



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

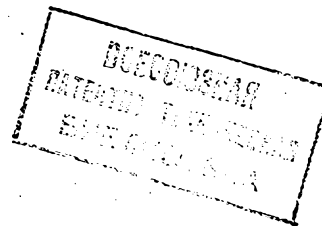
(19) **SU** (11) **1470186** **A3**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГИИТ СССР

(51) 4 C 07 D 249/04, 249/14, 277/16,  
285/12, 309/38//A 61 K 31/4

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К ПАТЕНТУ



- (21) 3979033/23-04  
(22) 11.11.85  
(31) 238991/84  
(32) 12.11.84  
(33) JP  
(46) 30.03.89. Бюл. № 12  
(71) Яmanoути Фармасьютикал Ко.,  
Лтд. (JP)  
(72) Кийоси Мурасе, Тосиясу Маса,  
Хирому Хара и Кенити Томиока (JP)  
(53) 547.786.1'791'792'794'81.07 (088.8)  
(56) Патент Великобритании № 2058785,  
кл. C 07 C 59/90, опублик. 1981.

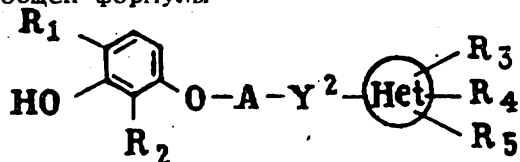
### (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

(57) Изобретение касается замещенных гетероциклических веществ, в частности соединений общей ф-лы

$CH=CH-CR_1-C(OH)-CR_2=C-O-A_1-S-$   
 $-Het \equiv R_3, R_4, R_5$ , где  $R_1$  - низший ацил;  
 $R_2$  - низший алкил;  $A_1$  - низший алкилен;  
 $Het$  - остаток тиадиазола, триазола, оксопиранила или изотиазола;  
 $R_3, R_4, R_5$  равны или различны - гидро-  
ксиметил, OH; SH; H;  $NH_2$ ,  $C(O)OH$ ,

низшая алкилтиогруппа:  $-S-A_2-R_6$ , где  
 $A_2$  - низший алкилен;  $R_6$  -  $C(O)OH$ ,  
низшая алкоксикарбонильная группа,  
которые являются антагонистами по  
отношению к действию медленно реаги-  
рующего анафилактического соединения  
SRS-A, представляющего собой смесь  
лейкотриенов - липоксигеназных про-  
дуктов полиненасыщенных жирных кис-  
лот и принимающего участие в качест-  
ве медиатора при быстрых гиперчувст-  
вительных реакциях в организме, а  
также в изменении выработки слизи,  
уменьшении сокращений сердца. Цель -  
создание новых веществ указанного  
класса с новым видом активности. Их  
синтез ведут реакции соединений ф-л  
 $CH=CH-CR_1-C(OH)-CR_2=C-O-A-X$  и  
 $M-S-Het \equiv R_3, R_4, R_5$ , где  $R_1, R_5$  указаны вы-  
ше;  $X$  - галоген;  $M$  = H или щелочный  
металл. Новые вещества малотоксичны  
и могут быть использованы для профи-  
лактики и лечения аллергических забо-  
леваний, например бронхиальной аст-  
мы, аллергического насморка, ишеми-  
ческой болезни сердца и мозга, вы-  
зываемых SRS-A. 2 табл.

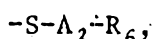
Изобретение относится к способу  
получения новых биологически актив-  
ных химических соединений, а именно  
новых гетероциклических соединений  
общей формулы



где  $R_1$  - низшая ацильная группа;  
 $R_2$  - низшая алкильная группа;  
 $A$  - низшая алкиленовая груп-  
па;  
 $Y_2$  - атом серы или кислорода;  
 $Het$  - остаток тиадиазола, три-  
азола, оксопиранила или  
изотиазола,  
 $R_3, R_4$  и  $R_5$  - одинаковые или различ-  
ные, каждый водород,

(19) **SU** (11) **1470186** **A3**

оксигруппа, меркапто-  
группа, низшая алкил-  
тиогруппа или гидроксигруппа формулы



где  $A_2$  - низшая алкиленовая группа;  
 $R_6$  - карбоксигруппа или низшая  
алкоксикарбонильная группа,  
аминогруппа или карбокси-  
группа,

антагонистов по отношению к действию  
медленно реагирующего анафилактиче-  
ского соединения SRS-A, представляюще-  
го собой смесь лейкотриенов - липо-  
ксигеназных продуктов полиненасыщен-  
ных жирных кислот, и принимающего  
участие в качестве химического меди-  
атора при быстрых гиперчувствитель-  
ных реакциях в организме, а также в  
изменении выработки слизи, уменьшении  
сокращений сердца и т.д.

Указанное свойство предполагает  
возможность применения соединений  
приведенной формулы в медицине для  
профилактики и лечения различных ал-  
лергических заболеваний (например,  
бронхиальной астмы, аллергического  
насморка и т.д.) и ишемических болез-  
ней сердца и мозга, вызываемых  
SRS-A.

Целью изобретения является полу-  
чение новых гетероциклических сое-  
динений, проявляющих новый вид био-  
логической активности - антагонис-  
тов анафилактического соединения  
SRS-A в ряду производных тиадиазола,  
триазола, оксопиранила и изотиазола.

Примеры получения исходных сое-  
динений, используемых в примерах,  
представлены ниже в справочных при-  
мерах.

Справочный пример 1. После пе-  
ремешивания смеси 60 г 2,5-димеркап-  
то-1,3,4-тиадиазола, 25 г гидроокси-  
да калия и 750 мл этанола в тече-  
ние 1 ч при 70°C к смеси прибавляют  
68 г этил- $\alpha$ -бромацетата и результи-  
рующую смесь кипятят с обратным хо-  
лодильником в течение 2 ч. После ох-  
лаждения реакционной смеси нераство-  
римые соединения отфильтровывают и  
полученный фильтрат концентрируют  
при пониженном давлении. К получен-  
ному таким образом остатку прибавля-  
ют 600 мл 10%-ного раствора гидро-

оксида натрия. Смесь перемешивают 1 ч  
при 80°C. После охлаждения реакцион-  
ную смесь подкисляют, прибавляя кон-  
центрированную хлористоводородную  
кислоту (ниже pH 1). Полученные та-  
ким образом кристаллы собирают филь-  
трованием, промывают водой, перекри-  
сталлизуют из ацетона. Получают  
60 г (5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-  
ил)тиоуксусной кислоты. Т.пл. 170°C.

Справочный пример 2. К смеси 3 г  
2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазола,  
2,76 г безводного карбоната калия и  
10 мл N,N-диметилформамида прибавля-  
ют 1 г этил-4-бромбутирата и смесь  
перемешивают в течение ночи при ком-  
натной температуре. После прибавле-  
ния к реакционной смеси разбавленной  
хлористоводородной кислоты продукт  
экстрагируют этилацетатом. Экстракт  
промывают водой, сушат над безводным  
сульфатом магния и концентрируют при  
пониженном давлении. Полученный таким  
образом остаток обрабатывают с помо-  
щью хроматографии на силикагеле (с  
использованием 200 мл силикагеля) и  
элюируют смесью толуола и этилацетата  
(9:1), получая 0,95 г этил-4-[(5-мер-  
капто-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]бути-  
рата. Т.пл. 107-108°C.

Справочный пример 3. В смеси  
9,66 г гидрооксида натрия, 14,6 мл  
воды и 122 мл метанола растворяют  
26,3 г 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазо-  
ла. После охлаждения смеси в нее при  
температуре ниже 10°C прибавляют  
раствор 24,1 мл этилбромацетата в  
24 мл метанола. Результирующую смесь  
перемешивают 3 ч при комнатной темпе-  
ратуре и охлаждают до температуры ни-  
же 10°C. В реакционную смесь последо-  
вательно прибавляют 43,5 мл воды и  
400 мл 50%-ного метанола, в резуль-  
тате чего выпадают кристаллы. Смесь  
оставляют на ночь при 4°C. Кристаллы  
собирают фильтрованием, последователь-  
но промывают водой, а затем - 50%-ным  
метанолом, сушат и получают 42,5 г  
этил-[(5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-  
ил)тио]ацетата. Т.пл. 67-68°C.

Справочный пример 4. К смеси 10 г  
2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазола и  
100 мл метанола прибавляют 2,6 г гид-  
рооксида натрия и 5 мл воды, затем  
постепенно прибавляют 9 г этил-5-  
бромвалерата.

Результирующую смесь перемешива-  
ют 1 ч при комнатной температуре, а

затем концентрируют при пониженном давлении. После прибавления к остатку 100 мл воды продукт экстрагируют этилацетатом. Полученный таким образом экстракт промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток наносят на хроматографическую колонку с силикагелем и элюируют смесью толуола и этилацетата (9:1), получая 10 г этил-5-[(5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]валерата. Т.пл. 53°C.

Справочный пример 5. К смеси 7,6 г 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазола, 1,5 мл воды, 15 мл метанола и 2,0 г гидроокиси натрия прибавляют 7,4 г этил-6-бромгексаноата и смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре. После подкисления полученной таким образом смеси, разбавленной хлористоводородной кислотой, к ней прибавляют 150 мл воды, экстрагируют толуолом, полученный экстракт промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывают из смеси толуола и н-гексана и получают этил-6-[(5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]гексаноат. Т.пл. 79-80°C.

Справочный пример 6. Следуя методике по справочному примеру 5 и используя 6,9 г 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазола и 5,8 г этил-4-хлорвалерата в качестве исходных соединений, получают 1,5 г этил-4-[(5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]валерата в виде масла.

Спектр ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , ТМС в качестве внутреннего стандарта, ч./млн): 1,25 (триплет, 3Н), 1,35 (дублет, 3Н), 2,08 (триплет, 2Н), 2,52 (триплет, 2Н), 3,70 (квартет, 1Н), 4,15 (квартет, 2Н).

Справочный пример 7. Следуя методике по справочному примеру 5 с использованием в качестве исходных соединений 7,5 г 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазола и 5,8 г этил-2-бромпропионата, получают 6,1 г этил-2-[(5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]пропионата в виде масла.

Спектр ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , ТМС в качестве внутреннего стандарта, ч./млн): 1,28 (триплет, 3Н), 1,64 (дублет, 3Н), 4,0-4,8 (мультиплет, 3Н).

Справочный пример 8. К смеси 1,5 г 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазола, 1,3 г безводного карбоната калия и 20 мл N,N-диметилформамида добавляют 1,6,3-бромпропионовую кислоту, в результате чего красная окраска реакционной смеси постепенно исчезает и реакционная смесь становится желтой. Затем реакционную смесь выливают в 100 мл ледяной воды и экстрагируют 30 мл этилацетата 3 раза. Полученный экстракт промывают водой и экстрагируют 20 мл водного 5%-ного раствора бикарбоната натрия 2 раза. Экстракт промывают этилацетатом, подкисляют разбавленной хлористо-водородной кислотой, 3 раза экстрагируют 30 мл этилацетата, полученный экстракт промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и получают 0,76 г 3-[(5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]пропионовой кислоты. Т.пл. 105-108°C.

Справочный пример 9. Смесь 1 г 2,4-диокси-3-пропилацетофенона, 1,1 г 1-бром-2-хлорэтана, 0,75 г безводного карбоната калия и 0,05 г тетра-н-бутиламмоний бромида кипятят с обратным холодильником 3 ч при интенсивном перемешивании. После охлаждения к реакционной смеси прибавляют 30 мл толуола, смесь промывают разбавленным водным раствором гидроокиси натрия, водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывают из изопропанола и получают 0,46 г 4-(2-хлорэтокси)-2-окси-3-пропилацетофенона. Т.пл. 73-74°C.

Вычислено, %: С 60,82; Н 6,67;

С<sub>13</sub>Н<sub>17</sub>О<sub>3</sub>Сl 13,81.

С<sub>13</sub>Н<sub>17</sub>О<sub>3</sub>Сl

Найдено, %: С 60,67; Н 6,72;

С<sub>13</sub>Н<sub>17</sub>О<sub>3</sub>Сl 13,76.

Справочный пример 10. По методике, описанной в справочном примере 9, используя в качестве исходных соединений 1 г 2,4-диокси-3-пропилацетофенона и 4,5 г 1,4-дибромбутана с последующей очисткой хроматографированием на колонке с силикагелем (элюент: толуол), получают 1,3 г 4-(4-бромбутокс)-2-окси-3-пропилацетофенона в виде масла.

Спектр ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , ТМС в качестве внутреннего стандарта, ч./млн): 0,95

(триплет, 3H), 1,10-1,80 (мультиплет, 2H), 1,80-2,20 (мультиплет, 4H), 2,58 (синглет, 3H), 2,64 (триплет, 2H), 3,52 (триплет, 2H), 4,08 (триплет, 2H), 6,42 (дублет, 1H), 7,58 (дублет, 1H), 12,7 (синглет, 1H).

Справочный пример 11. По методике, описанной в справочном примере 10, с использованием 1 г 2,4-диокси-3-пропилацетофенона и 4,7 г 1,5-дибромпентана в качестве исходных соединений получают 1,3 г 4-(5-бромпентил-окси)-2-окси-3-пропилацетофенона в виде масла.

Спектр ЯМР  $\text{CDCl}_3$ , ТМС в качестве внутреннего стандарта, ч./млн): 0,94 (триплет, 3H), 1,30-2,10 (мультиплет, 8H), 2,56 (синглет, 3H), 2,64 (триплет, 2H), 3,46 (триплет, 2H), 4,40 (триплет, 2H), 6,42 (дублет, 1H), 7,58 (дублет, 1H), 12,72 (синглет, 1H).

Пример 1. Смесь 2 г 4-(3-бромпропокси)-2-окси-3-пропилацетофенона, 1,6 г 2-амино-5-меркапто-1,3,4-триадиазола, 1,6 г карбоната калия и 20 мл N,N-диметилформамида перемешивают 1 ч при 20-30°C и после прибавления к полученной реакционной смеси 100 мл воды продукт экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и затем растворитель отгоняют. Полученный остаток наносят на хроматографическую колонку с силикагелем и элюируют толуолом, получая 2,3 г 4-{3-[(5-амино-1,3,4-триадиазол-2-ил)тио]пропокси}-2-окси-3-пропилацетофенона. Т.пл. 144-145°C.

Вычислено, %: С 52,29; Н 5,76; N 11,43; S 17,45.

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$

Найдено, %: С 52,09; Н 5,71; N 11,58; S 17,61.

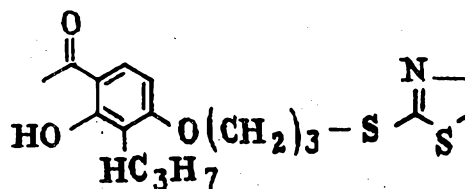
По методике, описанной в примере 1, получают соединения примеров 2-12.

Пример 2. Исходное соединение:



Целевое соединение: 2-окси-3-пропил-4-{3-[(2-тиазолин-2-ил)тио]пропокси}ацетофенон

5



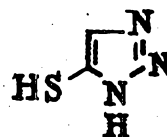
10

Физико-химические свойства. Маслообразный продукт.

Спектр ЯМР (ТМС,  $\text{CDCl}_3$ , ч./млн): 0,92 (3H, триплет,  $I = 6$  Гц), 1,2-1,8 (2H), 2,0-2,8 (4H), 2,55 (3H, синглет), 3,2-3,5 (4H), 4,0-4,3 (4H), 6,38 (1H, дублет,  $I = 9$  Гц), 7,56 (1H, дублет,  $I = 9$  Гц), 12,7 (1H).

15

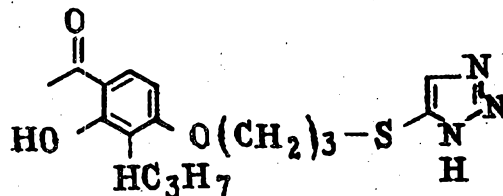
Пример 3. Исходное соединение:



20

Целевое соединение: 2-окси-3-пропил-4-{3-[(1H-1,2,3-триазол-4-ил)тио]пропокси}ацетофенон

25



30

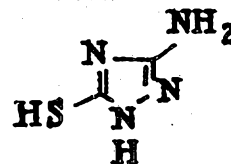
Физико-химические свойства. Маслообразный продукт.

Спектр ЯМР (ТМС,  $\text{CDCl}_3$ , ч./млн): 0,8-1,1 (3H), 1,2-1,8 (2H), 2,0-2,8 (5H), 2,55 (3H, синглет), 3,0-3,2 (1H), 3,9-4,3 (2H), 4,5-4,7 (1H), 6,3-6,4 (1H), 7,5-7,6 (2H), 12,8 (1H).

35

Пример 4. Исходное соединение:

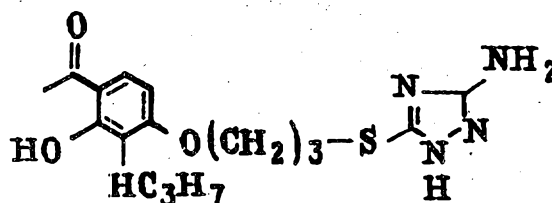
45



50

Целевое соединение: 4-{3-[(5-амино-2H-1,2,4-триазол-3-ил)тио]пропокси}-2-окси-3-пропилацетофенон

55



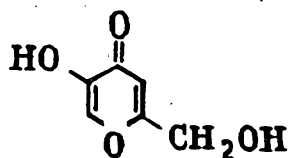
Физико-химические свойства. Т.пл.  
171-172°C.

Вычислено, %: С 54,84; Н 6,33;  
N 15,99.

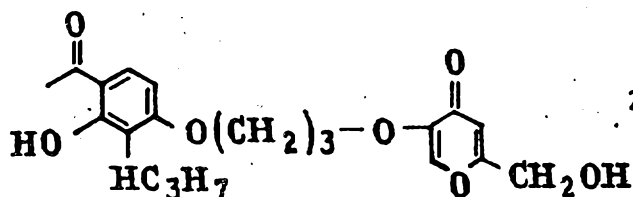
$C_{16}H_{22}N_4O_3S$

Найдено, %: С 55,07; Н 6,62;  
N 15,77.

Пример 5. Исходное соединение:



Целевое соединение: 2-окси-4-  
-[3-[(6-оксиметил-4-оксо-4Н-пиран-  
-3-ил)окси]пропокси]-3-пропилацето-  
фенон



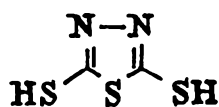
Физико-химические свойства. Т.пл.  
84-87°C.

Вычислено, %: С 63,82; Н 6,43.

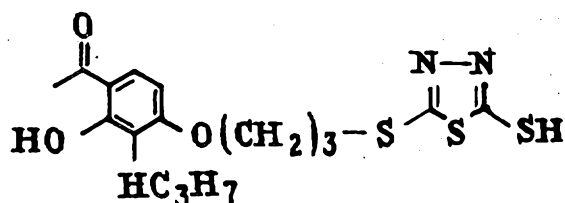
$C_{20}H_{24}O_7$

Найдено, %: С 63,73; Н 6,67.

Пример 6. Исходное соединение:



Целевое соединение: 2-окси-4-[[3-  
-(5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-ил)  
тио]пропокси]-3-пропилацетофенон



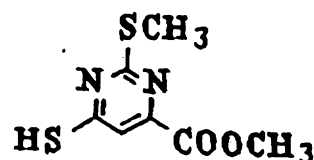
Физико-химические свойства. Т.пл.  
127-129°C.

Вычислено, %: С 49,97; Н 5,24;  
N 7,28; S 25,02.

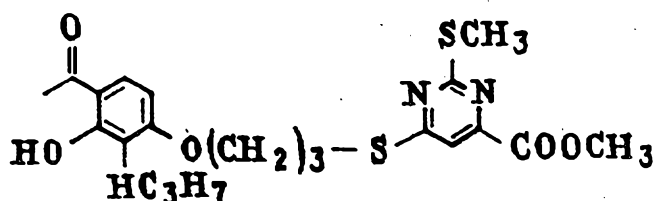
$C_{16}H_{20}N_2O_3S_3$

Найдено, %: С 50,00; Н 5,33;  
N 7,19; S 24,82.

Пример 7. Исходное соединение:



Целевое соединение: метил-6-[[3-  
-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфенокс)  
пропил]тио]-2-метилтио-4-пиримидин-  
карбоксилат

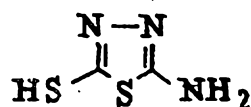


Физико-химические свойства. Т.пл.  
99-100°C.

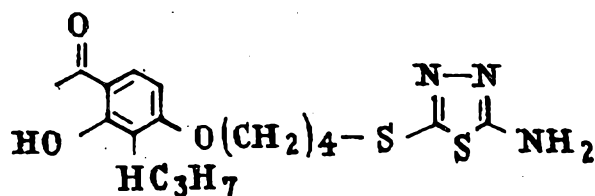
Спектр ЯМР (ТМС,  $CDCl_3$ , ч./млн):

1,93 (3H, триплет,  $I = 6$  Гц), 1,3-  
1,7 (2H), 2,0-2,8 (4H), 2,55 (3H,  
синглет), 2,58 (3H, синглет), 3,3-  
3,5 (2H), 3,92 (2H, синглет), 4,0-4,3  
(2H) 6,4-6,7 (3H), 12,7 (1H).

Пример 8. Исходное соединение:



Целевое соединение: 4-[[4-[(2-ами-  
но-1,3,4-тиадиазол-5-ил)тио]буток-  
си]-2-окси-3-пропилацетофенон



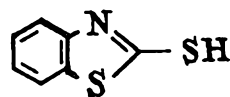
Физико-химические свойства. Т.пл.  
107-108°C.

Вычислено, %: С 53,52; Н 6,08;  
N 11,01; S 16,81.

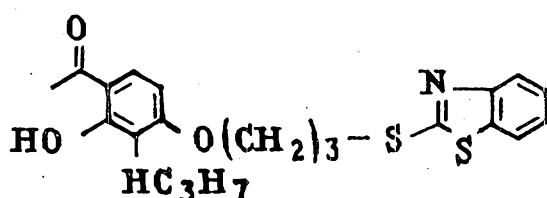
$C_{17}H_{23}N_3O_3S_2$

Найдено, %: С 53,24; Н 5,89;  
N 10,97; S 16,74.

Пример 9. Исходное соеди-  
нение

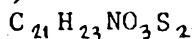


Целевое соединение: 4-[3-(2-бензотиазолилтио)пропокси]-2-окси-3-пропилацетофенон



Физико-химические свойства. Маслообразный продукт.

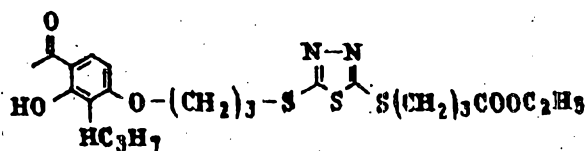
Вычислено, %: С 62,81; Н 5,77; N 3,49.



Найдено, %: С 62,98; Н 5,98; N 3,36.

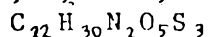
Пример 10. Исходное соединение по справочному примеру 2.

Целевое соединение: этил-4-[(5-[3-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфенокси)пропил]тио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]тио]бутират



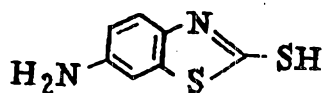
Физико-химические свойства. Маслообразный продукт.

Вычислено, %: С 52,99; Н 6,06; N 5,62; S 19,29.

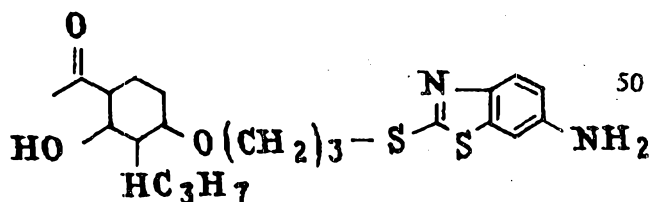


Найдено, %: С 52,99; Н 6,11; N 5,53; S 19,18.

Пример 11. Исходное соединение:



Целевое соединение: 4-[3-[(6-аминобензотиазол-2-ил)тио]пропокси]-2-окси-3-пропилацетофенон



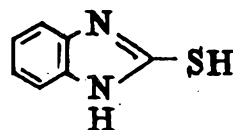
Физико-химические свойства. Маслообразный продукт.

Спектр ЯМР ( $CDCl_3$ , ТМС, ч./млн):

1,95 (синглет, 3H); 1,2-2,0 (2H); 2,53 (синглет, 3H); 2,0-2,9 (4H);

4,48 (триплет, 3H), 3,4-4,0 (2H,  $-NH_2$ ); 4,17 (триплет, 3H), 6,2-7,8 (5H), 12,7 (1H).

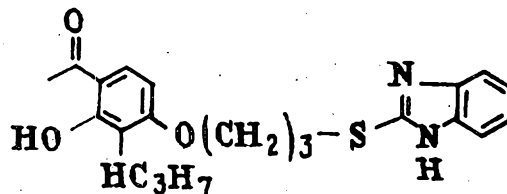
5 Пример 12. Исходное соединение:



10

Целевое соединение: 4-[3-(2-бензимидазолилтио)пропокси]-2-окси-3-пропилацетофенон

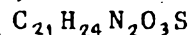
15



20

Физико-химические свойства. Т.пл. 143-146°C.

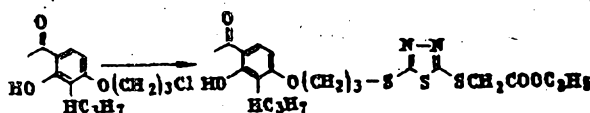
25 Вычислено, %: С 65,60; Н 6,28; N 7,29.



Найдено, %: С 65,46; Н 6,34; N 7,25.

30

Пример 13.



35

Смесь 21,87 г 4-(3-хлорпропокси)-2-окси-3-пропилацетофенона, 18,18 г этил-[(5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]ацетата, 12,7 г безводного карбоната калия и 80 мл метилэтилкетона кипятят с обратным холодильником 2,5 ч при интенсивном перемешивании. После охлаждения нерастворимые соединения отфильтровывают и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К полученному остатку прибавляют 200 мл этилацетата и 150 мл толуола, смесь промывают разбавленным водным раствором гидроксида натрия и водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток наносят на хроматографическую колонку с силикагелем, элюируют смесью толуола и этилацетата (10:1) и получают 33 г этил-[(5-[3-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфенокси)пропил]тио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]тио]ацетата. Т.пл. 71-72,5°C.

45

50

55

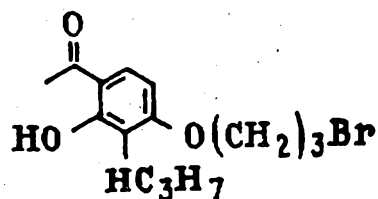
Вычислено, %: С 51,04; Н 5,57;  
N 5,95; S 20,44.

$C_{20}H_{26}N_2O_5S_3$

Найдено, %: С 51,07; Н 5,49;  
N 5,69; S 20,17.

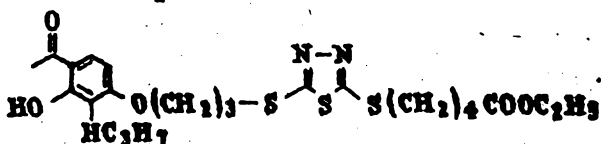
По методике примера 13 получают следующие соединения.

Пример 14. Исходное соединение



и соединение по справочному примеру 4.

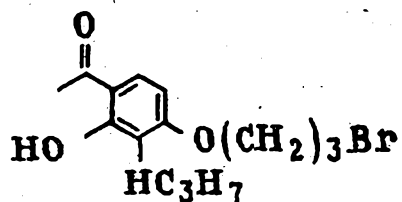
Целевое соединение: этил-5-[[3-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфеноксипропил)тио]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио] валерат



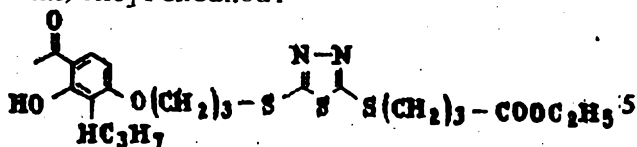
Физико-химические свойства. Маслянистый продукт.

Спектр ЯМР ( $CDCl_3$ , TMS, ч./млн): 0,92 (триплет, 3H), 1,24 (триплет, 3H), 1,5-2,0 (мультиплет, 6H), 2,34 (2H), 2,54 (синглет, 3H), 3,28 (триплет, 2H), 3,46 (триплет, 2H), 3,8-4,4 (4H), 6,42 (дублет, 1H), 7,58 (дублет, 1H), 12,68 (синглет, 1H).

Пример 15. Исходное соединение по справочному примеру 5 и



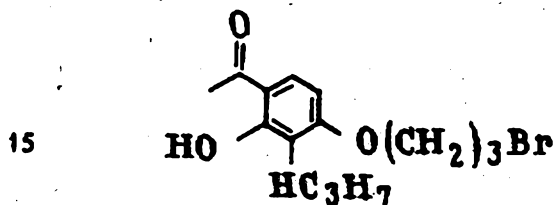
Целевое соединение: этил-6-[[3-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфеноксипропил)тио]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио] гексаноат



Физико-химические свойства. Маслянистый продукт.

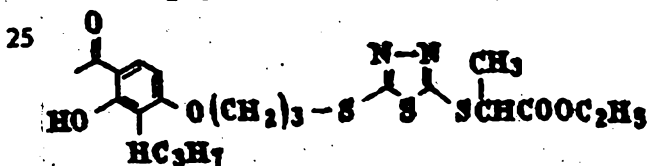
Спектр ЯМР ( $CDCl_3$ , ч./млн): 0,92 (триплет, 3H), 1,24 (триплет, 3H), 1,2-2,0 (8H), 2,1-2,5 (4H), 2,54 (синглет, 3H), 3,28 (триплет, 2H), 3,48 (триплет, 2H), 4,0-4,3 (4H), 6,43 (дублет, 1H), 7,60 (дублет, 1H), 12,7 (синглет, 1H).

Пример 16. Исходное соединение:



и соединение по справочному примеру 7.

Целевое соединение: этил-2-[[3-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфеноксипропил)тио]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио] пропионат



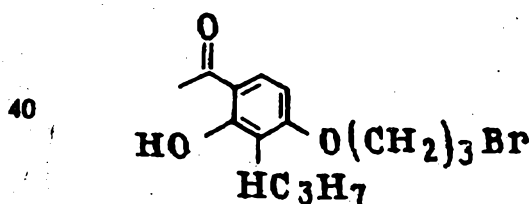
Физико-химические свойства. Маслянистый продукт.

Вычислено, %: N 5,78; S 19,85.

$C_{21}H_{28}N_2O_5S_3$

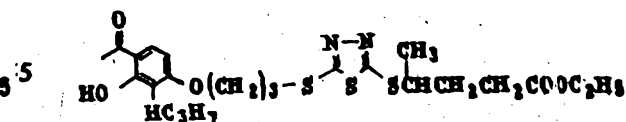
Найдено, %: N 5,85; S 20,05.

Пример 17. Исходное соединение:



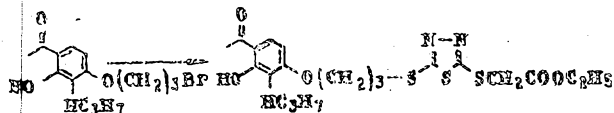
и соединение по справочному примеру 6.

Целевое соединение: этил-4-[[3-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфеноксипропил)тио]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио] валерат



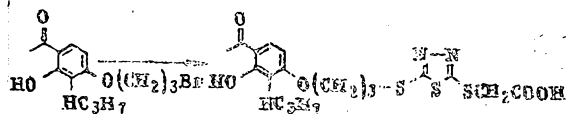
Физико-химические свойства. Маслянистый продукт.

### Пример 18.

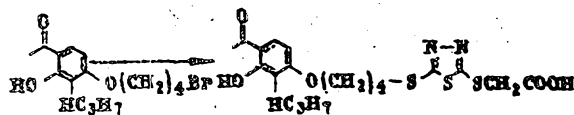


35

### Пример 19.

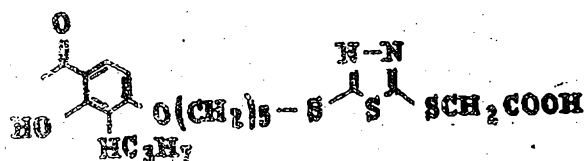


50



40

۵۴۷



Физико-химические свойства. Т.пл.  
107-108°C.



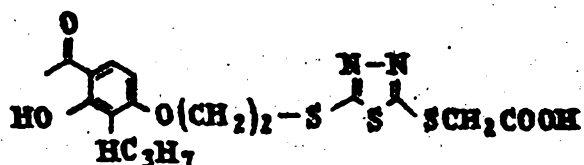
Вычислено, %: C 51,04; H 5,57;  
N 5,96; S 20,44.

$C_{20}H_{26}N_2O_5S_3$

Найдено, %: C 50,81; H 5,64;  
N 5,98; S 20,40.

Пример 22. Исходное соединение по справочному примеру 1 и соединение по справочному примеру 9.

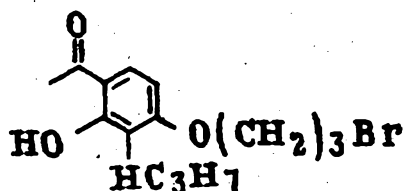
Целевое соединение: [(5-{[2-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфенокси)этил]тио}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]уксусная кислота



Физико-химические свойства. Т.пл. 135-137°C.

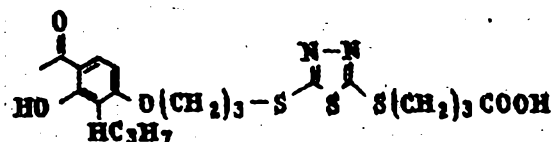
Спектр ЯМР (DMSO- $d_6$ , TMS, ч./млн): 0,98 (триплет, 3H), 1,44 (мультиплет, 2H), 2,60 (синглет, 3H), 3,72 (триплет, 2H), 4,16 (дублет, 2H), 4,40 (триплет, 2H), 6,66 (дублет, 1H), 2,78 (дублет, 1H), 12,81 (синглет, 1H).

Пример 23. Исходное соединение:



и соединение по справочному примеру 1.

Целевое соединение: 3-[(5-{[3-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфенокси)пропил]тио}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]пропионовая кислота



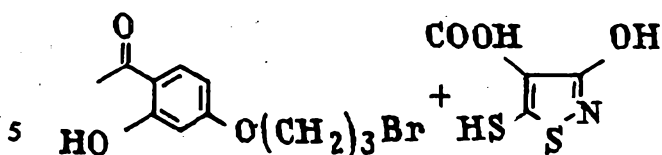
Физико-химические свойства. Т.пл. 102-107°C.

Вычислено, %: N 6,14; S 21,06.

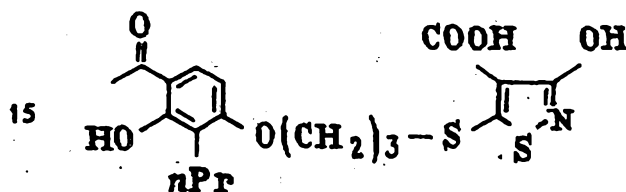
$C_{19}H_{24}N_2O_5S_3$

Найдено, %: N 6,28; S 21,03.

Пример 24. Исходные соединения:



Целевое соединение: 5-{[3-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфенокси)пропил]тио}-3-окси-4-изотиазолкарбоновая кислота



Физико-химические свойства. Т.пл. 182-184°C.

Вычислено, %: C 52,54; H 5,14;  
N 3,40; S 15,58.

$C_{18}H_{21}NO_6S_2$

Найдено, %: C 52,23; H 4,96;  
N 3,20; S 15,48.

Предлагаемые соединения являются сильными антагонистами по отношению к действию SRS-A, следовательно, пригодны для профилактики и лечения различных аллергических заболеваний (например, бронхиальной астмы, аллергического насморка, уртикарии и пр.), вызываемых SRS-A, а также ишемических болезней сердца и ишемических болезней мозга, воспалений и пр., вызываемых SRS-A.

Кроме того, новые соединения включают в себя, наряду с соединениями, обладающими антагонистической активностью по отношению к действию SRS-A, также соединения, обладающие активностью, ингибирующей выработку и выявление SRS-A и бронходилаторным действием наряду с указанной активностью. Эти соединения также используют в качестве противоязвенных агентов.

Ингибирование сокращений илеума и трахеи, вызываемых SRS-A и LTD у морской свинки.

Методика: самцов морской свинки Хартлей, весящих 500-700 г, забивают ударом по сердцу. Полоски илеума и трахеи, полученные по методике Constantine (1985), ставят под растягивающей нагрузкой 1,0 г в ванну для изолированных органов, содержащую 10 мл раствора Тироде, уравновешенного по отношению к смеси 95%

кислорода и 5% углекислого газа при 37°C. Ткани доводят до равновесного состояния в течение 60 мин; в течение этого периода раствор Тироде меняют каждые 15 мин и растягивающую нагрузку доводят до 1,0 г. Усилие, развиваемое тканями, измеряют изотермически с помощью линейного преобразователя и записывают на приборе Recticorder. Сократительную реакцию илеума на субмаксимальную концентрацию SRS-A (полученного из легких морской свинки) и сократительную реакцию трахеи на концентрацию LTD<sub>4</sub>, равную 10<sup>-8</sup> м, измеряют при отсутствии, а затем в присутствии различных концентраций испытуемых соединений. Соединения инкубируют в течение 20 мин.

Результаты полученных данных приведены в табл. 1.

Согласно примеру 19 снижение реакции трахеи морской свинки на введение LTD<sub>4</sub>, ИК<sub>50</sub> (М) (концентрация, ингибирующая реакцию на 50%) составляет 1,3 · 10<sup>-7</sup>.

Ингибирование анафилактической астмы, протекающей с участием SRS-A у сенсibilизированных морских свинок.

Методика: самцов морской свинки Хартлей, весящих 370-410 г, пассивно сенсibilизируют внутривенным введением в дозе 1 мл/кг кроличьей сыворотки, содержащей антитела против бычьего сывороточного альбумина (РНА-титр: 20480). Через 24 ч после сенсibilизации перед введением антигена через подкожную вену инъекцией вводят индометацин (2 мг/кг), мепирамин (2 мг/кг) и пропранолол (0,3 мг/кг) соответственно за 20, 5 и 4 мин до введения антигена. После этого животных помещают в стеклянную камеру емкостью 1 мл, соединенную со стеклянным пульверизатором, и впрыскивают в камеру в течение 30 с 1%-ный раствор бычьего сывороточного альбумина. Животных выдерживают под аэрозолем антигена в течение 2 мин и осматривают через 15 мин после введения антигена. Записывают время от начала ингаляции до начала кашля и смертность. Испытуемые соединения вводят орально за 30 мин до введения антигена.

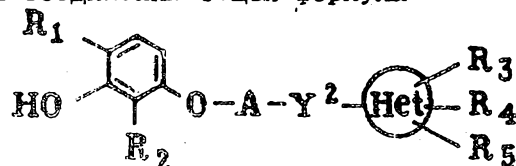
Таким образом, соединение по примеру 19 в дозе 3 мг/кг, введенное орально, обнаруживает тенденцию ин-

гибировать протекающую с участием SRS-A анафилактическую астму у сенсibilизированных морских свинок, но этот эффект незначителен (табл. 2). При введении перорально соединения по примеру 19 и в дозе 10 кг/кг или больше оно существенно ингибирует анафилактическую астму, протекающую с участием SRS-A (животным предварительно вводили мепирамин (2 мг/кг, внутривенно), пропранолол (0,3 мг/кг, внутривенно) и индометацин (2 мг/кг, внутривенно) соответственно за 5, 5 и 20 мин перед введением антигена, а испытуемое соединение вводили орально за 30 мин до введения антигена).

Токсичность. Минимальная летальная доза, определенная в случае орального введения соединения по примеру 19 мышам и крысам, в каждом случае была равна более чем > 1000 мг/кг. Предложенные соединения относятся к категории малотоксичных соединений.

#### Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

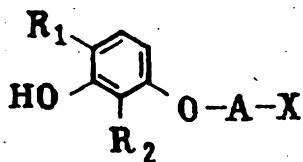
Способ получения гетероциклических соединений общей формулы



где R<sub>1</sub> - низшая ацильная группа;  
R<sub>2</sub> - низшая алкильная группа;  
A - низшая алкиленовая группа;  
Y<sub>2</sub> - сера или кислород;  
Het - остаток тиадиазола, триазола, оксопиранила или изотиазола;  
R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> - одинаковые или различные, каждый водород, оксигруппа, меркаптогруппа, низшая алкилтиогруппа, гидроксиметил;

группа формулы -S-A<sub>2</sub>-R<sub>6</sub>,  
где A<sub>2</sub> - низшая алкиленовая группа;  
R<sub>6</sub> - карбоксигруппа или низшая алкоксикарбонильная группа, аминогруппа или карбоксигруппа,

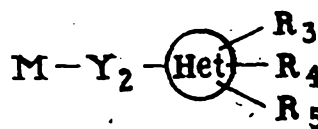
отличающийся тем, что галогенсодержащее соединение общей формулы



где  $R_1, R_2$  и A имеют указанные значения;

X - галоген,

подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



где M - водород или щелочной металл;

Het,  $Y_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  имеют указанные значения.

Т а б л и ц а 1

Пример	Снижение реакции илеума морской свинки на введение SRS-A, ИК <sub>50</sub> (М)
1	$1,8 \cdot 10^{-7}$
3	$3 \cdot 10^{-6}$
4	$4,1 \cdot 10^{-7}$
5	$1,3 \cdot 10^{-6}$
6	$1,1 \cdot 10^{-7}$
13, 18	$3,8 \cdot 10^{-7}$
19	$6,0 \cdot 10^{-8}$
20	$1,5 \cdot 10^{-7}$
21	$1,9 \cdot 10^{-7}$
22	$7,0 \cdot 10^{-7}$
23	$1,2 \cdot 10^{-7}$
24	$1,9 \cdot 10^{-7}$

Т а б л и ц а 2

Соединение по примеру	Доза, мг/кг, перорально	Число животных	Время до начала кашля, с	Смертность
Контроль	-	8	293±22	6/8
19	3	8	377±51	5/8
Контроль	-	8	281±19	7/8
19	10	8	397±42*	2/8*
Контроль	-	8	281±11	7/8
19	30	8	457±42**	2/8*

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,01$  (существенно отличается от значения контрольной группы).

Редактор Н.Горват

Составитель Н.Капитанова

Техред Л.Сердюкова

Корректор Л.Пилипенко

Заказ 1368/58

Тираж 352

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