 9      | (H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> C- | H                | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | 237-238              |
| 10     | H <sub>3</sub> C-                  | H                | -CH <sub>3</sub>                                   | 232-233              |

Т а б л и ц а 2

| Соединение | Дополнительный артрит (% торможения при 50 мг/кг р.о.) | Острая язва LD <sub>50</sub> *, мг/кг | Острая токсичность ЛД <sub>50</sub> (мг/кг) |
|------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|
| По примеру |                                                        |                                       |                                             |
| 1          | 67                                                     | >400                                  | >1200                                       |
| 2          | 41                                                     | >400                                  | >1200                                       |
| 3          | 41                                                     | >200                                  | >1200                                       |
| 5          | 50                                                     | >200                                  | >1200                                       |
| 6          | 45                                                     | >200                                  | >1200                                       |
| Напроксен  | 55                                                     | 23                                    | 500                                         |

\* Максимальная доза.

Т а б л и ц а 3

| Соединение   | Доза в мг/кг, оральное введение | Увеличение объема лапы в мл | Защитное действие, % |
|--------------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| Контроль     | -                               | 430                         | -                    |
| По примеру 1 | 20                              | 220                         | 49                   |
|              | 40                              | 200                         | 54                   |
| 1            | 80                              | 10                          | 98                   |

\* Значение p &lt; 0,05.

Составитель З. Латыпова

Редактор Л. Веселовская

Техред Л. Олейник

Корректор С. Шевкун

Заказ 1925

Тираж 324

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101