



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1507211** **A3**

(51) 4 C 07 D 401/12, 235/28, 213/68

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

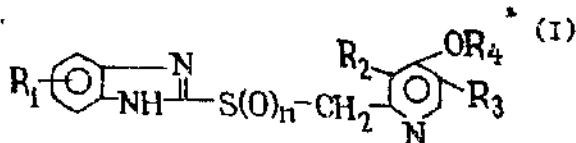
К ПАТЕНТУ

1

- (21) 3947161/23-04
(22) 14.08.85
(31) 171069/84
(32) 16.08.84
(33) JP
(46) 07.09.89. Бюл. № 33
(71) Такеда Кемикал Индастриз, Лтд (JP)
(72) Акира Нохара и Ёситака Маки (JP)
(53) 547.712,5 (088,8)
(56) Патент США № 4255431, кл. А 61 К 31/44, опублик. 1981.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА

(57) Изобретение касается получения производных пиридина, в частности соединений общей ф-лы

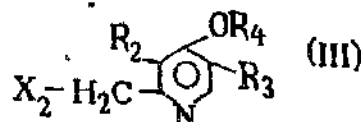


Изобретение относится к органической химии, а именно к получению производных пиридина, которые могут быть использованы в качестве противоязвенных препаратов.

Целью изобретения является разработка способа получения новых производных пиридина, оказывающих ингибирующее действие на выделение желудочной кислоты, защищающих при этом слизистую оболочку желудка и оказывающих улучшенное противоязвенное действие.

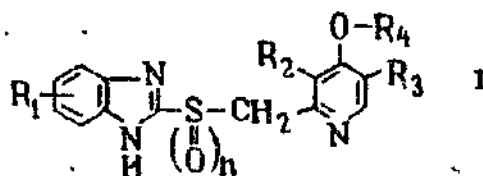
2

где R_1 - водород, метоксигруппа или трифторметил, R_2 и R_3 независимо - H или CH_3 ; R_4 - фторированный C_2 - C_5 -алкил; $n = 0$ или 1, которые могут быть использованы как противоязвенные средства. Цель - создание новых более активных веществ указанного класса. Их синтез ведут реакцией соединений ф-л



где R_1 - R_4 - см. выше; один из X_1 и X_2 - SH, другой - галоген. При необходимости полученное соединение окисляют надкислотой. Новые вещества оказывают ингибирующее действие на выделение желудочной кислоты при защите слизистой оболочки желудка в дозе 0,1-3 мг/кг при низкой токсичности. 9 табл.

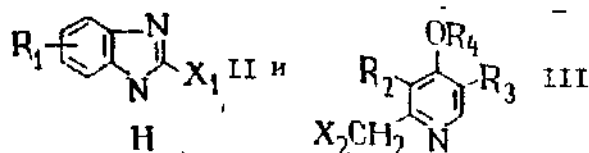
Общая методика получения. Производное пиридина ($n=0$ или 1) общей формулы



может быть получено путем взаимодействия соединений формул

РПО-К

№ **SU** (11) **1507211** **A3**



где R_1 - водород, метокси или трифторметил,

R_2 и R_3 - H или CH_3 ;

R_4 - фторированный $\text{C}_2\text{-C}_5$ -алкил;

один из X_1 и X_2 - атом галоида, а другой - группа SH,

с последующим в случае необходимости окислением полученного сульфидного производного пиридина (I), где $n=0$, надкислотой в сульфинильное производное пиридина, где $n=1$.

Реакцию соединений (II) и (III) предпочтительно проводить в присутствии основания. В качестве основания можно использовать гидрид щелочного металла, например гидрид натрия или калия, щелочной металл, например металлический натрий, алкоголяты натрия, например метоксид или этоксид натрия, карбонат щелочного металла, например карбонат калия или натрия, и органические амины, например триэтиламин. Примером растворителя, используемого для проведения реакции, являются спирты, например метанол и этанол, а также диметилформамид. Основание обычно используется в небольшом избытке по сравнению с требуемым эквивалентным количеством. Можно, однако, брать и в большом избытке. Так, в частности, основание берется в количестве 1-10, предпочтительно 1-4 эквивалентов. Реакцию обычно проводят при температуре от $\sim 0^\circ\text{C}$ до температуры кипения используемого растворителя, предпочтительно в интервале $20\text{-}80^\circ\text{C}$. Продолжительность реакции составляет 0,2-24, предпочтительно 0,5-2 ч.

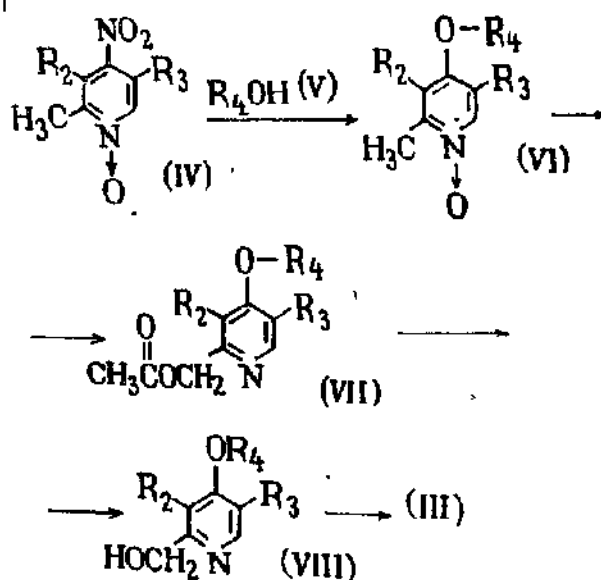
Примерами подходящих надкислот при окислении соединения формулы (I) ($n=0$) являются м-хлорпербензойная, надуксусная, трифторнадуксусная и пермалеиновая кислоты. Примерами растворителя, используемого для проведения реакции окисления, являются галогенированные углеводороды, например хлороформ и дихлорметан, простые эфиры, например тетрагидрофуран и диоксан, амиды, например диметилформамид, спирты, например метанол, этанол, пропанол и н-

-бутанол, или вода. Указанные растворители могут использоваться по отдельности или в смеси друг с другом. Предпочтительно использовать окислитель в эквивалентном или в несколько большем по сравнению с эквивалентным количеством в отношении соединения формулы (I) ($n=0$). В частности, он берется в количестве 1-3, предпочтительно 1-5 эквивалентов. Реакцию проводят при температуре от ниже 0°C до температуры кипения используемого растворителя, предпочтительно при температуре от ниже 0°C до комнатной температуры, наиболее предпочтительно при $0\text{-}10^\circ\text{C}$. Продолжительность реакции составляет примерно 0,1-24, предпочтительно 0,1-4 ч.

Целевое соединение формулы (1), полученное указанным способом, может быть выделено из реакционной смеси и подвергнуто очистке обычным образом, например, с помощью перекристаллизации и хроматографии.

Исходные соединения формулы (III) могут быть получены следующим образом.

Способ 1.



Нитросоединение формулы (IV), в которой R_2 и R_3 имеют приведенные определения, подвергают взаимодействию со спиртом R_4OH формулы (V), в которой R_4 имеет приведенное определение, в присутствии основания с образованием в результате алкоксипроизводного формулы (VI), в которой R_2 , R_3 и R_4 имеют приведенные определения. Примерами основания являются щелочной металл, например литий, натрий или калий, гидрид ще-

лочногo металла, например гидрид натрия или калия, алкоголят щелочного металла, например трет-бутоксид калия или пропоксид натрия, карбонат или гидрокарбонат щелочного металла, например карбонат калия, натрия или лития, или гидрокарбонат калия или натрия, или гидрооксись щелочного металла, например гидроксид натрия или калия. Примерами растворителя, используемого для проведения реакции, являются, помимо самого R_4OH , простые эфиры, такие как тетрагидрофуран и диоксан, а также кетоны, например ацетон и метилэтилкетон, ацетонитрил, диметилформамид и триамид гексаметилфосфорной кислоты. Реакцию проводят при температуре от ниже $0^\circ C$ до примерно температуры кипения используемого растворителя. Продолжительность реакции обычно составляет примерно 1-48 ч.

Полученное таким образом соединение формулы (VI) нагревают (при температуре примерно $80-120^\circ C$) в присутствии уксусного ангидрида одного или в смеси с минеральной, например серной или хлорной, кислотой, в результате чего образуется 2-ацетоксиметилпиридиновое производное формулы (VII), в которой R_2 , R_3 и R_4 имеют приведенные определения. Продолжительность реакции обычно составляет примерно 0,1-10 ч.

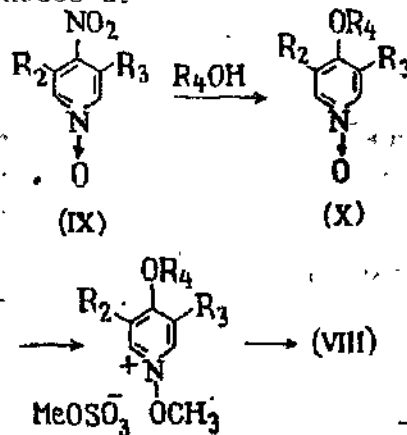
После этого полученное соединение формулы (VII) подвергают щелочному гидролизу, в результате чего образуется 2-оксиметилпиридиновое производное формулы (VIII), в которой R_2 , R_3 и R_4 имеют приведенные определения. Примерами щелочи являются гидроксиды натрия и калия, а также карбонаты натрия и калия. Примерами растворителя, используемого для проведения реакции, являются метанол, этанол и вода. Реакцию обычно проводят при температуре примерно $20-60^\circ C$. Продолжительность реакции составляет примерно 0,1-2 ч.

Полученное соединение формулы (VIII) далее подвергают взаимодействию с хлорирующим агентом, например тионилхлоридом, или подвергают этерификации, например, хлорангидридом органической сульфокислоты, в частности метансульфонилхлоридом или хлорангидридом *p*-толуолсульфокислоты, или хлорангидридом органической фос-

форной кислоты, в частности дифенилфосфорилхлоридом. В результате этой реакции образуется соединение формулы (III). Количество хлорирующего агента, используемого для проведения реакции, обычно колеблется в пределах от одного эквивалента до большого избытка относительно соединения формулы (VIII). Примерами растворителя, используемого для проведения реакции, являются хлороформ, дихлорметан и тетрахлорэтан. Реакцию обычно проводят при температуре от ~ 20 до $\sim 80^\circ C$. Продолжительность реакции составляет примерно 0,1-2 ч.

Хлорангидрид органической фосфорной или органической сульфокислоты обычно берут в эквивалентном или несколько большем по сравнению с эквивалентным количестве. Реакцию обычно проводят в присутствии основания. Примерами основания могут быть органические, например триэтиламин и трибутиламин, или неорганические, например карбонат натрия, карбонат калия и гидрокарбонат натрия, основания. Основание обычно берут в эквивалентном или несколько большем по сравнению с эквивалентным количестве. Примерами растворителя, используемого для проведения реакции, могут быть хлороформ, дихлорметан, четыреххлористый углерод или ацетонитрил. Реакцию обычно проводят при температуре от ниже $0^\circ C$ до температуры, близкой к температуре кипения используемого растворителя. Продолжительность реакции обычно составляет от нескольких минут до нескольких часов. Предпочтительно полученное таким образом соединение формулы (III) сразу же использовать для взаимодействия с соединением формулы (II).

Способ 2.



В случае реакции, аналогичной описанной при осуществлении способа 1, соединение формулы (IX), в которой R_2 и R_3 имеют приведенные определения, переводят в соединение формулы (X), в которой R_2 , R_3 и R_4 имеют приведенные определения.

После этого полученное соединение формулы (X) подвергают реакции метилирования с диметилсульфатом, в результате которой образуется соединение формулы (XI), в которой R_2 , R_3 и R_4 имеют приведенные определения. Реакцию можно проводить без растворителя. Температура, при которой проводят реакцию, находится в пределах 100–120°C. Продолжительность реакции составляет примерно 0,1–4 ч.

После этого соединение формулы (XI) подвергают взаимодействию с источником радикалов, например персульфатом аммония или другим персульфатом, в среде метанола, в результате чего образуется соединение формулы (VIII). Реакцию проводят при температуре примерно 20–80°C. Продолжительность реакции составляет примерно 0,5–4 ч.

Пример 1. Растворяют 2 г 2,3-диметил-4-нитропиридин-1-оксида в 10 мл 2,2,3,3-тетрафторпропанола и к полученному раствору небольшими порциями добавляют при комнатной температуре 1,6 г трет-бутоксид калия. Смесь нагревают затем в течение 22 ч при 80–90°C, разбавляют водой и подвергают экстракции хлороформом. Экстракт высушивают сульфатом магния и концентрируют. Концентрат подвергают хроматографии на колонке, заполненной 70 г силикагеля. Элюирование осуществляют смесью метанола и хлороформа в соотношении 1:10. Перекристаллизацию полученного продукта осуществляют из смеси этилацетата и гексана. В результате получают 2,6 г 2,3-диметил-4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)пиридин-1-оксида в виде бесцветных игл, т.пл. 138–139°C.

Аналогичным образом из соединений формулы (IV) получают соединения формулы (VI) (см. табл. 1).

Пример 2. Смесь 2,0 г 2,3-диметил-4-нитропиридин-1-оксида, 20 мл метилэтилкетона, 3,05 мл 2,2,3,3,3-пентафторпропанола, 3,29 г безводного карбоната калия и 2,07 г триамида гексаметилфосфорной кислоты

нагревают в течение 4,5 дня при 70–80°C при перемешивании и отфильтровывают нерастворившийся остаток.

5 Фильтрат концентрируют и добавляют к концентрату воду. Полученную смесь подвергают экстракции этилацетатом. Раствор экстракта высушивают с помощью сульфата магния и растворитель отгоняют. Остаток подвергают хроматографии на колонке, заполненной 50 г силикагеля. Элюирование осуществляют смесью хлороформа и метанола в соотношении 10:1. После перекристаллизации продукта из смеси этилацетата и циклогексана получают 2,4 г 2,3-диметил-4-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридин-1-оксида в виде бесцветных игл, т.пл. 148–149°C.

20 Аналогичным образом, используя в качестве исходного материала соединения формулы (IV), получают соединения формулы (VI) (см. табл. 2).

Пример 3. К раствору 2,6 г 2,3-диметил-4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)пиридин-1-оксида в 8 мл уксусного ангидрида добавляют 2 капли концентрированной серной кислоты, смесь перемешивают в течение 4 ч при 110°C и затем концентрируют. Остаток растворяют в 20 мл метанола и добавляют к полученному раствору 5 мл воды. Смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре, после чего подвергают ее экстракции этилацетатом. Экстракт высушивают с помощью сульфата магния и затем отгоняют из него растворитель. Остаток подвергают хроматографии на колонке, заполненной 50 г силикагеля. Элюирование осуществляют смесью хлороформа и метанола в соотношении 10:1. После перекристаллизации продукта из изопропилового эфира получают 1,6 г 2-оксиметил-3-метил-4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)пиридина в виде желтых кристаллов, т.пл. 67–68°C.

Аналогичным образом, используя в качестве исходного материала соединения формулы (VI), получают соединения формулы (VIII), (см. табл. 3).

Пример 4. К раствору 2,0 г 3,5-диметил-4-нитропиридин-1-оксида в 10 г 2,2,3,3,3-пентафторпропанола добавляют небольшими порциями в течение 15 мин 2 г трет-бутоксид калия. Смесь перемешивают в течение 18 ч при 60°C, после чего добавляют к ней хло-

роформ, и фильтруют через целит. Фильтрат подвергают хроматографии на колонке, заполненной 80 г силикагеля. Элюирование осуществляют смесью этилацетата и гексана в соотношении 1:1, а затем 20% метанола в этилацетате. После перекристаллизации продукта из смеси эфира и гексана получают 2,6 г 3,5-диметил-4-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридин-1-оксида в виде кристаллов с т.пл. 89-91°C.

Аналогичным образом, используя в качестве исходного материала соединения формулы (IX), получают соединения формулы (X), (см. табл. 4).

Пример 5. Смесью 2,5 г 3,5-диметил-4-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридин-1-оксида и 1 мл диметилсульфата нагревают в течение 30 мин при 120°C, после чего добавляют к ней 12,5 мл метанола. К полученной смеси добавляют по каплям в течение 30 мин раствор 4,3 г персульфата аммония в смеси 20 мл метанола и 10 мл воды и перемешивают ее в течение еще 30 мин, после чего концентрируют образующийся раствор. К остатку добавляют лед и нейтрализуют его карбонатом натрия, после чего подвергают экстракции хлороформом. Экстракт высушивают с помощью сульфата натрия и отгоняют растворитель. В результате получают 2,2 г 3,5-диметил-2-оксиметил-4-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридина в виде масляной жидкости.

Аналогичным образом, используя в качестве исходного материала соединения формулы (X), получают соединения формулы (VIII) (см. табл. 5).

Пример 6. К раствору 350 мг 2-оксиметил-3-метил-4-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридина в 10 мл хлороформа добавляют 0,2 мл тионилхлорида, кипятят смесь в течение 30 мин с обратным холодильником и концентрируют. Остаток растворяют в 5 мл метанола и добавляют полученный раствор к смеси 200 мг 2-меркаптобензимидазола, 1 мл 28%-ного раствора метоксида натрия и 6 мл метанола и кипятят полученную смесь в течение 30 мин с обратным холодильником. Из полученной реакционной смеси отгоняют метанол, добавляют к остатку воду и проводят экстракцию этилацетатом. Экстракт промывают разбавленным раствором гидроксида

натрия и высушивают с помощью сульфата магния. Растворитель отгоняют, а остаток подвергают хроматографии на колонке, заполненной 20 г силикагеля. Элюирование осуществляют с помощью смеси этилацетата и гексана в соотношении 2:1. После перекристаллизации продукта из смеси этилацетата и гексана получают полугидрат 370 мг 2-[3-метил-4-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридин-2-ил]-метилтиобензимидазола в виде бесцветных пластинок с т.пл. 145-146°C.

Аналогичным образом путем взаимодействия соединений формулы (II) и (III) получают соединения формулы (I) (см. табл. 6).

Пример 7. К раствору 2,2 г 2-[3-метил-4-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридин-2-ил]метилтиобензимидазола в 20 мл хлороформа добавляют по каплям в течение 30 мин при охлаждении льдом раствор 1,3 г м-хлорбензойной кислоты в 15 мл хлороформа. Раствор промывают затем насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, высушивают с помощью сульфата магния и концентрируют. Остаток подвергают хроматографии на колонке, заполненной 50 г силикагеля. Элюирование осуществляют этилацетатом. После перекристаллизации продукта из смеси ацетона и изопропилового эфира получают 1,78 г 2-[3-метил-4-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)пиридин-2-ил]-метилсульфинилбензимидазола в виде бледно-желтых призм, т.пл. 161-163°C (с разложением).

Аналогичным образом из соединений формулы (I) (n=0) получают соединения формулы (I) (n=1) (см. табл. 7).

Фармакологическое действие предлагаемых соединений. В качестве моделей язв желудочно-кишечного тракта использовались водно-иммерсионная, индуцируемая стрессом и при ограничении движений язва, индуцируемая индометацином, и индуцируемые этанолом раны слизистой оболочки желудка.

Методика эксперимента. Семинедельным самцам крыс Sprague-Dawley не давали есть в течение 24 ч. После этого животным вводили испытываемые соединения в желудок с помощью желудочного зонда. Через 30 мин им подкожно вводили индометацин в количестве 30 мг/кг. В течение 30-90 мин после введения индометацина

давали вдоволь таблетированной пищи (Япония, Clea, CE-2). Через 5 ч после введения индометацина животным в хвостовую вену вводили 1 мл 1%-ного голубого Эванса и затем умерщвляли их с помощью газообразной двуокиси углерода. У умерщвленных животных удаляли желудок с нижней частью пищевода и двенадцатиперстной кишки. Пищевод пережимали, в желудок через двенадцатиперстную кишку вводили 10 мл 1%-ного раствора формалина, после чего двенадцатиперстную кишку также пережимали и весь желудок погружали в 1%-ный раствор формалина. Спустя 15 мин желудки вскрывали по большей кривой. Площадь ран в слизистой оболочке желудка определяли с помощью анатомического микроскопа с квадратной сеткой в окуляре ($\times 10$). Определяли общее количество ран у каждого животного и рассчитывали среднее значение для каждой группы. Скорость ингибирования определяли по разности между средними значениями каждой из испытуемых и контрольной групп. Испытуемые соединения и индометацин суспендировали в 5%-ном растворе гумиарабика и вводили в количестве 2 мл/кг (см. табл. 8).

Как видно из приведенных данных, предлагаемые соединения обладают более высокой противоязвенной активностью (примерно в 1,5-20 раз или выше) по сравнению с известными соединениями. Кроме того, соединения формулы (I) оказывают высокое ингибирующее действие на выделение желудочной кислоты, защищая тем самым слизистую оболочку желудка и предотвращая язвообразование.

Что касается токсичности соединений формулы (I), то при оральном введении мышам соединения, использовавшегося в опытах по определению антиязвенной активности (соединение, в котором $R_1 - H$; $R_2 - CH_3$; $R_3 - H$; $R_4 - CH_2CF_2CF_3$; $n = 1$), даже в количестве 2000 мг/кг не наблюдалось смертельного исхода, т.е. соединения формулы (I) обладают низкой токсичностью.

Как указывалось, соединения формулы (I) оказывают контролирующее действие на выделение желудочной кислоты, обладают противоязвенной активностью и оказывают защитное дей-

ствие на слизистую оболочку. Кроме того, они обладают низкой токсичностью и являются сравнительно устойчивыми химическими соединениями. Поэтому соединения формулы (I) могут использоваться для профилактики и лечения язв органов пищеварения (например, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки) и гастритов у млекопитающих (например, мышей, крыс, кроликов, собак, кошек и человека).

При использовании соединений формулы (I) в качестве противоязвенных препаратов для лечения язв органов пищеварения у млекопитающих их можно вводить орально в виде капсул, таблеток, гранул и т.д., в которых они находятся в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, инертным наполнителем, разбавителем и т.д. Дневная доза их составляет примерно 0,01-30, предпочтительно примерно 0,1-3 мг/кг.

Таким образом, получаемые предлагаемым способом соединения оказывают улучшенное противоязвенное действие и могут быть использованы для профилактики и лечения язв органов пищеварения (например, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки) и гастритов.

Пример 8. К 2,2 г 2-гидроксиметил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридина в хлорэфире (30 мл) добавляют 1,1 мл тионилхлорида. После нагревания смеси при $60^\circ C$ в течение 10 мин образовавшиеся кристаллы фильтруют. Кристаллы и 0,95 г тиомочевина в этаноле (30 мл) нагревают и дефлегмируют в течение 2 ч, затем добавляют 6 н. раствор гидроксида натрия, полученную смесь нагревают и дефлегмируют в течение 1 ч в токе азота. К полученному продукту добавляют 7 мл 1 н. соляной кислоты и 5 мл воды.

Полученную смесь экстрагируют этилацетатом, промывают водой и затем сушат над сульфатом магния, после чего растворитель выпаривают, добавляют 6 н. соляную кислоту в метаноле (5 мл) и затем растворитель выпаривают. В полученный остаток добавляют диэтиловый эфир, кристаллизуют, фильтруют и сушат, получая 2,1 г 3-метил-2-меркаптометил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин гидрохлорид в форме бледно-желтых кристаллов.

ЯМР δ (DMSO- d_6): 2,27 (3H, c), 4,16 (2H, шир. c), 5,21 (2H, кв, J = 9 Hz),

7,62 (1H, д, J = 7Hz), 8,73 (1H, г, J = 7Hz).

Пример 9. Смесь 140 мл 3-метил-2-меркаптометил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин гидрохлорида и 76 мг 2-хлорбензимидазола в метаноле (5 мл) нагревают при 40-50°C в течение 90 ч при перемешивании.

К реакционному раствору добавляют 20 мл насыщенного гидрокарбоната натрия, экстрагируют этилацетатом, промывают водой и сушат над сульфатом магния.

После выпаривания растворителя полученный остаток пропускают через колонку с 30 г силикагеля, элюируя этилацетатом, и концентрируют.

Концентрат растворяют в небольшом количестве этилацетата и затем перекристаллизовывают из гексана, получая 87 мг 2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)метилтиобензимидазола в виде белого порошка, т.пл. 150-151°C.

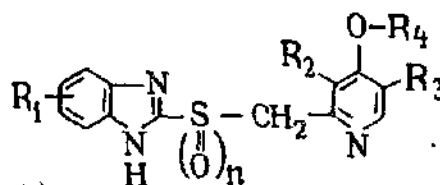
Методика эксперимента. Семинедельным самцам крыс Sprague-Dawley не давали есть в течение 24 ч. После этого вводили животным испытуемые соединения в желудок с помощью желудочного зонда.

Через 30 мин им орально вводили 1 мл 100%-ного этанола. Спустя 60 мин после введения C₂H₅OH животных умерщвляли с помощью газообразной двуокиси углерода. У умерщвленных животных удаляли желудок с нижней частью пищевода и двенадцатиперстной кишкой. Пищевод пережимали, в желудок через двенадцатиперстную кишку вводили 10 мл 1%-ного раствора формалина, после чего двенадцатиперстную кишку также пережимали и весь желудок погружали в 1%-ный раствор формалина. Спустя 15 мин желудки вскрывали по большей кривой. Площадь ран в слизистой оболочке желудка определяли с помощью анатомического микроскопа с квадратной сеткой в окуляре (×10). Определяли общее коли-

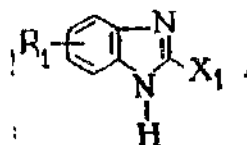
чество ран у каждого животного и рассчитывали среднее значение для каждой группы. Скорость ингибирования определяли по разности между средними значениями каждой из испытуемых и контрольной групп. Испытуемые соединения суспендировали в 5%-ном растворе гумиарабика и вводили в количестве 2 мл/кг.

Формула изобретения

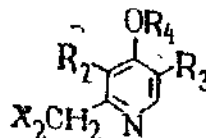
Способ получения производных пиридина общей формулы



где R₁ - водород, метокси или трифторметил;
R₂ и R₃ - каждый независимо друг от друга водород или метил;
R₄ - фторированный C₂-C₃-алкил;
n = 0 или 1,
отличающийся тем, что соединение формулы



где X₁ - SH, подвергают взаимодействию с соединением формулы



где R₁ - R₄ имеют указанные значения, X₁ и X₂ - один SH, а другой - галоид, и при необходимости образующееся соединение подвергают окислению надкислотой.

Таблица 1

Соединение формулы (VI)			
R ₁	R ₃	R ₄	Т.пл., °C
H	H	CH ₂ CF ₃	148-150
CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃	138-139

Т а б л и ц а 2

Соединение формулы (VI)

R ₂	R ₃	R ₄	Т.пл., °С	Выход, %
CH ₃	H	CH ₂ CF ₃	131,0-131,5	-
H	CH ₃	CH ₂ CF ₃	153-154	-
H	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	79-81	-
H	CH ₃	CH ₂ CF ₂ CF ₃	140-142	-
H	H	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	Маслянистая жидкость	-
H	CH ₃	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	143,5-144,5	-
CH ₃	H	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	138-139	-
CH ₃	H	CH ₂ (CF ₂) ₂ CF ₃	119-120	73,3
CH ₃	H	CH ₂ (CF ₂) ₄ H	Маслянистое*	80,7

* Спектр ЯМР (CDCl₃): 2,22 (3H,с), 2,50 (3H,с), 4,63 (2H,т, J = 12 Гц), 6,24 (1H,тт, J = 6,51 Гц), 6,87 (1H,д, J = 7,5 Гц), 8,15 (1H,д, J = 7,5 Гц)

Т а б л и ц а 3

Соединение формулы (VIII)

R ₂	R ₃	R ₄	Т.пл., °С
H	H	CH ₂ CF ₃	Маслянистая жидкость
CH ₃	H	CH ₂ CF ₃	93,5-94,0
H	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	Маслянистая жидкость
CH ₃	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	- " -
H	CH ₃	CH ₂ CF ₂ CF ₃	87-89
H	H	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	88-89
H	CH ₃	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	98-99
CH ₃	H	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	67-68
CH ₃	H	CH ₂ (CF ₂) ₂ CF ₃	Маслянистое*
CH ₃	H	CH ₂ (CF ₂) ₄ H	Маслянистое**

* ЯМР спектр (CDCl₃): 2,08 (3H,с), 4,50 (2H,тт, J = 12,1 Гц), 4,66 (2H,с), 6,67 (1H,д, J = 6 Гц), 8,33 (1H,д, J = 6 Гц).

** ЯМР спектр (CDCl₃): 2,10 (2H,с), 4,50 (1H,шир.), 4,54 (2H,т, J = 12 Гц), 4,68 (2H,с), 6,11 (1H,тт, J = 6,51 Гц), 6,71 (1H,д, J = 6 Гц), 8,32 (1H,д, J = 6 Гц).

Т а б л и ц а 4

Соединение формулы (X)			
R ₁	R ₃	R ₄	Т.пл., °С
CH ₃	H	CH ₂ CF ₃	82-94
CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃	138-139

55

Т а б л и ц а 5

Соединение формулы (VIII)			
R ₁	R ₃	R ₄	Т.пл., °С
H	CH ₃	CH ₂ CF ₃	116-119
CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃	62-63

Т а б л и ц а 6

Соединение формулы (I) ($n = 0$)				
R_1	R_2	R_3	R_4	Т.пл., °C
H	H	H	CH_2CF_3	138-139
H	CH_3	H	CH_2CF_3	149-150
H	H	CH_3	CH_2CF_3	168-170
H	CH_3	CH_3	CH_2CF_3	151,5-152,0
H	H	H	$CH_2CF_2CF_3$	125-126
H	H	CH_3	$CH_2CF_2CF_3$	151-152
H	H	H	$CH_2CF_2CF_2H$	Маслянистая жид- кость*
H	CH_3	H	$CH_2CF_2CF_2H$	134-135
H	H	CH_3	$CH_2CF_2CF_2H$	148-149
H	CH_3	CH_3	$CH_2CF_2CF_3H$	158-160
5- CF_3 **	CH_3	H	CH_2CF_3	92-93
5- OCH_3	CH_3	H	CH_2CF_3	159-160
5- OCH_3	H	H	CH_2CF_3	152-153
H	CH_3	H	$CH_2(CF_2)_2CF_3$	130-131
H	CH_3	H	$CH_2(CF_2)_4H$	90-92

* Спектр ЯМР ($CDCl_3$): δ 4,35 (с), 4,39 (т, т, $J = 1,5$ и 12 Гц), 5,98 (1H, т, т, $J = 52,5$ и 4 Гц), 6,81 (1H, д, д $J = 2$ и 6 Гц), 6,95 (1H, д, $J = 2$ Гц, 7,1-7,3 (2H, м), 7,4-7,7 (2H, м), 8,50 (1H, д, $J = 6$ Гц).

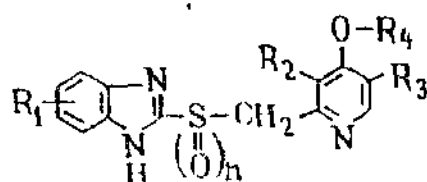
** $1/4 H_2O$ (кристаллизационная вода).

Т а б л и ц а 7

Соединение формулы (I) ($n = 1$)				
R_1	R_2	R_3	R_4	Т.пл., °C
H	H	H	CH_2CF_3	176-177
H	CH_3	H	CH_2CF_3	178-182 (d)
H	H	CH_3	CH_2CF_3	175-177 (d)
H	CH_3	CH_3	CH_2CF_3	177-178 (d)
H	H	H	$CH_2CF_2CF_3$	148-150 (d)
H	H	CH_3	$CF_2CF_2CF_3$	145-148 (d)
H	H	H	$CH_2CF_2CF_2H$	132-133
H	CH_3	H	$CH_2CF_2CF_2H$	147-148 (d)
H	H	CH_3	$CH_2CF_2CF_2H$	136-139 (d)
H	CH_3	CH_3	$CH_2CF_2CF_3$	157-159
5- CF_3	CH_3	H	CH_2CF_3	161-162 (d)
5- OCH_3	CH_3	H	CH_2CF_3	140,5-142 (d)
5- OCH_3	H	H	CH_2CF_3	162-163 (d)

П р и м е ч а н и е. d - с разложением.

Т а б л и ц а 8



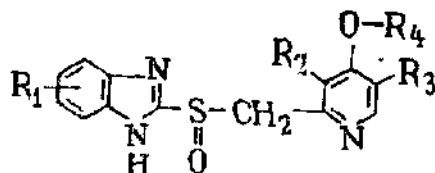
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Противоязвенная активность,*** мг/кг	
H	H	H	CH ₂ CF ₃	1	2,4
H	CH ₃	H	CH ₂ CF ₃	1	<1,0
H	H	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	1	1,3
H	CH ₃	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	1	<1,0
H	H	H	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	1	1,3
H	CH ₃	H	CH ₂ CF ₂ CF ₂ H	1	<1,0
H	CH ₃	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	0	3,7
5-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ *		21,0
5-CF ₃	CH ₃	H	CH ₃ **		5,5

* Соединение, описанное в примере 23 патента США № 4255431 (неакцептованная заявка Японии № 141783, 1979).

** Соединение, описанное в примере 3 патента США № 4472409 (неакцептованная заявка Японии № 135881, 1983).

*** Группы состояли из 6 крыс; для определения средней смертельной дозы (LD₅₀) каждое из испытуемых соединений вводили в количестве 1,3,10 и 30 мг/кг.

Т а б л и ц а 9



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Защищающая слизистую оболочку желудка активность,*** мг/кг, Р°
5-OCH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CF ₃	6,0
5-OCH ₃	H	H	CH ₂ CF ₃	14,0
5-CF ₃	CH ₃	H	CH ₂ CF ₃	16,5
5-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ *	22,0
5-CF ₃	CH ₃	H	CH ₃ **	24,0

* Соединение, описанное в примере 23 патента США № 4255431 (неакцептованная заявка Японии № 141783, 1979).

** Соединение, описанное в примере 3 патента США № 4472409 (неакцептованная заявка Японии № 135881, 1983).

*** Группы состояли из 6 крыс; для определения средней смертельной дозы (LD₅₀) каждое из испытуемых соединений вводили в количестве 3,10 и 30 мг/кг.

1507211

Редактор С. Пекарь Составитель В. Смоляков
Техред И. Ходанич Корректор И. Муска

Заказ 5453/59 Тираж 352 Подписное

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

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

