



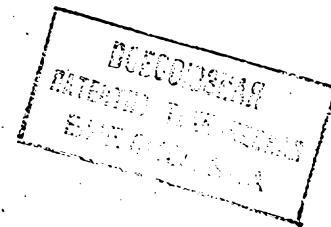
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1470186 А3

(51) 4 С 07 Д 249/04, 249/14, 277/16,
285/12, 309/38//А 61 К 31/4

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

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) Яманоути Фармасьютикал Ко.,
Лтд. (JP)

(72) Кийоси Мурасе, Тосиясу Масе,
Хирому Хара и Кенити Томиока (JP)

(53) 547.786.1'791'792'794'81.07 (088.8)

(56) Патент Великобритании № 2058785,
кл. С 07 С 59/90, опублик. 1981.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕС-
КИХ СОЕДИНЕНИЙ

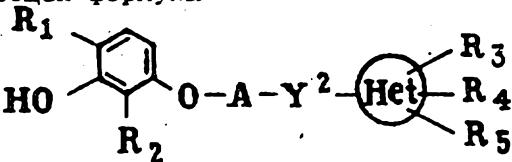
(57) Изобретение касается замещен-
ных гетероциклических веществ, в
частности соединений общей ф-лы

$\text{CH}=\text{CH}-\text{CR}_1-\text{C}(\text{OH})-\text{CR}_2=\text{C}-\text{O}-\text{A}-\text{S}-$
 $\text{Het}\text{R}_3\text{R}_4\text{R}_5$, где R_1 - низший ацил;
 R_2 - низший алкил; A - низший алки-
лен; Het - остаток тиадиазола, три-
азола, оксопириамила или изотиазола;
 $\text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5$ равны или различны - гидро-
ксиметил, OH ; SH ; H ; NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$,

низшая алкилиогруппа: $-\text{S}-\text{A}_2-\text{R}_6$, где
 A_2 - низший алкилен; R_6 - $\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
низшая алcoxисикарбонильная 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

$\text{CH}=\text{CH}-\text{CR}_1=\text{C}(\text{OH})-\text{CR}_2=\text{C}-\text{O}-\text{A}-\text{X}$ и
 $\text{M}-\text{S}-\text{Het}\text{R}_3\text{R}_4\text{R}_5$, 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.

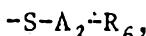
1
Изобретение относится к способу
получения новых биологически актив-
ных химических соединений, а именно
новых гетероциклических соединений
общей формулы



2
где R_1 - низшая ацильная группа;
 R_2 - низшая алкильная группа;
 A - низшая алкиленовая групп-
па;
 Y_2 - атом серы или кислорода;
 Het - остаток тиадиазола, три-
азола, оксопириамила или
изотиазола,
 R_3, R_4 и R_5 - одинаковые или различ-
ные, каждый водород,

SU 1470186 А3

оксигруппа, меркапто-группа, низшая алкилтиогруппа или гидроксиметил, группа формулы



где A_2 - низшая алкиленовая группа, R_6 - карбоксигруппа или низшая алкоксиарбонильная группа, аминогруппа или карбоксигруппа,

антагонистов по отношению к действию медленно реагирующего анафилактического соединения SRS-A, представляющего собой смесь лейкотриенов - липоксигеназных продуктов полиненасыщенных жирных кислот, и принимающего участие в качестве химического медиатора при быстрых гиперчувствительных 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 аллергических заболеваний (например, бронхиальной астмы, аллергического насморка и т.д.) и ишемических болезней сердца и мозга, вызываемых SRS-A.

Целью изобретения является получение новых гетероциклических соединений, проявляющих новый вид биологической активности - антагонистов анафилактического соединения SRS-A в ряду производных тиадиазола, триазола, оксопириамила и изотиазола.

Примеры получения исходных соединений, используемых в примерах, представлены ниже в справочных примерах.

Справочный пример 1. После перемешивания смеси 60 г 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазола, 25 г гидроокиси калия и 750 мл этанола в течение 1 ч при 70°C к смеси прибавляют 68 г этил- α -бромацетата и результирующую смесь кипятят с обратным ходильником в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси нерастворимые соединения отфильтровывают и полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К полученному таким образом остатку прибавляют 600 мл 10%-ного раствора гидро-

окси натрия. Смесь перемешивают 1 ч при 80°C. После охлаждения реакционную смесь подкисляют, прибавляя концентрированную хлористоводородную кислоту (ниже pH 1). Полученные таким образом кристаллы собирают фильтрованием, промывают водой, перекристаллизовывают 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 прибавляют 1 г этил-4-бромбутират и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После прибавления 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 помощью хроматографии на силикагеле (с использованием 200 мл силикагеля) и элюируют смесью толуола и этилацетата (9:1), получая 0,95 г этил-4-[5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-ил]бутират. Т.пл. 107-108°C.

Справочный пример 3. В смеси 9,66 г гидроокиси натрия, 14,6 мл воды и 122 мл метанола растворяют

26,3 г 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазола. 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 температуре и охлаждают до температуры ниже 10°C. В реакционную смесь последовательно прибавляют 43,5 мл воды и 400 мл 50%-ного метанола, в результате чего выпадают кристаллы. Смесь

оставляют на ночь при 4°C. Кристаллы собирают фильтрованием, последовательно 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 гидроокиси натрия и 5 мл воды, затем постепенно прибавляют 9 г этил-5-бромвалерата.

Результирующую смесь перемешивают 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-меркарто-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]валерата. Т.пл. 53°C.

Справочный пример 5. К смеси 7,6 г 2,5-димеркарто-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-меркарто-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-димеркарто-1,3,4-тиадиазола и 5,8 г этил-4-хлорвалерата в качестве исходных соединений, получают 1,5 г этил-4-[(5-меркарто-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]валерата в виде масла.

Спектр ЯМР (CDCl_3 , ТМС в качестве внутреннего стандарта, ч./млн): 1,25 (триплет, 3H), 1,35 (дублет, 3H), 2,08 (триплет, 2H), 2,52 (триплет, 2H), 3,70 (квартет, 1H), 4,15 (квартет, 2H).

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

Спектр ЯМР (CDCl_3 , ТМС в качестве внутреннего стандарта, ч./млн): 1,28 (триплет, 3H), 1,64 (дублет, 3H), 4,0-4,8 (мультиплет, 3H).

Справочный пример 8. К смеси 1,5 г 2,5-димеркарто-1,3,4-тиадиазола, 1,3 г безводного карбоната калия и 20 мл N,N-диметилформамида добавляют 1,6,3-бромпропионовой кислоты, в результате чего красная окраска реакционной смеси постепенно исчезает и реакционная смесь становится желтой. Затем реакционную смесь выливают в 100 мл лёдяной 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 хлористоводородной 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-меркарто-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-n-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;
С1 13,81.
С₁₃Н₁₇О₃С1
Найдено, %: С 60,67; Н 6,72;
С1 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-дигидробутана с последующей очисткой хроматографированием на колонке с силикагелем (элюент: толуол), получают 1,3 г 4-(4-бромбутокси)-2-окси-3-пропилацетофенона в виде масла.

Спектр ЯМР (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-дигромпентана в качестве исходных соединений получают 1,3 г 4-(5-бромпентилокси)-2-окси-3-пропилацетофенона в виде масла.

Спектр ЯМР 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-тиадиазол-2-ил)тио]пропокси]-2-окси-3-пропилацетофенона. Т.пл. 144-145°C.

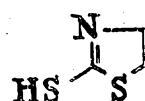
Вычислено, %: C 52,29; H 5,76; N 11,43; S 17,45.

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

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

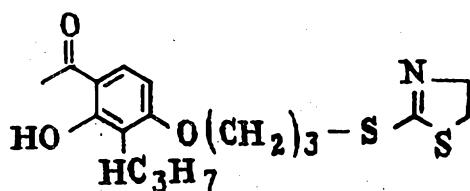
По методике, описанной в примере 1, получают соединения примеров 2-12.

Пример 2. Исходное соединение:



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

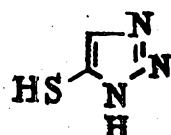
5



Физико-химические свойства. Маслообразный продукт.

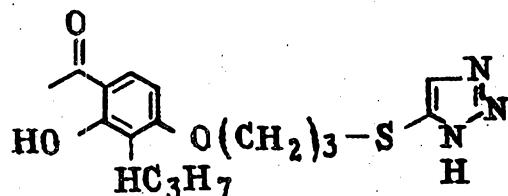
Спектр ЯМР (ТМС, CDCl_3 , ч./млн): 0,92 (3H, триплет, $I = 6$ Гц), 1,2-1,8 (2H), 2,0-2,8 (4H), 2,55 (3H, синглет), 3,2-3,5 (4H), 4,0-4,3 (4H), 6,38 (1H, дублет, $I = 9$ Гц), 7,56 (1H, дублет, $I = 9$ Гц), 12,7 (1H).

Пример 3. Исходное соединение:



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

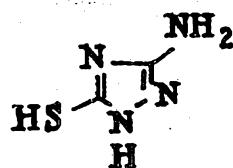
25



Физико-химические свойства. Маслообразный продукт.

Спектр ЯМР (ТМС, 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).

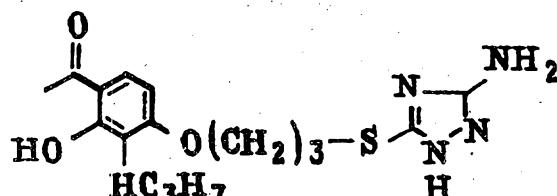
Пример 4. Исходное соединение:



50

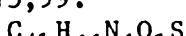
Целевое соединение: 4-[3-[(5-амино-2H-1,2,4-тиазол-3-ил)-тио]пропокси]-2-окси-3-пропилацетофенон

55



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

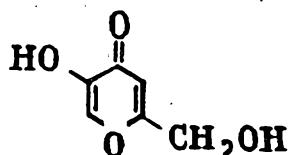
Вычислено, %: C 54,84; H 6,33; N 15,99.



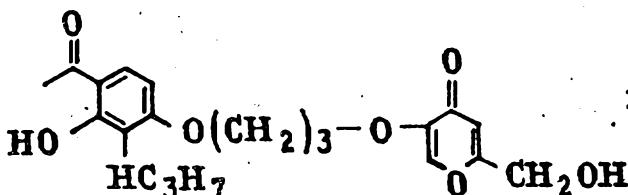
Найдено, %: C 55,07; H 6,62;

N 15,77.

Пример 5. Исходное соединение:

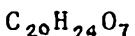


Целевое соединение: 2-окси-4-[(3-[(6-оксиметил-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси]пропокси)-3-пропилацето-фенон



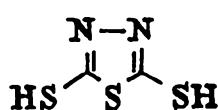
Физико-химические свойства. Т.пл. 84-87°C.

Вычислено, %: C 63,82; H 6,43.

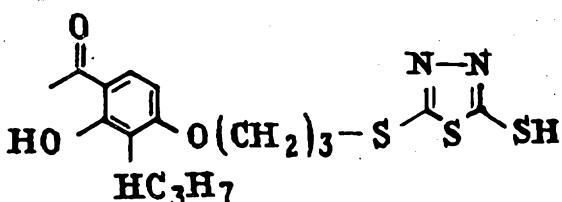


Найдено, %: C 63,73; H 6,67.

Пример 6. Исходное соединение:

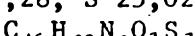


Целевое соединение: 2-окси-4-[(3-[(5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-мил)тио]пропокси)-3-пропилацето-фенон



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

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

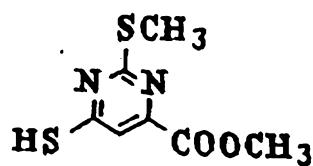


Найдено, %: C 50,00; H 5,33;

N 7,19; S 24,82.

5

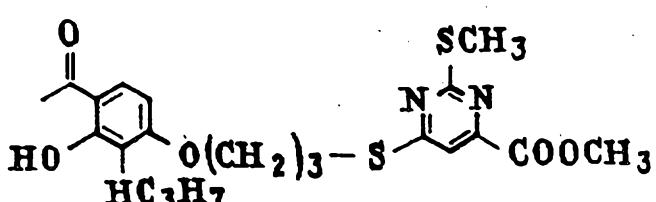
Пример 7. Исходное соединение:



10

Целевое соединение: метил-6-[(3-[(4-акетил-3-окси-2-пропилфенокси)пропил]тио)-2-метилтио-4-пирамидин-карбоксилат

15

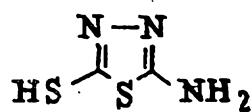


20

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

Спектр ЯМР (TMC, CDCl₃, ч./млн): 1,93 (3H, тройной, 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).

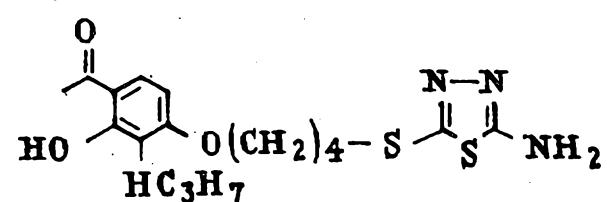
Пример 8. Исходное соединение:



35

Целевое соединение: 4-[(4-[(2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-ил)тио]бутокси)-2-окси-3-пропилацето-фенон

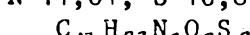
40



45

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

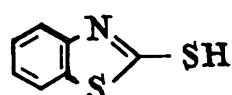
Вычислено, %: C 53,52; H 6,08; N 11,01; S 16,81.



Найдено, %: C 53,24; H 5,89;

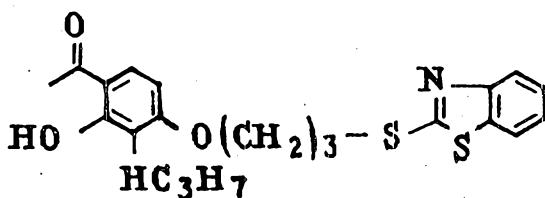
N 10,97; S 16,74.

Пример 9. Исходное соединение:



55

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



Физико-химические свойства. Маслообразный продукт.

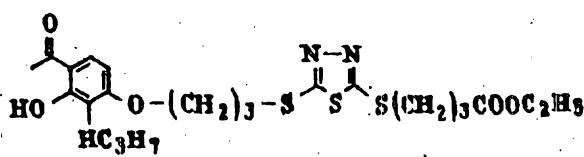
Вычислено, %: С 62,81; Н 5,77; N 3,49.

C₂₁H₂₃NO₃S₂

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



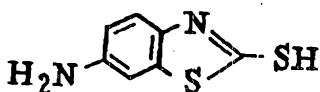
Физико-химические свойства. Маслообразный продукт.

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

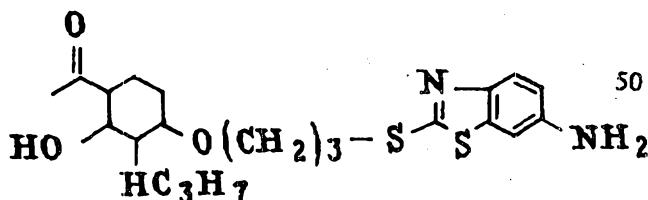
C₂₁H₂₄N₂O₃S₃

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

Пример 11. Исходное соединение:



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



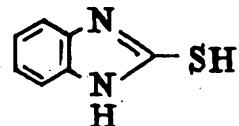
Физико-химические свойства. Маслообразный продукт.

Спектр ЯМР (CDCl₃, TMC, ч./млн): 1,95 (синглет, 3Н); 1,2-2,0 (2Н); 2,53 (синглет, 3Н); 2,0-2,9 (4Н);

55

4,48 (триплет, 3Н), 3,4-4,0 (2Н, -NH₂); 4,17 (триплет, 3Н), 6,2-7,8 (5Н), 12,7 (1Н).

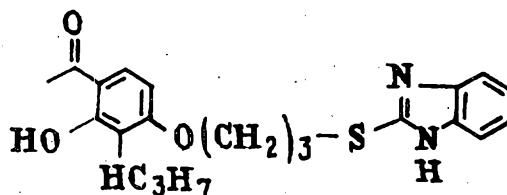
Пример 12. Исходное соединение:



10

Целевое соединение: 4-[3-(2-бензотиазолилтио)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.

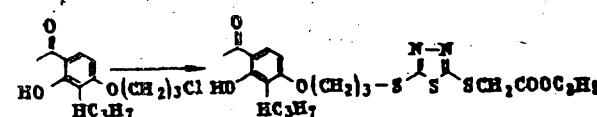
C₂₁H₂₄N₂O₃S

Найдено, %: С 65,46; Н 6,34; N 7,25.

30

Пример 13.

35



40

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 гидроокиси 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

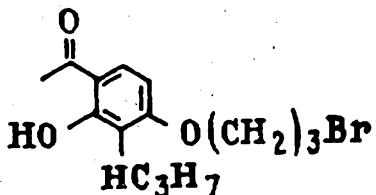
50

Вычислено, %: C 51,04; H 5,57;
N 5,95; S 20,44.

$C_{20}H_{26}N_2O_5S$,
Найдено, %: C 51,07; H 5,49;
N 5,69; S 20,17.

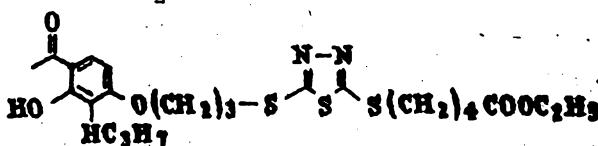
По методике примера 13 получают следующие соединения.

Пример 14. Исходное соединение



и соединение по справочному примеру 4.

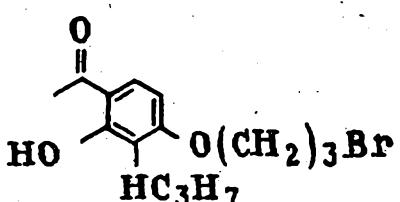
Целевое соединение: этил-5-[(5-
- {3-(4-ацетил-3-окси-2-пропил-фено-
нокси)пропил}тио]-1,3,4-тиадиазол-
-2-ил)тио]валерат



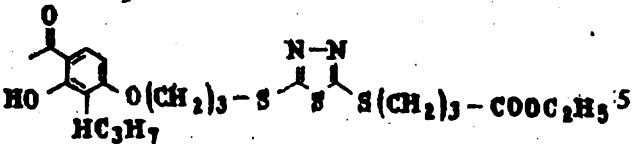
Физико-химические свойства. Маслянистый продукт.

Спектр ЯМР ($CDCl_3$, ТМС, 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-[(5-
- {3-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфено-
нокси)пропил}тио]-1,3,4-тиадиазол-2-
-ил)тио]гексаноат



Физико-химические свойства. Маслянистый продукт.

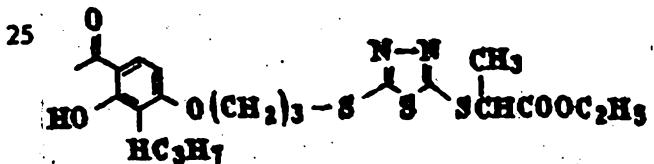
Спектр ЯМР ($CDCl_3$, ч./млн): 0,92 (триплет, 3H), 1,24 (триплет, 3H), 1,2-2,0 (8H), 2,1-2,5 (4H), 2,54 (синглет, 3H), 3,28 (триплет, 2H), 3,48 (триплет, 2H), 4,0-4,3 (4H), 6,43 (дублет, 1H), 7,60 (дублет, 1H), 12,7 (синглет, 1H).

Пример 16. Исходное соединение:



и соединение по справочному примеру 7.

Целевое соединение: этил-2-[(5-
- {3-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфено-
нокси)пропил}тио]-1,3,4-тиадиазол-2-
-ил)тио]пропионат

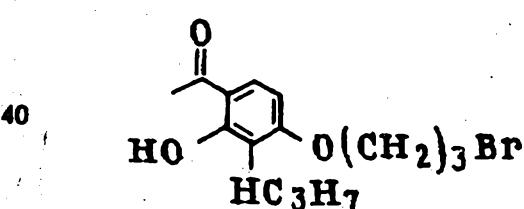


Физико-химические свойства. Маслянистый продукт.

Вычислено, %: N 5,78; S 19,85.
 $C_{21}H_{28}N_2O_5S_3$

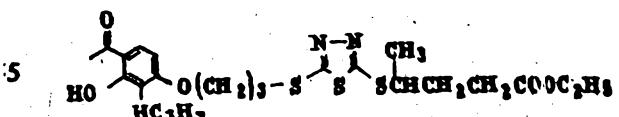
Найдено, %: N 5,85; S 20,05.

Пример 17. Исходное соединение:



и соединение по справочному примеру 6.

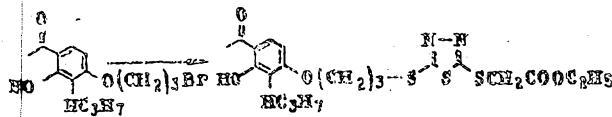
Целевое соединение: этил-4-[(5-
- {3-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфено-
нокси)пропил}тио]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)
тио]валерат



Физико-химические свойства. Маслянистый продукт.

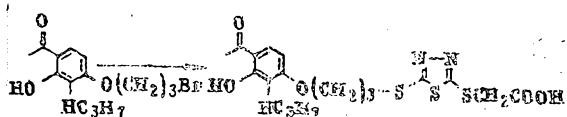
Спектр ЯМР (CDCl_3 , ТМС, ч./млн): 0,97 (триплет, 3Н), 1,26 (триплет, 3Н), 1,50 (дублет, 3Н), 1,40-1,80 (2Н), 2,36 (триплет, 2Н), 2,60 (синглэт, 3Н), 3,52 (триплет, 2Н), 3,90 (квартет, 1Н), 4,0-4,4 (4Н), 6,46 (дублет, 1Н), 7,63 (дублет, 1Н), 12,7 (синглэт, 1Н).

Пример 18.



Смесь 596 мг 4-(3-бромпропокси)-2-окси-3-пропилацетофенона, 372,4 мл этил-[$(5$ -меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]ацетата, 326 мг безводного карбоната калия и 5 мл N,N-диметилформамида перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, прибавляют хлороформ, смесь промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток наносят на хроматографическую колонку с силикагелем и элюируют смесью толуола и этилацетата (10:1), получая 663,3 мг этил-[$(5$ -[3-(4-ацетил-3-окси-2-пропокси-фенокси)-пропил]тио]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]ацетата. Свойства полученного соединения аналогичны свойствам соединения примера 13.

Пример 19.



Смесь 3,1 г 4-(3-бромпропокси)-2-окси-3-пропилацетофенона, 2,4 г [$(5$ -меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]уксусной кислоты, 3 г карбоната калия и 30 мл N,N-диметилформамида перемешивают 3 ч при комнатной температуре. После прибавления 150 мл воды к полученной реакционной смеси продукт экстрагируют этилацетатом. Отделенный водный слой подкисляют 10%-ной хлористо-водородной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния, растворитель отгоняют при пониженном давлении и получают твердое соединение, которое перекристаллизовывают из этанола и получают 2,5 г [$(5$ -[3-(4-ацетил-

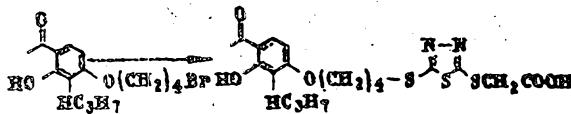
-3-окси-2-пропилфенокси)пропил]тио]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]уксусной кислоты. Т.пл. 129-130°C.

Вычислено, %: С 48,85; Н 5,01; Н 6,33; S 21,74.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$

Найдено, %: С 48,78; Н 5,13; Н 6,29; S 21,49.

Пример 20.



Смесь 1,3 г 4-(4-бромбутокси)-2-окси-3-пропилацетофенона, полученного в справочном примере 12, 1,0 г [$(5$ -меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]уксусной кислоты, 1,0 г безводного карбоната калия и 5 мл N,N-диметилформамида перемешивают 3 ч при 50°C. Полученную реакционную смесь смешивают с 30 мл воды, промывают толуолом, подкисляют разбавленной хлористо-водородной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Полученный экстракт промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывают из этилацетата и получают 1,15 г [$(5$ -[4-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфенокси)бутил]тио]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]уксусной кислоты. Т.пл. 123-124,5°C.

Вычислено, %: С 49,98; Н 5,30;

Н 6,14; S 21,07.

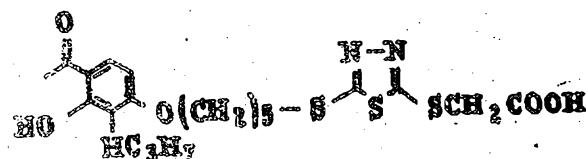
$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$

Найдено, %: С 49,76; Н 5,29; Н 6,07; S 21,13.

Аналогично примеру 20 получают следующие соединения.

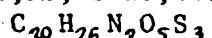
Пример 21. Исходное соединение по справочному примеру 1 и соединение по справочному примеру 11.

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



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

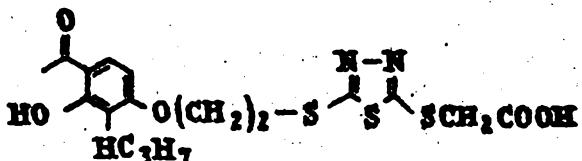
Вычислено, %: C 51,04; H 5,57;
N 5,96; S 20,44.



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

При мер 22. Исходное соединение по справочному примеру 1 и соединение по справочному примеру 9.

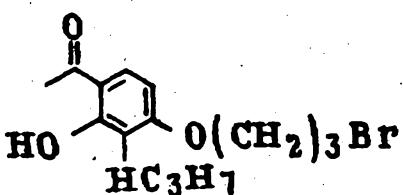
Целевое соединение: [(5-{[2-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфенокси)этил]тио}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]уксусная кислота



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

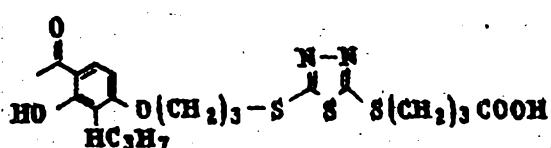
Спектр ЯМР (ДМСО-d₆, ТМС, ч./млн.): 0,98 (триплет, 3H), 1,44 (мультиплет, 2H), 2,60 (синглет, 3H), 3,72 (триплет, 2H), 4,16 (дублет, 2H), 4,40 (триплет, 2H), 6,66 (дублет, 1H), 2,78 (дублет, 1H), 12,81 (синглет, 1H).

При мер 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

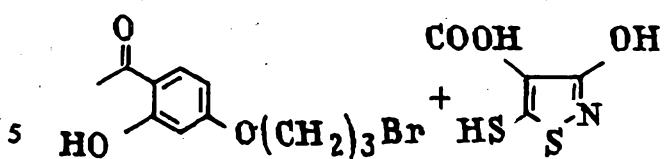


Физико-химические свойства. Т.пл. 102-107°C.

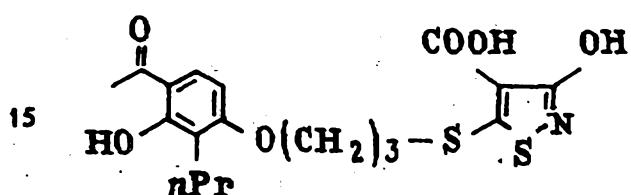
Вычислено, %: N 6,14; S 21,06.
C₁₉H₂₄N₂O₅S₃

Найдено, %: N 6,28; S 21,03.

При мер 24. Исходные соединения:

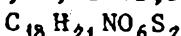


Целевое соединение: 5-{[3-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфенокси)пропил]тио}-3-окси-4-изотиазолкарбоновая кислота



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

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



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 противовязальных агентов.

Ингибиование 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°С. 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, развивающееся тканями, измеряют изотермически с помощью линейного пресброзователя и записывают на приборе *Recticorder*. Сократительную реакцию илеума на субмаксимальную концентрацию SRS-A (полученного из легких морской свинки) и сократительную реакцию трахеи на концентрацию LTD₄, равную 10⁻⁸ 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 LTD₄, ИК₅₀ (M) (концентрация, ингибирующая реакцию на 50%) составляет 1,3·10⁻⁷.

Ингибиование анафилактической астмы, протекающей с участием SRS-A у сенсибилизованных морских свинок.

Методика: самцов морской свинки Хартлей, весящих 370-410 г, пассивно сенсибилизируют внутривенным введением в дозе 1 мл/кг кроличьей сыворотки, содержащей антитела против бычьего сывороточного альбумина (РНА-титр: 20480). Через 24 ч после сенсибилизации 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 л, 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 оставляют 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.

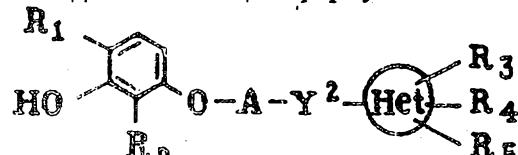
Таким образом, соединение по примеру 19 в дозе 3 мг/кг, введенное орально, обнаруживает тенденцию ин-

гибирировать протекающую с участием SRS-A анафилактическую астму у сенсибилизованных морских свинок, но этот эффект незначителен (табл. 2). При введении перорально соединения по примеру 19 и в дозе 10 мг/кг или больше оно существенно ингибирирует 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).

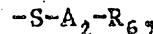
Токсичность. Минимальная летальная доза, определенная в случае орального введения соединения по примеру 19 мышам и крысам, в каждом случае была равна более чем > 1000 мг/кг. Предложенные соединения относятся к категории малотоксичных соединений.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения гетероциклических соединений общей формулы

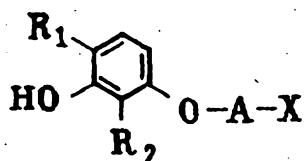


где R₁ - низшая ацильная группа;
 R₂ - низшая алкильная группа;
 A - низкая алкиленовая группа;
 Y₂ - сера или кислород;
 Het - остаток тиадиазола, триазола, оксопириазила или изотиазола;
 R₃, R₄ и R₅ - одинаковые или различные, каждый водород, оксигруппа, меркапто-группа, низшая алкин-тиогруппа, гидроксиметил-группа формулы



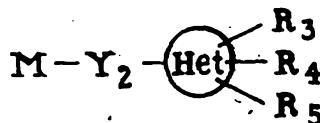
где A₂ - низшая алкиленовая группа;
 R₆ - карбоксигруппа или низшая аллоксикарбонильная группа, аминогруппа или карбокси-группа,

отличающейся тем, что галогенсодержащее соединение общей формулы



где R_1 , R_2 и А имеют указанные значения;

X - галоген,
подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



где М - водород или щелочной металл;
Het, Y_2 , R_3 , R_4 и R_5 имеют указанные значения.

5

Таблица 1

Пример	Снижение реакции илеума морской свинки на введение SRS-A, ИК ₅₀ (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	$1,9 \cdot 10^{-7}$

Таблица 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	$397 \pm 42^*$	2/8*
Контроль	-	8	281 ± 11	7/8
19	30	8	$457 \pm 42^{**}$	2/8*

* $p < 0,05$.

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

Составитель Н.Капитанова

Редактор Н.Горват

Техред Л.Сердюкова

Корректор Л.Пилипенко

Заказ 1368/58

Тираж 352

Подписьное

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