



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

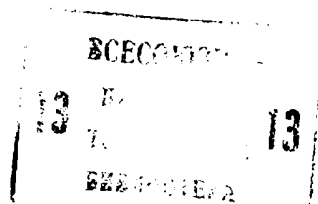
(19) **SU** (11) **1321377** **A3**

(5D) 4 C 07 D 513/04//A. 61 K 31/505

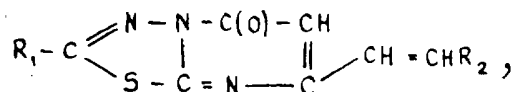
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ



- (21) 3550643/23-04
(22) 02.02.83
(31) 8203238
(32) 04.02.82
(33) GB
(46) 30.06.87. Бюл. № 24
(71) Фармиталия Карло Эрба С.П.А.
(IT)
(72) Джанфедерико Дориа, Карло Пас-
саротти и Ада Буттинони (IT)
(53) 547.853.3.07(088.8)
(56) Sholkopf U. von. Neuere präpa-
rative Methoden der organischen
chemie. II. B. Carbonyl-Olefinierung
mit Triphenyl phosphin methylenen.
Wittig - Reaction. Angew. Chemie.
1959, 71, № 8, S. 260.
- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
1,3,4-ТИАДИАЗОЛО (3,2-а) ПИРИМИДИН-5-
-ОНА ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕ-
МЫХ СОЛЕЙ (ЕГО ВАРИАНТЫ)
- (57) Изобретение касается производ-
ных полициклических азотсодержащих
гетероциклических систем, в частнос-
ти 1,3,4-тиадиазоло (3,2-а) пирими-
дин-5-ионов (ТП) формулы



где R_1 -H; C_1 - C_4 -алкил, не- или заме-
щенный C_1 - C_4 -алкокси группой; фенил,
не- или замещенный C_1 - C_4 -алкилом или
аминогруппой; бензилтиогруппа; R_2 -пи-
ридил, или их фармацевтически прием-
лемых солей, которые обладают биоло-
гической активностью и могут найти
применение в медицине. Для выявления
лучшей активности среди соединений
указанного класса были получены но-
вые ТП или их соли. Их синтез ведут:
а) из соответствующего 2- R_1 -5-оксо-
-5H-[1,3,4-тиадиазоло (3,2-а)пирими-
дин-7-ил]-метил-трифенилфосфоний-хло-
рида при взаимодействии последнего
с пиридинкарбоксальдегидом; или б)
из 2 R_1 -5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло
(3,2-а) пиримидин-7-формила с соеди-
нением $R_2-CH_2^+-P$ (арил) $_3Y^-$, где R_2
имеет указанные выше значения; Y^- -
кислотный анион, в инертном органи-
ческом растворителе в присутствии
щелочного конденсирующего агента. В
случае необходимости, целевой продукт
выделяют в свободном виде или в виде
фармацевтически приемлемой соли. Ис-
пытания ТП показали, что они малоток-
сичны и обладают более высокой проти-
воязвенной активностью, чем извест-
ный 2,3-дигидро-7-(3-пиридил)-тиазо-
ло (3,2-а)пиримидин-5-он. 2 с.п.
ф-лы.

(19) **SU** (11) **1321377** **A3**

Изобретение относится к способу получения производных 1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-она или их фармацевтически приемлемых солей, позволяющему получить биологически активные соединения, которые могут найти применение в медицине.

Цель изобретения - получение новых производных 1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-она, характеризующихся малой токсичностью и более высокой противоязвенной активностью.

Пример 1. 2-Амино-1,3,4-тиадиазол (5 г) подвергают взаимодействию с 12,3 г этил-4-хлорацетата в 25 г полифосфорной кислоты при перемешивании при 100°C в течение 2 ч.

После охлаждения, разбавления ледяной водой и нейтрализации 35%-ным NaOH полученный осадок фильтруют и промывают водой до нейтрали, получая 7-хлорметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. 194-196°C (9 г), который подвергают взаимодействию с трифенилфосфином (12,6 г) в ацетонитриле при перемешивании при температуре кипения с обратным холодильником в течение 30 ч. После охлаждения осадок фильтруют и промывают этилацетатом, получают [5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-7-ил]метилтрифенилфосфонийхлорид, т.пл. 230-240°C с разложением (20,5 г), который суспендируют в диметилсульфоксиде (60 мл) и обрабатывают, прикапывая тербутилат калия (4,9 г), растворенный в диметилсульфоксиде (40 мл) при ~20°C. Раствор полученного таким образом илида подвергают взаимодействию с 5,5 г бензальдегида при комнатной температуре в течение 30 мин. После разбавления ледяной водой осадок отфильтровывают и промывают водой. После кристаллизации из смеси CH_2Cl_2 -ацетон получают 4,4 г 7-транс-(2-фенилэтенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)-пиримидин-5-она, т.пл. 217-219°C.

ЯМР (CDCl_3), δ мд: 6,39 (1Н, С-6-протон); 6,90 (д, 1Н, β -этенильный протон); 7,30-7,67 (м, 5Н, фенильные протоны), 7,80 (д, 1Н, α -этенильные протоны), 8,73 (с, 1Н, С-2-протоны), $\text{JH}_\alpha\text{H}_\beta = 16$ Гц. Аналогичным способом при использовании пиридинальдегида вместо бензальдегида получен 7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-ти-

адиазоло(3,2-а)-пиримидин-5-он, т.пл. 245-253°C (с разложением).

Пример 2. 2-Амино-5-метилтио-1,3,4-тиадиазол (9,4 г) подвергают взаимодействию с этил-4-хлор-ацетатом (15,8 г) в полифосфорной кислоте (50 г) при перемешивании при 100°C в течение 1 ч.

После охлаждения, разбавления ледяной водой и нейтрализации 35%-ным NaOH осадок фильтруют и промывают водой до нейтральной реакции до получения 7-хлорметил-2-метилтио-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-она, т.пл. 168-169°C (12,4 г), который подвергают взаимодействию с трифенилфосфином (14,4 г) в ацетонитриле (250 мл) при перемешивании при температуре кипения с обратным холодильником в течение 24 ч. После охлаждения осадок фильтруют и промывают изопропиловым эфиром до получения [2-метилтио-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-7-ил]-метил-трифенилфосфонийхлорида (24 г), который суспендируют в диметилсульфоксиде (100 мл) и обрабатывают, прикапывая тербутилат калия (5 г), растворенный в диметилсульфоксиде (80 мл) при ~20°C. Раствор илида, полученный таким образом, подвергают взаимодействию с бензальдегидом (4,65 г) при комнатной температуре в течение 60 мин. После разбавления ледяной водой осадок экстрагируют этилацетатом и органический раствор выпаривают в вакууме досуха. После очистки на колонке с SiO_2 смесью CHCl_3 -гексан и кристаллизации из смеси CH_2Cl_2 -метанол получают 3,8 г 2-метилтио-7-транс-(2-фенилэтенил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)-пиримидин-5-она, т.пл. 180 - 182°C.

ЯМР (CDCl_3), δ м.д.: (β -этенильный протон), 7,2-7,7 (м, 5Н, фенильные протоны), 7,70 (д, 1Н, α -этенильный протон), $\text{JH}_\alpha\text{H}_\beta = 16$ Гц.

Аналогичным образом при использовании пиридинальдегида получены 2-бензилтио-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)-пиримидин-5-он, т.пл. 179-181°C и 2-метилтио-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)-пиримидин-5-он, т.пл. 179-181°C.

Пример 3. [5-Оксо-2-фенил-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-7-ил]-метилтрифосфонийхлорид, получен-

ный в примере 5 (6,3 г), суспендируют в 20 мл диметилсульфоксида и обрабатывают, прикапывая тербутилат калия (1,6 г), растворенный в 40 мл диметилсульфоксида при $\sim 25^\circ\text{C}$. Полученный таким образом раствор илида подвергают взаимодействию с 1,5 г 3-пиридинкарбоксальдегида при комнатной температуре в течение 10 мин. После разбавления ледяной водой, содержащей NaH_2PO_4 , осадок отфильтровывают и промывают водой; после кристаллизации из метанола получают 2 г 2-фенил-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-она, т.пл. $279-282^\circ\text{C}$.

ЯМР-спектр (CDCl_3 , $-\text{CF}_3\text{COOD}$), δ м.д.: 7,02 (с, 1Н, С-6-протон), 7,48 (д, 1Н, β -этенильный протон), 7,66 (м, 3Н) и 7,95 (м, 2Н, фенильные протоны), 7,9-8,2 (м, 3Н, α -этенильный протон, 1-4- и С-5-пиридилльные протоны), 8,33 (шд, 1Н, С-6-пиридилный протон), 9,10 (1Н, С-2-пиридилный протон).

Аналогичным способом получают следующие соединения:

2-(4-метилфенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. $244-246^\circ\text{C}$;

2-(4-метоксифенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиола(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. $258-261^\circ\text{C}$;

2-(4-хлорфенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. $273-274^\circ\text{C}$;

2-(4-фторфенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. $272-273^\circ\text{C}$;

2-(4-нитрофенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)-пиримидин-5-он, т.пл. $175-178^\circ\text{C}$;

2-(4-оксифенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он;

2-(3-оксифенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он;

2-(2-тиенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. $308-310^\circ\text{C}$;

2-фенил-7-транс-[2-(4-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. $245-246^\circ\text{C}$;

2-фенил-7-транс-[2-(6-метил-6-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. $250-251^\circ\text{C}$;

2-(4-аминофенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. $322-325^\circ\text{C}$;

2-(4-ацетиламинофенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он.

Пример 4. По примеру 1 исходя из замещенного 7-хлор-метил-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-она получен 2-метил-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. $261-264^\circ\text{C}$.

Пример 5. 7-Хлорметил-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он

(10 г), полученный по примеру 1, подвергают взаимодействию с сульфурилхлоридом (7,5 г) в дихлорэтаноле (150 мл) при перемешивании при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения осадок отфильтровывают и затем суспендируют в воде (500 мл) и нейтрализуют, обрабатывая 35%-ным NaOH . После фильтрования и промыва водой получают

7,5 г 6-хлор-7-хлорметил-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-она, т.пл. $193-195^\circ\text{C}$, который подвергают взаимодействию с трифенилфосфином (9,1 г) в ацетонитриле (125 мл) при перемешивании при температуре кипения с обратным холодильником в течение 20 ч. После охлаждения осадок фильтруют и промывают этилацетатом, получают

6-хлор-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-7-ил)-метилтрифенилфосфонийхлорид (16 г), который суспендируют в 60 мл диметилсульфоксида и обрабатывают, прикапывая тербутилат калия (8,6 г), растворенный в 30 мл диметилсульфоксида при 20°C . Полученный таким образом раствор илида подвергают взаимодействию с 6 г бензальдегида при 80°C в течение 8 ч. После охлаждения раствор разбавляют ледяной водой и осадок отфильтровывают и промывают водой. После кристаллизации из смеси хлороформ - этанол получают

3,4 г 6-хлор-7-транс-(2-фенилэтенил)-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-она, т.пл. $265-270^\circ\text{C}$ (с разложением).

ЯМР-спектр (CF_3COOD), δ м.д.: 7,45 (м, 3Н, С-3, С-4- и С-5-фенильные протоны), 7,53 (д, 1Н, β -этенильные протоны), 7,66 (дл, 2Н, С-2- и С-6-фенильные протоны), 8,05 (д, 1Н, α -этенильные протоны), 9,02 (с, 1Н, С-2-протоны); $J_{\text{H}_\alpha\text{H}_\beta} = 16$ Гц.

Аналогичным образом, используя пиридилальдегид, получают 6-хлор-7-

-транс [2-(3-пиридил)-этинил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло-(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. 225-230°C (с разложением).

Пример 6. 7-Хлорметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он (10 г), полученный по примеру 1, растворяют в диметилформамиде (40 мл) и подвергают взаимодействию с безводным ацетатом калия (10 г) при перемешивании при комнатной температуре в течение 20 ч. После разбавления ледяной водой осадок фильтруют и промывают водой, получают 9,7 г 7-ацетокси-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)-пиримидин-5-она, который гидролизуют, обрабатывая 37%-ным HCl (50 мл) в диоксане (100 мл) при перемешивании при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют уксусом и осадок фильтруют, а затем обрабатывают водным NaHPO₄. После фильтрования и промывки водой до нейтральной реакции получают 6,2 г 7-окси-метил-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-она, который подвергают взаимодействию с дициклогексилкарбодимидом (14,4 г) в 90 мл бензола и 25 мл диметилсульфоксида в присутствии 1 мл трифторуксусной кислоты и 1,71 мл пиридина при перемешивании при комнатной температуре в течение 20 ч. После обработки бигидратом щавелевой кислоты (8,1 г) при комнатной температуре осадок дициклогексилмочевины отфильтровывают и органический раствор выпаривают в вакууме досуха. Остаток очищают на колонке с SiO₂, используя в качестве элюента смесь хлороформ - этилацетат 95:5, 2,5 г полученного таким образом 7-формил-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-она подвергают взаимодействию с илидом, полученным при обработке трифенилфосфонийбензилхлорида (2,94 г) 50%-ным NaOH (0,43 г) в 40 мл диметилсульфоксида при комнатной температуре в течение 22 ч. После разбавления ледяной водой осадок фильтруют и промывают водой; после кристаллизации из смеси CH₂Cl₂ - этанол получают 2,1 г 7-транс-(2-фенил-этинил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-она, т.пл. 216-218°C.

Аналогично получают следующие соединения:

2-фенил-7-транс-[2-(3-пиридил)-этинил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло-(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. 279-282°C;

2-(4-фторфенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этинил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. 272-273°C;

7-транс-[2-(3-пиридил)-этинил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. 245-253°C с разложением;

2-бензилтио-7-транс-[2-(3-пиридил)-этинил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. 179-181°C;

2-(4-метилфенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этинил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. 244-246°C;

2-(4-метоксифенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этинил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. 258-261°C;

2-(4-хлорфенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этинил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. 273-274°C;

2-(4-нитрофенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этинил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. 175-178°C;

2-(4-гидроксифенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этинил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он;

2-(3-гидроксифенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этинил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он;

2-(2-тиенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этинил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. 308-310°C;

2-фенил-7-транс-[2-(6-метил-2-пиридил)-этинил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. 250-251°C;

2-(4-аминофенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этинил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. 322-325°C;

2-(4-ацетиламинофенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этинил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он;

2-метил-7-транс-[2-(3-пиридил)-этинил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. 261-265°C;

Пример 7. 2-Амино-5-фенил-1,3,4-тиадиазол (10 г) подвергают взаимодействию с 18,6 г 2-хлорацетата и 100 г полифосфорной кислоты при перемешивании при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения, разбавления ледяной водой и нейтрализации 35%-ным NaOH осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции; после кристаллизации из изопропилового спирта получают 16,9 г 6-хлор-7-метил-7-фенил-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-она, который подвергают взаимодействию с N-бромсукцинимидом (10,9 г, добавляют пор-

циями) в 200 мл бензола при температуре кипения с обратным холодильником в течение 32 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этилацетатом, обрабатывают водным NaHCO_3 , а затем водой; выделенный органический раствор выпаривают в вакууме досуха и остаток кристаллизуют из метанола до получения 7-бромметил-6-хлор-2-фенил-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-она (12,3 г), который подвергают взаимодействию с трифенилфосфином (8,6 г) в 700 мл ацетонитрила при температуре кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения и выпаривания в вакууме растворителя остаток очищают этилацетатом до получения 17,6 г [6-хлор-5-оксо-2-фенил-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-7-ил]-метилтрифенилфосфонийбромид, который обрабатывают водным NaHCO_3 при перемешивании при комнатной температуре до получения осадка [6-хлор-5-оксо-2-фенил-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-7-ил]-метилентрифенилфосфорана.

Это соединение отфильтровывают, промывают водой, сушат в вакууме при комнатной температуре, а затем суспендируют (15,1 г) в 600 мл дихлорэтана и подвергают взаимодействию с 3-пиридинкарбоксальдегидом (2,6 г) при температуре кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения органического раствора его выпаривают в вакууме досуха; остаток очищают на колонке с SiO_2 , используя смесь хлороформ - метанол 98:2 в качестве элюента. После кристаллизации выделенного продукта из смеси CH_2Cl_2 - этилацетат получают 5,4 г 6-хлор-2-фенил-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-она, т.пл. 297-299°C.

ЯМР-спектр (CDCl_3 , $-\text{CF}_3\text{COOD}$), δ м.д.: 7,4-8,2 (м, 3Н, α - и β -этенильные протоны, фенильные протоны, С-5-пиридинильный протон), 8,80 (д, 2Н, С-4- и С-5-пиридинильные протоны), 9,11 (шс, 1Н, С-2-пиридинильный протон).

Пример 8. 2-[4-Нитрофенил]-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он (5,7 г) подвергают взаимодействию с $\text{SnCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (33,7 г) в 37%-ном HCl (25 мл) и уксусной кислотой (80 мл) при перемешивании при 60°C в течение

4 ч. После охлаждения остаток отфильтровывают и промывают водой, а затем суспендируют при перемешивании в 2н. NaOH . Полученный продукт фильтруют, промывают водой до нейтрализации, а затем после кристаллизации из смеси хлороформ - этанол получают 2,8 г 2-(4-аминофенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он; т.пл. 322-325°C. ЯМР-спектр (DMCO d_6), δ м.д.: 6,16 (шс, 2Н, NH_2), 6,42 (с, 1Н, С-6-протон), 6,65 (шс, 2Н, С-3- и С-5-фенильные протоны), 7,32 (д, 1Н, α -этенильный протон), 7,43 (дд, 1Н, С-5-пиридинильный протон), 7,60 (шс, 2Н, С-2- и С-5-фенильные протоны), 7,72 (д, 1Н, β -этенильный протон), 8,11 (дд, 1Н, С-4-пиридинильный протон), 8,50 (дд, 1Н, С-6-пиридинильный протон), 8,83 (д, 1Н, С-2-пиридинильный протон).

Пример 9. 2-[4-Аминофенил]-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он (1,9 г) подвергают взаимодействию с уксусным ангидридом (4 мл) и 4 мл пиридина в диметилформамиде (25 мл) при 140°C в течение 13 ч. После разбавления ледяной водой получают осадок, который фильтруют и промывают водой. В результате кристаллизации из смеси диметилформамид - этанол получают 0,85 г 2-[4-азитиламинофенил]-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он, т.пл. 380-383°C.

Пример 10. 7-транс-2-(4-окси-фенил)-этенил-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он (1 г) подвергают взаимодействию с уксусным ангидридом (2 мл) в пиридине (4 мл) при комнатной температуре в течение 20 ч. После разбавления ледяной водой получают осадок, который фильтруют и промывают водой; после кристаллизации из метанола получают 0,78 г 7-транс-[2-(4-ацетоксифенил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-она, т.пл. 249-251°C.

Аналогичным образом получают 2-[3-ацетоксифенил]-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он и 2-[4-(ацетоксифенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазола(3,2-а)пиримидин-5-он.

Пример 11. 2-Фенил-7-транс-2-(3-пиридил)-этенил-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он (2 г) растворяют в диоксане (200 мл) и обрабатывают стехиометрическим количеством газообразного HCl при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают и промывают диоксаном, в результате чего получают 1,9 г 2-фенил-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он-гидрохлорид, т.пл. 260°C (с разложением).

Аналогичным образом получают гидрохлориды соединений, полученных в примерах 1 - 10.

Проведены биологические испытания производных тиазоло-(3,2-а)пиримидина.

Противоязвенная активность полученных описываемым способом соединений подтверждается тем, что они являются активными в тесте ингибирования умеренных язв у крыс по способу Бонфилса.

Самцов крыс штампа Sprague-Dawley (100-120 г) не кормили в течение 24 ч, а затем для их иммобилизации использовали гибкую проволочную сетку с квадратными мелкими ячейками. Спустя 4 ч после иммобилизации крыс умертвили, их желудки извлекли и пораженные участки исследовали с помощью dissecting микроскопа. Тестовые соединения вводили per os (оральное) спустя час после иммобилизации. Приблизительное значение ED_{50} для противоязвенной активности после орального введения 2-фенил-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)-пиримидин-5-она составляет 3 мг/кг.

Активность соединений при лечении язвенной болезни, выраженная как отношение к активности известного соединения 2,3-дигидро-7-(3-пиридил)-тиадио(3,2-а)-пиримидин-5-она, принятой за 1, составляет:

2-Фенил-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он 13
2-(4-Метилфенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он 5
2-Бензилтио-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-

-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он 7
2-(4-Аминофенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло-(3,2-а)пиримидин-5-он 5

Таким образом, лучшую активность при лечении язвенной болезни показывают соединения, полученные по предлагаемому способу. Эти соединения обладают также антисекреторной активностью при лечении болезней желудка - после введения в двенадцатиперстную кишку замедляют желудочную секрецию у крыс по методу Шайет с сотр. Антисекреторную активность при лечении желудочных болезней определяют по методу лигатуры пилориса у крыс. В каждой группе было по 6 мужских особей крыс Sprague-Dawley (110-130 г). За 24 ч до проведения теста крыс перестали кормить, но оставили им воду для питья. В день операции пилорис был перевязан под легкой эфирной анестезией. Каждое соединение вводили в виде инъекции в двенадцатиперстную кишку (i.d) во время лигатуры. Через 4 ч после лигатуры крыс умертвили, собрали желудочный сок, centrifугировали при 3500 об/мин в течение 10 мин и определили объем осадка. Количество свободной соляной кислоты в желудочном соке определили титрованием 0,01 н. едкого натра до pH 7,0 на pH-метре.

Одним из предпочтительных соединений, обладающих антисекреторной активностью при лечении болезней желудка, является 2-(4-метилфенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этенил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пиримидин-5-он, ED_{50} 50 мг/кг.

Соединения, полученные по предлагаемому способу, обладают также противовоспалительным действием, что подтверждается после перорального введения замедлением образования отека на задней лапе крыс в ответ на подкожную инъекцию каррагинена по методу Винтер с сотр., а также обратным пассивным феноменом Артюса (RPAR) в лапе крысы, индуцированного взаимодействием антигена с антителом, в результате чего образуется выпадающий в осадок иммунный комплекс с последующей фиксацией комплемента и накоплением полиморфоядерных лейкоцитов в фокальной точке.

Активность соединений при лечении отека, вызванного введением каррагенина, выражена как отношение к активности известного соединения 2,3-дигидро-7-(3-пиридил)-тиазоло(3,2-а)пириимидин-5-она, принятой за 1, и составляет:

7-Транс-(2-фенилэтил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)-пириимидин-5-он

3,5

10

7-Транс-[2-(4-фторфенил)-этил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пириимидин-5-он

6,5

Из приведенных данных видно, что соединения, полученные по предлагаемому способу, обладают лучшей противовоспалительной активностью.

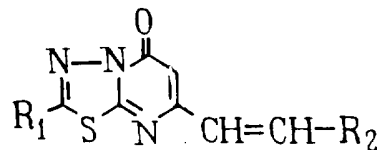
Эти соединения кроме того, обладают анальгетической активностью, которую оценивали, например, с помощью теста на фенилхинон у мышей по способу Сигмунда. Соединения можно использовать для лечения воспалительных процессов, таких как ревматоидные артриты и остеоартрозы, в качестве анальгетиков.

Учитывая их высокий терапевтический показатель, соединения, полученные по предлагаемому способу, можно безопасно использовать в медицине. Так, например, приблизительная острая токсичность (ЛД₅₀) соединения 7-транс-(2-фенилэтил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пириимидин-5-она, 2-метил-7-транс-(2-фенилэтил)-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пириимидин-5-она, 7-транс-[2-(3-пиридил)-этил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пириимидин-5-она, 7-транс-[2-(2,6-дихлорфенил)-этил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пириимидин-5-она, 7-транс-[2-(4-фторфенил)-этил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пириимидин-5-она, 2-фенил-7-транс-[2-(3-пиридил)-этил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пириимидин-5-она и 2-(4-метилфенил)-7-транс-[2-(3-пиридил)-этил]-5Н-1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пириимидин-5-она у мышей, определенная простым введением повышающихся доз и измеренная на седьмой день после обработки, выше 800 мг/кг (оральное введение).

Таким образом, соединения, полученные по предлагаемому способу, малотоксичны, обладают более высокой противоязвенной активностью, чем 2,3-дигидро-7-(3-пиридил)-тиазоло(3,2-а)-пириимидин-5-он.

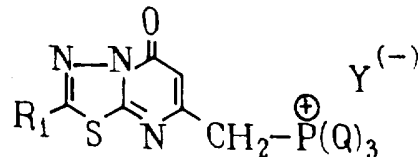
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Способ получения производных 1,3,4-тиадиазоло(3,2-а)пириимидин-5-она общей формулы I



где R₁ - водород, C₁-C₄-алкильная группа, незамещенная или замещенная C₁-C₄-алкоксигруппой, фенил, незамещенный или замещенный C₁-C₄-алкилом или аминогруппой, или бензилтиогруппа;

R₂ - пиридил, или их фармацевтически приемлемых солей, отличающийся тем, что соединения общей формулы II



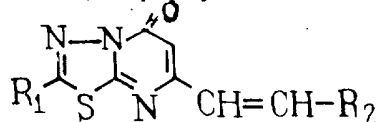
где R₁ имеет указанные значения;

Q - арил;

Y⁽⁻⁾ - кислотный анион,

вводят во взаимодействие с пиридин-карбоксальдегидом в инертном органическом растворителе в присутствии щелочного конденсирующего агента и при необходимости превращают полученное соединение формулы I в его фармацевтически приемлемую соль.

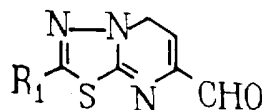
2. Способ получения производных 1,3,4-тиадиазола(3,2-а)-пириимидин-5-она общей формулы I



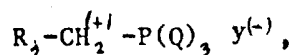
где R₁ - водород, C₁-C₄-алкил, незамещенный или замещенный C₁-C₄-алкокси, фенил, незамещенный или замещенный C₁-C₄-алкилом или аминогруппой, или бензилтиогруппа;

R₂ - пиридил,

или их фармацевтически приемлемых солей, отличающийся тем, что соединения общей формулы III



где R_1 имеет указанные значения, вводят во взаимодействие с соединением формулы IV



где R_2 , Q и $Y^{(-)}$ — определены выше, в инертном органическом растворителе в присутствии щелочного конденсирующего агента и в случае необходимости превращают соединение формулы I в его фармацевтически приемлемую соль.

5

Редактор И. Рыбченко

Составитель В. Волкова

Техред Л. Сердюкова

Корректор М. Пож

Заказ 2670/58

Тираж 371

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

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

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4