



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО(19) UA (11) 26899 (13) C1
(51)6 C 07 D 417/12, C 07 D 417/14ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІД

(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ ЗАМІЩЕНИХ 2-АЦИЛАМІНО-5-ТІАЗОЛІВ, СПОСОБИ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ПОХІДНЕ ЗАМІЩЕНОГО 2-АМІНОТІАЗОЛУ, ПОХІДНЕ 2-АМІНО-4-ФЕНІЛТІАЗОЛУ

1

(21) 93002939

(22) 15.06.93

(24) 29.12.99

(31) 9106814

(32) 05.06.91

(33) FR

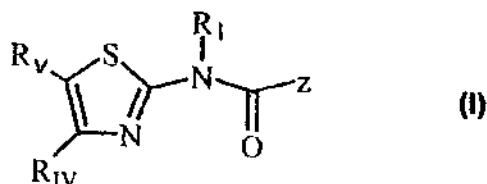
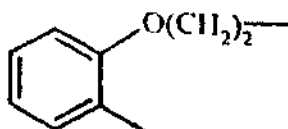
(46) 29.12.99. Бюл. № 8

(56) 1. Патент EP № 432040,
кл. C 07 D 417/12, 1991.2. Патент США № 4933454,
кл. C 07 D 417/12, 1990.

(72) Буажегрен Робер (FR), Броден Роже (FR), Гюллі Даніель (FR), Молімар Жан-Шарль (FR), Оглієро Домінік (FR)

(73) САНОФІ (FR)

(57) 1. Гетероциклические производные замещенных 2-ациламино-5-тиазолов формулы (I):

где R_I – атом водорода,R_{IV} – фенил, незамещенный или имеющий один или несколько заместителей, выбираемых среди атомов галогена, в частности, хлора или фтора, C₁-C₆-алкильных или C₁-C₃-алкоксигрупп, или R_{IV} и R_V, взятые вместе, представляют собой группу:

присоединенную через углерод фенила в положение 4 тиазольного кольца,

2

R_V – группа -(CH₂)_m-X, где m является целым числом от 0 до 5, а X – атом галогена, предпочтительно, атом брома, гидроксил, циклогексил, фенил, который может быть замещен C₁-C₃-алкоксигруппой; группа, выбираемая среди -COOH, -COOH₁, -COX₁, -S-X₁, -OCOX₁, -NHCOX₁, -NHCOOH₁, -OCONHX₁, -NH-C(W)-NHX₁, где W – атом кислорода или серы, -NHCO(CH₂)_sCOOH, где s – 2, 3, 4, где X₁ – C₁-C₅-алкил, фенил, который может быть замещен одной или несколькими C₁-C₃-алкильными или C₁-C₃-алкоксигруппами; адамантильная группа, либо X-группа, выбираемая среди -CONX₁X₂, -NX₁X₂, где X₁ – атом водорода или C₁-C₃-алкил, X₂ – атом водорода или C₁-C₃-алкил, или X₁ и X₂ вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пирролидин или пиперидин, незамещенный или замещенный оксигруппой или гидроксильной группой, или R_V – C₁-C₅-алкоксигруппа, гидроксильная группа, пиперазинильная группа, возможно N-замещенная группой COOAlk, где Alk – C₁-C₅-алкил, карбоксильная группа,

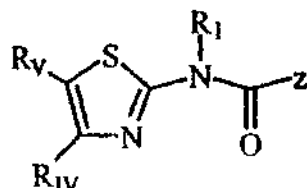
Z – индолил, незамещенный или замещенный по азоту карбоксиалкиленом -Z₄-COOR₁₀, где Z₄ – C₁-C₄-алкилен, а R₁₀ – атом водорода или C₁-C₆-алкил, ацилом COR₁₃, где R₁₃ – C₁-C₄-алкил, алкоксикарбониллом COOR₁₄, где R₁₄ – трет.-бутил, обладающие сродством к рецепторам холецестикинина и гастрина.

2. Соединение по п.1 формулы I, где Z – индолил, незамещенный или замещенный по азоту карбоксиалкиленом -Z₄-COOR₁₀, где Z₄ – C₁-C₄-алкилен, а R₁₀ – атом водорода или C₁-C₆-алкил, ацилом COR₁₃, где R₁₃ – C₁-C₄-алкил, алкоксикарбониллом COOR₁₄, где R₁₄ – трет.бутил.

(19) UA (11) 26899 (13) C1

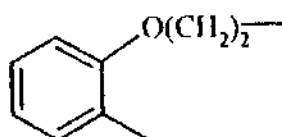
3. Соединение по п.1 формулы I, где R_1 - атом водорода, R_{IV} - фенил, Z - индолил, незамещенный или замещенный по азоту карбоксиалкиленом $-Z_4-COOR_{10}$, где Z_4 - C_1-C_4 -алкилен, а R_{10} - атом водорода или C_1-C_6 -алкил, ацилом COR_{13} , где R_{13} - C_1-C_4 -алкил, алкоксикарбониллом $COOR_{14}$, где R_{14} - трет.-бутил.

4. Способ получения гетероциклических производных 2-ациламино-5-тиазолов формулы (I):



где R_1 - атом водорода,

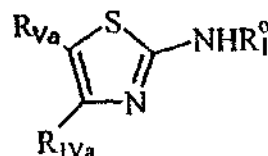
R_{IV} - фенил, незамещенный или имеющий один или несколько заместителей, выбираемых среди атомов галогена, в частности, хлора или фтора, C_1-C_6 -алкильных или C_1-C_3 -алкоксигрупп, или R_{IV} и R_V , взятые вместе, представляют собой группу:



присоединенную через углерод фенила в положение 4 тиазольного кольца,

R_V - группа $-(CH_2)_m-X$, где m является целым числом от 0 до 5, а X - атом галогена, предпочтительно, атом брома, гидроксил, циклогексил, фенил, который может быть замещен C_1-C_3 -алкоксигруппой; группа, выбираемая среди $-COOH$, $-COOX$, $OSOX$, $-S-X$, $-OSCOX$, $-NHCOX$, $-NHCOOX$, $-OSCONHX$, $-NH-C(W)-NHX$, где W - атом кислорода или серы, $-NHCO(CH_2)_sCOOH$, где s - 2, 3, 4, где X_1 - C_1-C_5 -алкил, фенил, который может быть замещен одной или несколькими C_1-C_3 -алкильными или C_1-C_3 -алкоксигруппами; адамантильная группа, либо X-группа, выбираемая среди $-CONX_1X_2$, $-NX_1X_2$, где X_1 - атом водорода или C_1-C_3 -алкил, X_2 - атом водорода или C_1-C_3 -алкил, или X_1 и X_2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пирролидин или пиперидин, незамещенный или замещенный оксигруппой или гидроксильной группой, или R_V - C_1-C_5 -алкоксигруппа, гидроксильная группа, пиперазинильная группа, N-замещенная группой $COOAlk$, где Alk - C_1-C_5 -алкил, карбоксильная группа,

Z - индолил, незамещенный или замещенный по азоту карбоксиалкиленом $-Z_4-COOR_{10}$, где Z_4 - C_1-C_4 -алкилен, а R_{10} - атом водорода или C_1-C_6 -алкил, ацилом COR_{13} , где R_{13} - C_1-C_4 -алкил, алкоксикарбониллом $COOR_{14}$, где R_{14} - трет.-бутил, отличающийся тем, что замещенный 2-амино-5-тиазол формулы:

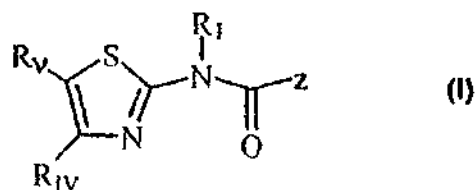


где R_1^0 является атомом водорода, R_{IVa} и R_{Va} имеют значения, указанные для R_{IV} и R_V , где гидроксильные или аминогруппы являются O- или N-замещенными, обрабатывают функциональным производным кислоты формулы:



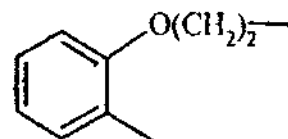
где Z^0 имеет указанные для Z значения, где группа NH является N-защищенной, затем если R_{IVa} и R_{Va} содержат N-защищенные или O-защищенные группы, осуществляют снятие защиты и подвергают, в случае необходимости, полученный таким образом продукт ацилированию или алкилированию с целью получения соединений формулы I, где R_1 , R_{IV} и R_V имеют указанные значения.

5. Способ получения гетероциклических производных 2-ациламино-5-тиазолов формулы (I):



где R_1 - атом водорода,

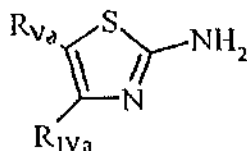
R_{IV} - фенил, незамещенный или имеющий один или несколько заместителей, выбираемых среди атомов галогена, в частности, хлора или фтора, C_1-C_6 -алкильных или C_1-C_3 -алкоксигрупп, или R_{IV} и R_V , взятые вместе, представляют собой группу:



присоединенную через углерод фенила в положение 4 тиазольного кольца,

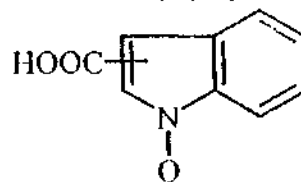
R_V - группа $-(CH_2)_m-X$, где m является целым числом от 0 до 5, а X - атом

галогена, предпочтительно, атом брома, гидроксид, циклогексил, фенил, который может быть замещен C_1-C_3 -алкоксигруппой, группа, выбираемая среди $-COOH$, $-COOX_1$, $OSOX_1$, $-S-X_1$, $-OSOOX_1$, $-NHCOX_1$, $-NHCOOX_1$, $-OCONHX_1$, $-NH-C(W)-NHX_1$, где W - атом кислорода или серы, $-NHCO(CH_2)_sCOOH$, где $s = 2, 3, 4$, где X_1 - C_1-C_5 -алкил, фенил, который может быть замещен одной или несколькими C_1-C_3 -алкильными или C_1-C_3 -алкоксигруппами; адамантильная группа, либо X -группа, выбираемая среди $-CONX_1X_2$, $-NX_1X_2$, где X_1 - атом водорода или C_1-C_3 -алкил, X_2 - атом водорода или C_1-C_3 -алкил, или X_1 и X_2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пирролидин или пеперидин, незамещенный или замещенный оксогруппой или гидроксильной группой, или R_V - C_1-C_5 -алкоксигруппа, гидроксильная группа, пиперазинильная группа, возможно N - замещенная группой $COOAlk$, где Alk - C_1-C_5 -алкил, карбоксильная группа, Z - индолил, незамещенный или замещенный по азоту карбоксиалкиленом $-Z_4-COOR_{10}$, где Z_4 - C_1-C_4 -алкилен, а R_{10} - атом водорода или C_1-C_6 -алкил, ацилом $CO R_{13}$, где R_{13} - C_1-C_4 -алкил, алкоксикарбонил $COOR_{14}$, где R_{14} - трет.бутил, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что аминотиазол формулы:



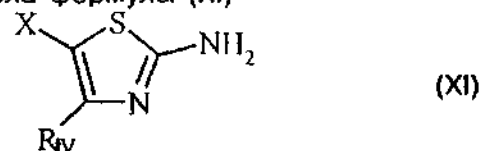
где R_{Va} и R_{Vb} имеют значения, указанные для R_V и $R_{V'}$, где гидроксид или аминогруппы

являются O - или N -замещенными, подвергают ацилированию активированной формой кислоты формулы:



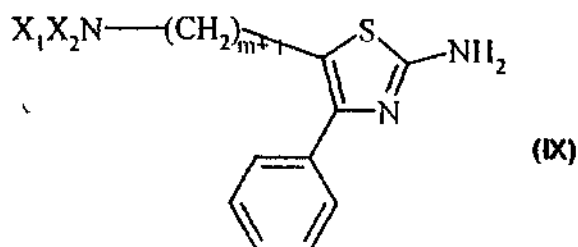
где Q - защитная группа, и осуществляют снятие защиты с азота.

6. Производное замещенного 2-аминотиазола формулы (XI):



где R_{IV} -фенил, незамещенный или замещенный галогеном, C_1-C_4 -алкилом или C_1-C_3 -алкоксилем, X - C_1-C_5 -алкоксигруппа, пиперидин, незамещенный или замещенный в 4 положении гидроксигруппой, в качестве промежуточных соединений.

7. Производное 2-амино-4-фенилтиазола формулы (IX):



где $m = 1$ или 2 , а X_1X_2N представляет собой фталимидо- или NH_2 -группу, в качестве промежуточных соединений.

Изобретение относится к гетероциклическим производным замещенных 2-ациламино-5-тиазолов, обладающих сродством к рецепторам холецистокинина и гастрина, к способам их получения, к производным замещенного 2-аминотиазола и к производным 2-амино-4-фенилтиазола, в качестве промежуточных соединений.

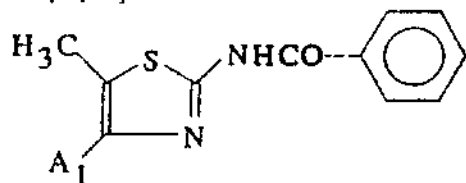
Холецистокинин (ХЦК) является полипептидным гормоном, находящимся *in vivo* в нескольких формах, содержащих от 8 до 39 аминокислот. Он обладает многочисленными физиологическими воз-

действиями на желчные пути, на желудочно-кишечный тракт, см. в частности статью J E Morley, в журнале Life Sciences, 1982, 30, p.479-493, которая дает подробное описание его свойств. Две различных популяции рецепторов ХЦК были выявлены при помощи специфических антагонистов; популяции типа А присутствуют, в частности, в поджелудочной железе, в желчном пузыре и в некоторых зонах центральной нервной системы, тогда как популяции типа В находятся в основном в центральной нервной системе.

Гастрин является полипептидным гормоном, который воздействует, в частности, на кислотную секрецию желудка; его 5 С-концевые аминокислоты являются идентичными аминокислотам ХЦК.

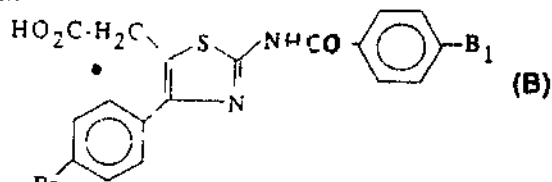
Известны соединения, являющиеся антагонистами по отношению к гастрину и/или ХЦК, в частности, проглумид, параклор-бензоил-L-триптофан, а также производные бензодиазепинов, являющиеся специфичными антагонистами либо рецепторов ХЦК А, такие как 3S(-)-N-2-[1-метил-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-3-ил]-2-индолкарбоксамид (J. Med. Chem., 1988, 31, 2235-46), либо рецепторов ХЦК В, такие как 3R(+)-N-[1-метил-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-3-ил]-N'-[3-метилфенил]-карбамид (Eur. J. Pharmacology, 1989, 162, 273-280).

С другой стороны, производные тиазола формулы:



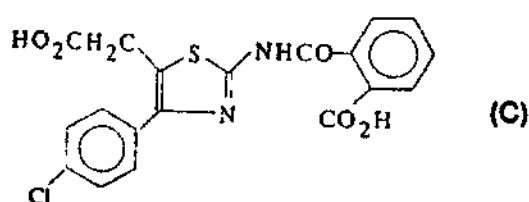
в которой A₁ представляет собой 2,4-диметоксифенил; 2,3,4-триметоксифенил или гетероциклическую группу, такую как 3,4-дигидро-7-метокси-2,2,8-триметилбензопиран-1-2Н-6-ил или 3,4-дигидро-7-метокси-2,2-диметилбензопиран-1-ил-2Н-6-ил, описаны в документе Indian J. Chem., Sect. B, 1988, 27(B) 7, 629-32 как обладающие бактерицидными или фунгицидными свойствами.

Другие производные тиазола формулы:



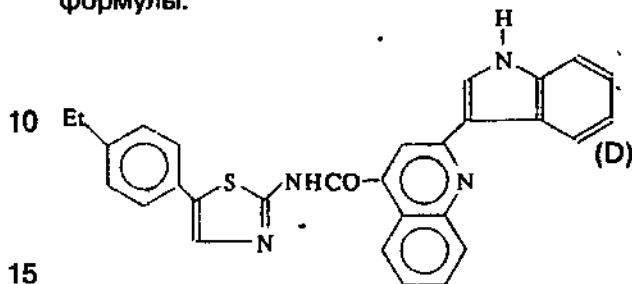
в которой B₁ представляет собой водород или атом брома, описаны в Chem. Pharm. Bull., 1977, 25(9), 2292-9 как обладающие противовоспалительными свойствами.

Другие производные тиазола формулы:



обладают иммуностимулирующими и противовоспалительными свойствами, они описаны в статье Arch. Immunol. Ther. Exp., 1978, 26 (1-6), 921-9.

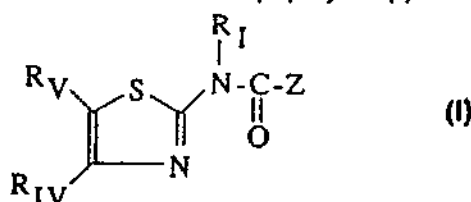
5 Производные 4-хиолинкарбоксамидов формулы:



описаны в Chem. Abst., 112 (13), 115 589x как обладающие бактерицидными и дезинфицирующими свойствами.

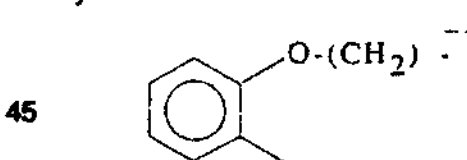
20 Другие производные тиазола, обладающие свойствами анти-ХЦК, описаны в патенте ЕП-А-0432040.

Соединениями согласно изобретению являются гетероциклические производные 2-ациламино-5-тиазолов формулы (I):



в которой R₁ представляет собой атом водорода;

35 R_N - фенил, незамещенный или имеющий один или несколько заместителей, выбираемых среди атомов галогена, в частности, хлора или фтора, C₁-C₆-алкильных или C₁-C₃-алкокси групп, или R_{IV} и R_V, взятые вместе, представляют собой группу:



50 присоединенную через углерод фенила в положение 4 тиазольного кольца,

55 R_V - группа -(CH₂)_m-X, где m составляет от 0 до 5, а X - атом галогена; предпочтительно, атом брома, гидроксил, циклогексил, фенил, который может быть замещен C₁-C₃-алкоксигруппой; группа, выбираемая среди -COOH, -COOX₁, -COX₁, -S-X₁, -OCOOX₁, -NHCOX₁, -NH-COX₁, -O-C-NHX₁, -NH-C-NHX₁,



где W – атом кислорода или серы;
 $-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_2)_s-\text{COOH}$, где s – 2, 3, 4; где



X_1 – C_1 – C_5 -алкил, фенил, который может быть замещен одной или несколькими C_1 – C_3 -алкильными или C_1 – C_3 -алкоксигруппами; адамантильная группа; либо X-группа, выбираемая среди $-\text{CONX}_1\text{X}_2$, $-\text{NX}_1\text{X}_2$, где X_1 – атом водорода или C_1 – C_3 -алкил, X_2 – атом водорода или C_1 – C_3 -алкил; или X_1 и X_2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пирролидин или пиперидин, незамещенный или замещенный оксогруппой или гидроксильной группой; или R_V – C_1 – C_5 -алкоксигруппа, гидроксильная группа, пиперазинильная группа, возможно N-замещенная группой $-\text{COOAlk}$, где Alk – C_1 – C_5 -алкил; группа карбоновой кислоты;

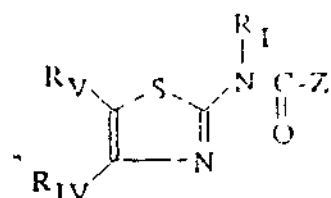
Z – индолил, незамещенный или замещенный по азоту карбоксиалкиленом, $-\text{Z}_4-\text{COOR}_{10}$, где Z_4 – C_1 – C_4 -алкилен, а R_{10} – атом водорода или C_1 – C_6 -алкил; ацилом COR_{13} , где R_{13} – C_1 – C_4 -алкил; алкоксикарбонилем $-\text{COOR}_{14}$, где R_{14} – трет.бутил.

Соединения могут находиться в виде солей присоединения с минеральными или органическими кислотами и основаниями, причем соли могут быть нетоксичными фармацевтически приемлемыми солями, а также другими солями, применяемыми для выделения или для очистки соединений формулы (I).

Предпочтительными соединениями формулы (I), являются соединения, где Z – индолил, незамещенный или замещенный по азоту карбоксиалкиленом – Z_4 – COOR_{10} , где Z_4 – C_1 – C_4 -алкилен, а R_{10} – атом водорода или C_1 – C_4 -алкил; ацилом COR_{13} , где R_{13} – C_1 – C_4 -алкил; алкоксикарбонилем – COOR_{14} , где R_{14} – трет.бутил.

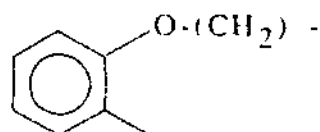
Еще более предпочтительными соединениями являются соединения формулы I, где R_1 – атом водорода, R_V – фенил, Z – индолильная группа, незамещенная или замещенная по азоту карбоксиалкиленом – Z_4 – COOR_{10} , где Z_4 – C_1 – C_4 -алкилен, а R_{10} – атом водорода или C_1 – C_4 -алкил; ацилом COR_{13} , где R_{13} – C_1 – C_4 -алкил; алкоксикарбонилем – COOR_{14} , где R_{14} – трет.бутил.

Объектом изобретения является также способ получения гетероциклических производных замещенных 2-амина-5-тиазолов формулы I



(I)

где R_1 – атом водорода, R_V – фенил, незамещенный или имеющий один или несколько заместителей, выбираемых среди атомов галогена, в частности, хлора или фтора, C_1 – C_6 -алкильных или C_1 – C_3 -алкоксигрупп, или R_V и R_V , взятые вместе, представляют собой группу

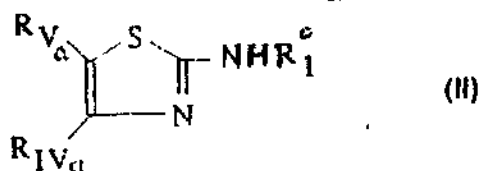


присоединенную через углерод фенила в положение 4 тиазольного кольца, R_V – группа $-(\text{CH}_2)_m-\text{X}$, где m составляет от 0 до 5, а X – атом галогена, предпочтительно, атом брома, гидроксил, циклогексил, фенил, который может быть замещен C_1 – C_3 -алкоксигруппой; группа, выбираемая среди $-\text{COOH}$; $-\text{COOX}_1$; $-\text{COX}_1$; $-\text{S}-\text{X}_1$; $-\text{OCOOX}_1$; $-\text{NHCOX}_1$; $-\text{NH}-\text{C}-\text{OX}_1$; $-\text{OC}-\text{NHX}_1$;

или серы; $-\text{NH}-\text{C}-\text{NHX}_1$, где W – атом кислорода

или серы; $-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_2)_s-\text{COOH}$, где s – 2, 3, 4; где X_1 – C_1 – C_5 -алкил, фенил, который может быть замещен одной или несколькими C_1 – C_3 -алкильными или C_1 – C_3 -алкоксигруппами; адамантильная группа; либо X-группа, выбираемая среди $-\text{CONX}_1\text{X}_2$, $-\text{NX}_1\text{X}_2$, где X_1 – атом водорода или C_1 – C_3 -алкил, X_2 – атом водорода или C_1 – C_3 -алкил; или X_1 и X_2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пирролидин или пиперидин, незамещенный или замещенный оксогруппой или гидроксильной группой; или R_V – C_1 – C_5 -алкоксигруппа, гидроксильная группа; пиперазинильная группа, N-замещенная группой $-\text{COOAlk}$, где Alk означает C_1 – C_5 -алкил; группа карбоновой кислоты; Z – индолил, незамещенный или замещенный по азоту карбоксиалкиленом, $-\text{Z}_4$ – COOR_{10} , где Z_4 – C_1 – C_4 -алкилен, а R_{10} – атом водорода или C_1 – C_6 -алкил; ацилом COR_{13} , где R_{13} – C_1 – C_4 -алкил; алкоксикарбони-

лом $-\text{COOR}_{14}$, где R_{14} - трет.бутил, заключающемся в том, что замещенный 2-амино-5-тиазол формулы:



где R_1^o является атомом водорода, R_{IVa} и R_{Va} имеют значения, указанные для R_{IV} и R_V , где гидроксид- или амино-группы являются О- или N-замещенными, обрабатывают функциональным производным 15 кислоты формулы



где Z^o имеет указанные для Z значения, 20 где группа NH является N-замещенной,

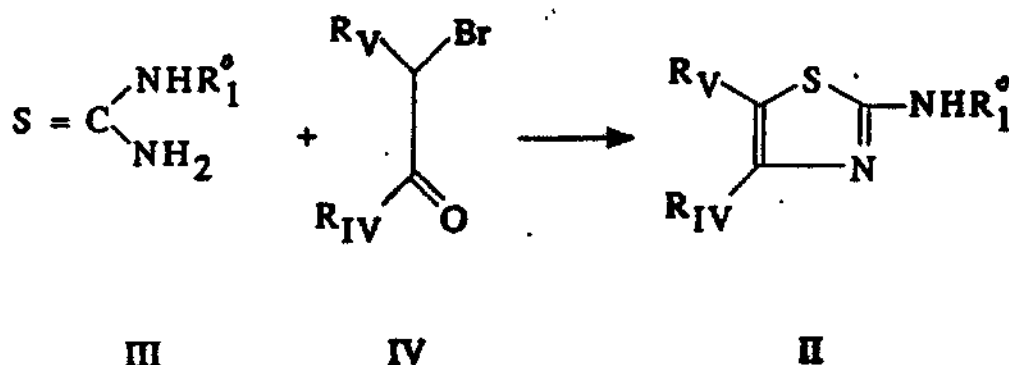
затем когда R_{IVa} , R_V содержат N-защитные или О-защитные группы, осуществляют снятие защиты и подвергают, в случае необходимости, полученный таким образом продукт ацилированию или алкилированию с целью получения соединений формулы I, где R_1 , R_{IV} и R_V имеют указанные значения.

Многочисленные аминотиазолы формулы (II) являются известными.

Новые аминотиазолы могут быть получены по одному из способов, описанных, в частности, в статье Bull.Soc.Chim., (0), 1963, 2498-2503.

Так, согласно общей, схеме осуществляют взаимодействие тиомочевин с альфа-галогенкетон, предпочтительно, с альфа-бромкетон, в соответствии со следующей реакционной схемой:

СХЕМА 1



где R_1 , R_{IV} и R_V имеют то же самое значение, что и в формуле (II).

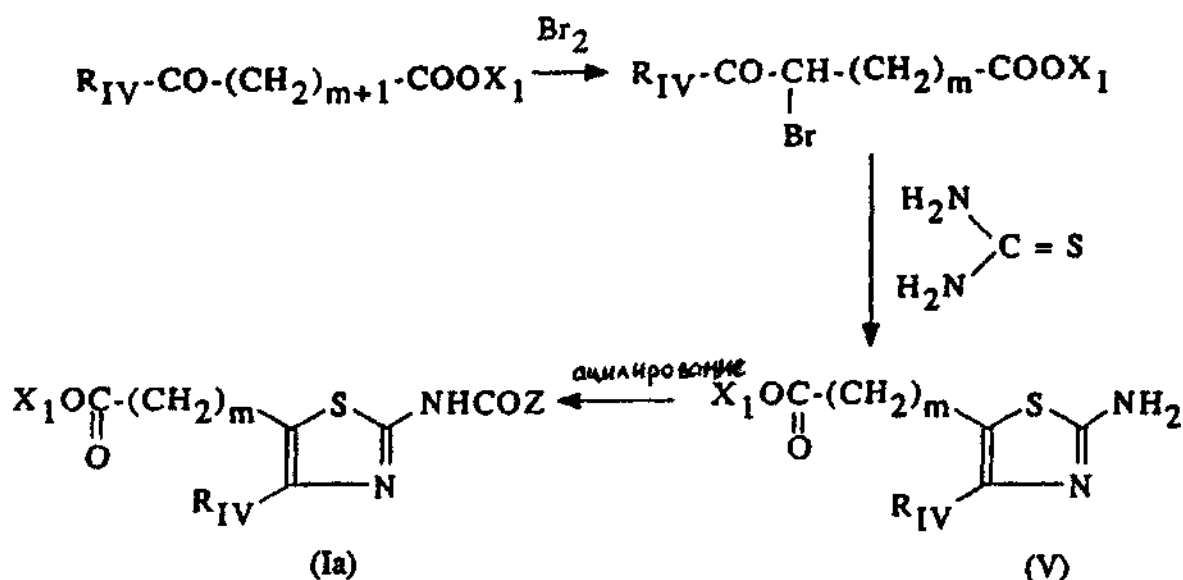
Альфа-галогенкетон и тиомочевина могут быть получены способами, принципы которых описаны в литературе; так, альфа-бромкетон (IV) могут быть получены при действии на $R_V\text{CH}_2\text{COR}_{IV}$ бромом в уксусной среде или бромидом двухвалентной меди в органическом растворителе, таком как этилацетат, хлорсодержащий растворитель или их смеси. Исходные ароматические кетон получают обычно по реакции Фриделя-Крафца, а алифатические метилкетон могут быть получены при действии диазометана на соответствующие хлорангидриды карбоновых кислот

с последующим гидролизом полученного диазокетона.

Альфа-хлорсодержащие ароматические кетон могут быть получены по реакции Фриделя-Крафца с подходящим хлорангидридом альфа-хлорсодержащей кислоты.

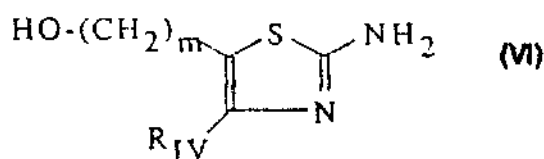
Когда R_V представляет собой сложноэфирную группу $(\text{CH}_2)_m-\text{COOX}_1$, то производные тиазола, соответствующие приведенной ниже формуле (V), в которой R_{IV} , X_1 и m имеют значения, указанные для соединения формулы (I), являются известными или получают по известным способам в результате взаимодействия альфа-бромацетокислоты или альфа-бромкетозэфира с тиомочевинной в соответствии со следующей схемой:

СХЕМА 2

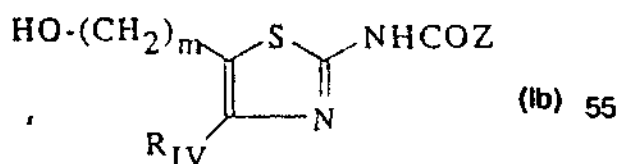


В зависимости от вида заместителя R_{IV} используются следующие методы получения:

а) если R_{IV} представляет собой группу $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$, то соответствующее производное 2-аминотиазола приведенной ниже формулы (VI), в которой m имеет значения, указанные для формулы (I), может быть получено из сложных эфиров формулы (V) путем их восстановления при помощи гидрида щелочного металла, такого как, например, алюмогидрид лития, в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран, с получением аминоспирта формулы:



которое ацилируют при помощи ZCOOH с получением соединения формулы (Ib)

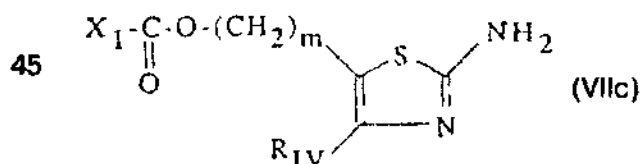


для которого n , R_{IV} и Z определены для соединения (I);

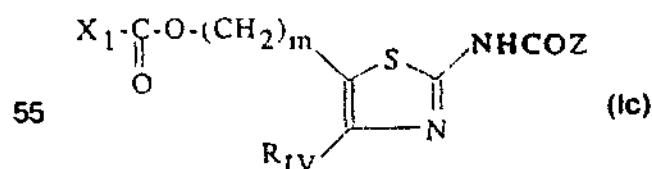
б) если R_{IV} представляет собой группу сложного эфира $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{CO}-\text{X}_1$ или сложного тиоэфира $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-\text{COX}_1$, в которых m и X_1 являются такими, как определено для формулы (I), то производные 2-аминотиазола формул (VII), (VIIc) или (VIId), в которых R_{IV} , m , W и X_1 являются такими, как определено для формулы (I), могут быть получены:

– либо в соответствии со следующей схемой 3 (см. дальше);

– либо исходя из N -защищенных спиртов формулы (VI), описанных выше, на которые воздействуют хлорангидридом кислоты, таким как, например, ацетилхлорид, в растворителе, таком как, например, пиридин, с целью получения сложных эфиров формулы:

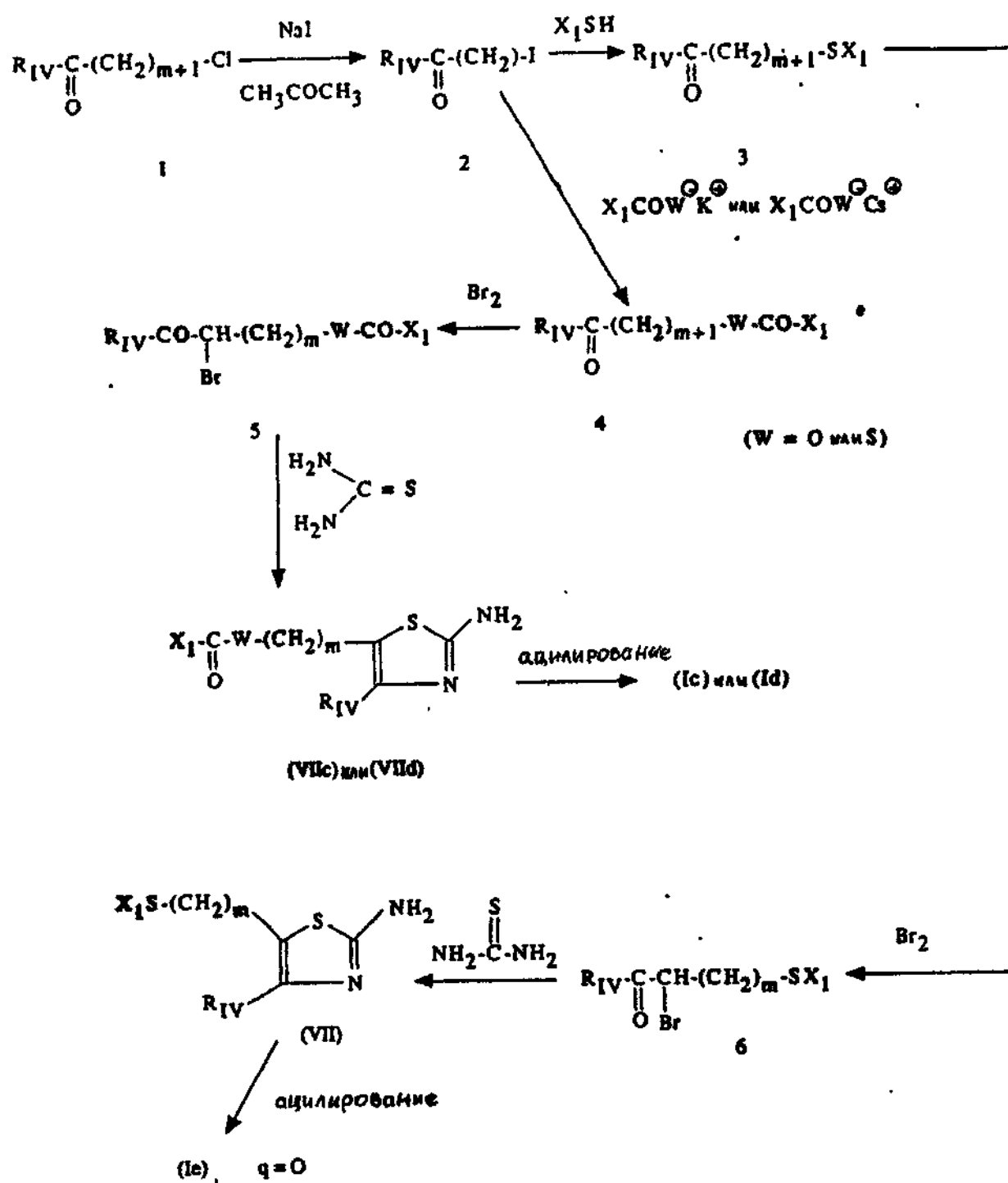


где $W=0$ или



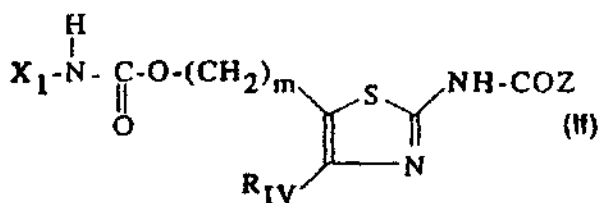
в которых X_1 , m , R_{IV} или Z определены выше для соединения (I);

СХЕМА 3



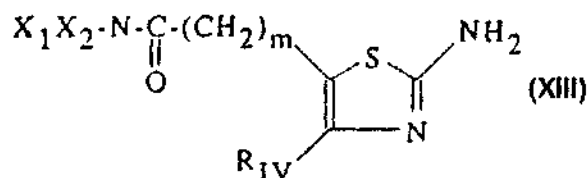
в) если R_{IV} представляет собой карбамат $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{CO}-\text{NHX}_1$, в котором m и X_1 являются такими, как определено для соединения (I), то производные тиазола согласно изобретению получают из соответствующих гидроксированных соединений

55 (Ib) при действии изоцианата формулы $\text{X}_1-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ в апротонном растворителе, таком, как, например, тетрагидрофуран или дихлорметан, при температуре, заключенной между 20°C и 100°C , что приводит к соединению (If) формулы:

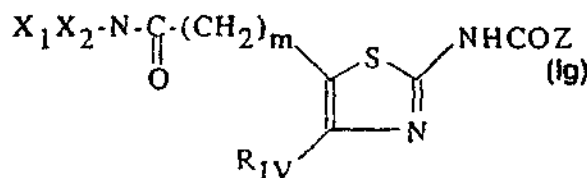


в которой X_1 , m , R_{IV} и Z определены для формулы (I);

г) если R_V представляет собой амид $-(CH_2)_m-CONH-X_2$, в котором m , X_1 и X_2 являются такими, как определено для соединения (I), то тиазолы согласно изобретению получают в результате реакции между амином $NH-X_2$ и соответствующим сложным эфиром формулы (V) или (Ia) в отсутствии или в присутствии растворителя, такого как алканол, при температуре, заключенной между 20 и 120°C; реакция может также осуществляться в герметически закрытом сосуде в зависимости от того, является ли амин летучим, что приводит к соединению (VIII) или (Ig) формулы:

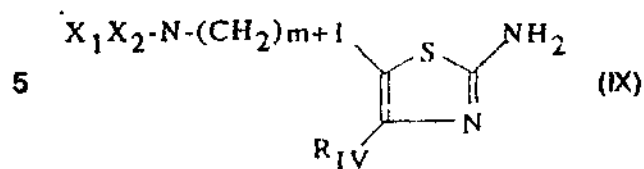


или

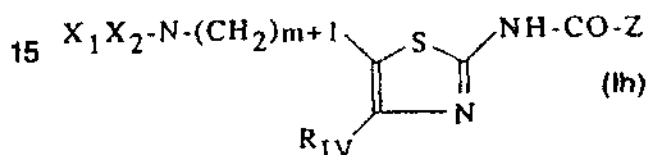


в которой X_1 , X_2 , m , R_{IV} и в случае необходимости Z являются такими, как определены для формулы (I);

д) если R_V представляет собой аминогруппу $-(CH_2)_m-NH-X_2$, то производные тиазола получают, например, в результате восстановления описанных выше амидов формулы (VIII), восстанавливая при помощи гидроксида щелочного металла, такого как, например, алюминий, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре, заключенной между 20°C и температурой кипения растворителя, что приводит к соединению формулы:



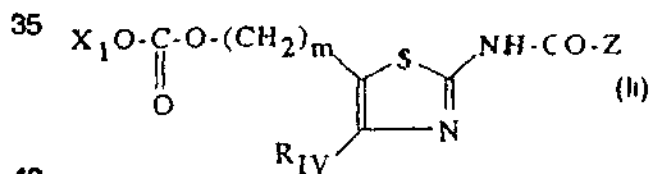
10 которое ацилируют при помощи $ZCOOH$ с получением соединения (Ih) формулы:



20 в которой X_1 , X_2 , m , R_{IV} и Z являются такими, как определено для формулы (I);

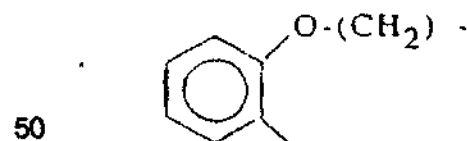
е) если R_V представляет собой карбонат $-(CH_2)_m-O-COOH$, в котором m и X_1 являются такими, как определено для соединения (I), то тиазолы получают из спиртов (Ib), вводя их в реакцию с хлорформатом $-Cl-C-OH$, в присутствии основа-

30 ния, такого как триэтиламин или пиридин, что приводит к соединению (II) формулы:



40 в которой X_1 , m , R_{IV} и Z являются такими, как определено для формулы (I);

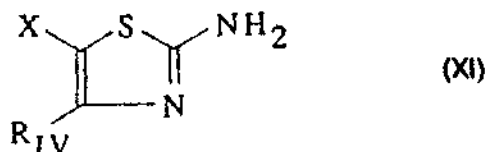
ж) если R_{IV} и R_V , взятые вместе, представляют собой группу:



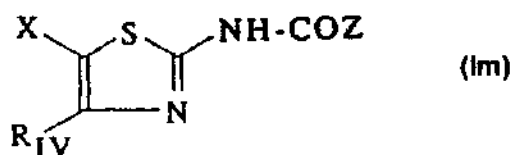
50 которая соединяется через углерод фенила в положение 4 тиазольного кольца; то тиазолы получают в соответствии со статьей G.Fontaine et al., C.R.Acad.Sci., 1965, 258, 4583;

55 з) если R_V представляет собой группу $-(CH_2)_m-X$, в которой $m=0$, а X представляет собой алкоксигруппу C_1-C_5 , то соответствующий 2-аминотиазол получается,

исходя из 2-бром-2-алкокси-1-фенилэтано-на, замещенного, в случае необходимости, на фениле с получением продукта формулы:



в которой R_{IV} является таким, как определено выше, а X представляет собой алкоксигруппу $\text{C}_1\text{--C}_5$, и который затем ацилируется, как указано выше с получением соединения формулы:

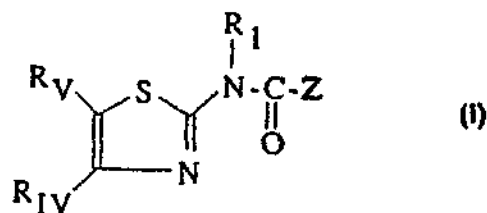


в которой R_{IV} и Z являются такими, как определено для формулы (I), а X является таким, как определено выше для формулы (XI'), или к одной из их солей.

Соединения формулы (XI) являются новыми промежуточными продуктами, составляющими часть изобретения.

Некоторые из кислот $\text{Z}^\circ \text{COOH}$ являются известными и даже являются коммерческими; другие получают используя способы, известные для аналогичных молекул.

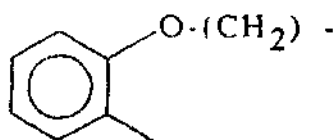
Изобретение относится к способу получения гетероциклических производных замещенных 2-амина-5-тиазолов формулы I.



где Z - индолил,

R_I - атом водорода,

R_V - фенил, незамещенный или имеющий один или несколько заместителей, выбираемых среди атомов галогена, в частности, хлора или фтора; $\text{C}_1\text{--C}_6$ -алкильных или $\text{C}_1\text{--C}_3$ -алкоксильных групп, или R_V и R_{IV} , взятые вместе, представляют собой группу



5

присоединенную через углерод фенила в положение 4 тиазольного кольца,

R_V - группа $-(\text{CH}_2)_m\text{X}$, где m составляет от 0 до 5, а X - атом галогена, предпочтительно, атом брома, гидроксил, циклогексил, фенил, который может быть замещен $\text{C}_1\text{--C}_3$ -алкоксигруппой; группа, выбираемая среди $-\text{COOH}$; $-\text{COOX}_1$; $-\text{OCOX}_1$; $-\text{S-X}_1$; $-\text{OCOOX}_1$; $-\text{NHCOX}_1$; $-\text{NH-C-OX}_1$;

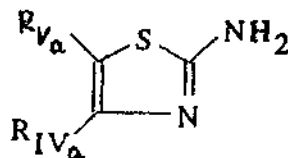
$-\text{OC-NHX}_1$; $-\text{NH-C-NHX}_1$, где W - атом кис-

лорода или серы; $-\text{NH-C}(\text{CH}_2)_s\text{-COOH}$,

где s - 2, 3, 4; X_1 - $\text{C}_1\text{--C}_5$ -алкил, фенил, который может быть замещен одной или несколькими $\text{C}_1\text{--C}_3$ -алкильными или $\text{C}_1\text{--C}_3$ -алкоксигруппами; адамантильная группа; или X-группа, выбираемая среди $-\text{CONX}_1\text{X}_2$; $-\text{NX}_1\text{X}_2$, где X_1 - атом водорода или $\text{C}_1\text{--C}_3$ -алкил; X_2 - атом водорода или $\text{C}_1\text{--C}_3$ -алкил; или X_1 и X_2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пирролидин или пиперидин, незамещенный или замещенный оксогруппой или гидроксильной группой; или R_V - $\text{C}_1\text{--C}_5$ -алкоксигруппа, гидроксильная группа; пиперазинильная группа, N-замещенная группой $-\text{COOAlk}$, где Alk означает $\text{C}_1\text{--C}_3$ -алкил; группа карбоновой кислоты; заключающемуся в том, что иминотиазол формулы

где s - 2, 3, 4; X_1 - $\text{C}_1\text{--C}_5$ -алкил, фенил, который может быть замещен одной или несколькими $\text{C}_1\text{--C}_3$ -алкильными или $\text{C}_1\text{--C}_3$ -алкоксигруппами; адамантильная группа; или X-группа, выбираемая среди $-\text{CONX}_1\text{X}_2$; $-\text{NX}_1\text{X}_2$, где X_1 - атом водорода или $\text{C}_1\text{--C}_3$ -алкил; X_2 - атом водорода или $\text{C}_1\text{--C}_3$ -алкил; или X_1 и X_2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пирролидин или пиперидин, незамещенный или замещенный оксогруппой или гидроксильной группой; или R_V - $\text{C}_1\text{--C}_5$ -алкоксигруппа, гидроксильная группа; пиперазинильная группа, N-замещенная группой $-\text{COOAlk}$, где Alk означает $\text{C}_1\text{--C}_3$ -алкил; группа карбоновой кислоты; заключающемуся в том, что иминотиазол формулы

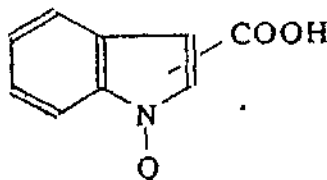
где s - 2, 3, 4; X_1 - $\text{C}_1\text{--C}_5$ -алкил, фенил, который может быть замещен одной или несколькими $\text{C}_1\text{--C}_3$ -алкильными или $\text{C}_1\text{--C}_3$ -алкоксигруппами; адамантильная группа; или X-группа, выбираемая среди $-\text{CONX}_1\text{X}_2$; $-\text{NX}_1\text{X}_2$, где X_1 - атом водорода или $\text{C}_1\text{--C}_3$ -алкил; X_2 - атом водорода или $\text{C}_1\text{--C}_3$ -алкил; или X_1 и X_2 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пирролидин или пиперидин, незамещенный или замещенный оксогруппой или гидроксильной группой; или R_V - $\text{C}_1\text{--C}_5$ -алкоксигруппа, гидроксильная группа; пиперазинильная группа, N-замещенная группой $-\text{COOAlk}$, где Alk означает $\text{C}_1\text{--C}_3$ -алкил; группа карбоновой кислоты; заключающемуся в том, что иминотиазол формулы



45

где $R_{V\alpha}$ и $R_{IV\alpha}$ имеют значения, указанные для R_V и R_{IV} , где гидроксильные или аминогруппы являются O- или N-защищенными, подвергают ацилированию активированной формой кислоты формулы:

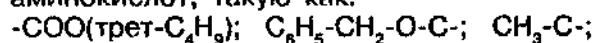
50



55

где Q - защищающая группа, и осуществляют снятие защиты с азота.

Защитная группа Q представляет собой группу, обычно используемую для защиты групп NH_2 в реакциях конденсации аминокислот, такую как:



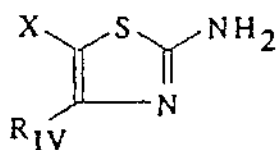
причем защищающая группа Q может отщепляться при помощи классических методов снятия защиты.

БОФ может отщепляться при пиролизе в отсутствие растворителя при температуре, заключенной между 180 и 200°C.

Реакция конденсации аминотиазола (II) с кислотой в форме активированного сложного эфира может проводиться в растворителе, природа которого выбирается в зависимости от растворимости соединений и от типа активации кислотной функции, предпочтительно в присутствии основания, например, третичного амина, такого как триэтиламин; реакция обычно осуществляется при температуре, заключенной между 0°C и 30°C.

Когда соединения формулы (I) содержат в Z группу карбоновой кислоты, то они могут быть получены в результате гидролиза, сложного эфира предпочтительно в основной среде, например, при действии минерального основания, такого как гидроксид щелочного металла, в водноспиртовой среде или в результате кислотного гидролиза в случае трет-бутилового сложного эфира.

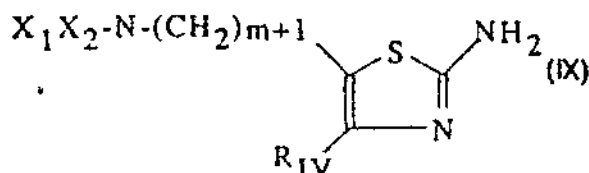
Изобретение относится к новым производным замещенного 2-аминотиазола формулы XI



(XI)

где R_{IV} – фенил, незамещенный или замещенный галогеном, C_1 - C_6 -алкилом или C_1 - C_3 -алкоксилем, X – C_1 - C_5 -алкоксигруппа, пиперидин, незамещенный или замещенный 4-гидроксигруппой.

Изобретение относится к новым производным 2-амино-4-фенилтиазола формулы IX:



где m – 1 или 2, а $\text{X}_1\text{X}_2\text{N}$ представляет собой фталимидо- или NH_2 -группу

Соли присоединения соединений с формулой (I) с кислотами или основаниями получают обычным способом путем введения кислоты или основания в раствор соединения с формулой (I). Соль выделяется в зависимости от ее растворимостных характеристик после выпаривания растворителя или после прибавления нерастворителя.

Соединения с формулой (I) и их соли ингибируют связывание холецистокинина со своими рецепторами. Они являются более или менее селективными по отношению к рецепторам типа A или B и более или менее мощными антагонистами по отношению к гастрину.

Их сродство к рецептору ХЦК A было определено *in vitro* при использовании метода, описанного ниже, принцип которого является таким же, как упомянутый в статье Life Sciences, 1985, 37, (26), 2483–2490; он заключается в определении вытеснения йодированного ХЦК 8 S со своих центров связывания на гомогенизате поджелудочной железы крыс. аликвотные количества суспензии из оболочки поджелудочной железы (100 мкг протеинов на мл) в буферном растворе Триса, HCl (50 мМ), pH=7,4, содержащем MgCl_2 (5 мМ), бацитрацин (9,1 мг/мл), фторангидрид метилфенилметансульфонокислоты (0,1 мг/мл) подвергаются инкубации в течение 40 минут при температуре 25°C в присутствии йодированного ХЦК 8 S (200 Ки/ммоль, т.е. 50 мМ конечной концентрации) и возрастающих концентраций излучаемого вещества; реакция прекращается по истечении 40 минут в результате центрифугирования. После удаления всплывшей фазы измеряется радиоактивность остатка с другой стороны, неспецифическое связывание определяется в присутствии ХЦК 8 S с концентрацией 1 мкМ.

При этих условиях концентрация, ингибирующая на 50% связывание (IC_{50}), составляет для продуктов по изобретению менее 10^{-7} М, а для большого их числа она составляет порядка 10^{-10} М.

Их сродство к рецепторам ХЦК B было определено при изучении вытеснения йодированного ХЦК 8 S со своих специфических центров связывания, находящихся в гомогенизатах из коры головного мозга морских свинок, путем применения той же методики, что и для рецепторов ХЦК A, но для суспензии из оболочек с концентрацией 600 мкг протеинов/мл и с буферным раствором Гепеса (10 мМ) при

значении pH = 6,5, содержащим NaCl (130 mM), MgCl₂ (5 mM), ЭДТА (1 mM) и бацитрацин (250 мг/мл), причем инкубация проводится в течение 2 часов.

При концентрации 10⁻⁵ M все продукты вытесняют более 25% меченного ХЦК 8 S из рецепторов В; некоторые имеют CI₅₀ порядка 10⁻⁹ M.

Средство к рецептору гастрина для соединений, наиболее специфичных по отношению к рецептору ХЦК В, было изучено в соответствии со способом, описанным ниже, принцип которого является таким же, как упомянутый в J.Receptor, Res, 1983, 3(5), 647-655; аликвотные количества желудочных желез морских свинок в буферном растворе Гепеса при значении pH = 7,4 (24,5 mM), содержащем NaCl (98 mM), HCl (6 mM), NaH₂PO₄ (2,5 mM), пируват (5 mM), CaCl₂ (0,5 mM), MgCl₂ (1 mM), глюкозу (11,5 mM), глутамин (1 mM), бычий альбумин (0,4 г/100 мл), подвергались инкубации в течение 90 минут при температуре 37°C в солевом растворе в присутствии гастрина (2-17), меченного иодом (2000 Ки/ммоль; 70 pM) и с возрастающими концентрациями изучаемых продуктов. Реакция прекращалась в результате центрифугирования, затем измерялась радиоактивность остатка после центрифугирования; неспецифическое связывание определялось в присутствии гастрина (2-17) при концентрации 1 мкМ. Соединения по изобретению имеют CI₅₀ в интервале между 10⁻⁵ M и 10⁻⁹ M.

Было также показано, что соединения по изобретению оказывают ингибирующее действие на активность ХЦК. Это было выявлено *in vitro* путем измерения под действием испытываемых продуктов ингибирования секреции амилазы ацинусами крыс, стимулированной посредством ХЦК 8 S, в соответствии с методом, аналогичным тому, который описан в статье J.Biol.Chem., 1979, 254, (12) 5321-5327, но с панкреатическими тканями морских свинок. Соединения имеют значения CI₅₀ в интервале от 10⁻⁶ M до 10⁻⁹ M.

Наконец, у мышей *in vivo* соединения, имеющие хорошее средство к рецепторам ХЦК А, оказывали антагонистическое действие на ингибирование опорожнения желудка, вызываемое подкожным введением ХЦК 8 S в соответствии с протоколом опыта, описанным в статье Life Sciences, 1986, 39, 1631-1638; определенная таким образом ДЕ₅₀ (доза эффективностью 50%) строго меньше аналогичной величины для проглумида, известного антагониста гастрина.

Поскольку эти соединения являются малотоксичными, то они могут использоваться в качестве лекарственных средств для лечения физиологических нарушений, обусловленных гиперсекрецией этих пептидов или расстройством биологических гормональных систем, в которых они задействованы, на уровне кишечной сферы или в центральной нервной системе в зависимости от их специфичности. Можно сослаться на обзор терапевтических применений антагонистов ХЦК и гастрина, опубликованный в "Proceedings of International Symposium on Gashin and Cholecystokinin 7-11 сентября 1987 г. - Ed.J.P.Bali, J.Martines-Elsevier Science Pub. B.V.

В частности, антагонисты ХЦК будут полезными при лечении кишечных дискинезий, таких как синдром раздраженной ободочной кишки, при лечении острых или хронических панкреатитов или при лечении панкреатических карцином (раковых опухолей), а также для регуляции аппетита или в комбинации с опиумсодержащими болеутоляющими средствами при лечении боли.

Что касается более селективных антагонистов гастринов, то они будут полезными при лечении или для предупреждения желудочных язв, при лечении синдрома Золлингера-Эллисона, при лечении гиперплазий клеток Gr пазухи (полости) или для больных, имеющих раковые опухоли пищевода, желудка или кишечника.

Среди антагонистов холецистокинина на уровне рецепторов А предпочитают соединения:

2-(2-карбоксиметил-2-индолил)-карбониламино-4-фенил-5-ацетоксиэтилтиазол;
2-(2-индолил)-карбониламино-4-фенил-5-ацетоксиэтилтиазол.

Лекарственные средства по изобретению содержат, по меньшей мере, одно из соединений с формулой (I) или одну из его солей с фармацевтически приемлемыми кислотой или основанием, в случае необходимости, в комбинации с обычными индифферентными веществами для создания фармацевтической формы, вводимой классическим способом оральным, парентеральным ректальным путем или через слизистую оболочку. Вводимые дозы зависят от природы и степени болезни, от соединения и от пути введения. Они будут обычно заключаться между 20 и 100 мг в день для взрослого человека оральным путем и от 3 до 10 мг при инъекции.

Фармацевтические композиции по изобретению для орального введения мо-

гут находиться в виде таблеток, пилюль, желатиновых капсул или гранул или еще в виде раствора, суспензии или геля. Для парентерального введения композиции по изобретению будут находиться в виде раствора, суспензии или эмульсии в жидком масле или в любом растворителе для инъекции, в случае необходимости, на водной основе, содержащем классические добавки для этого типа рецептуры.

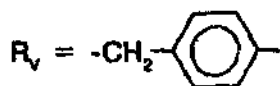
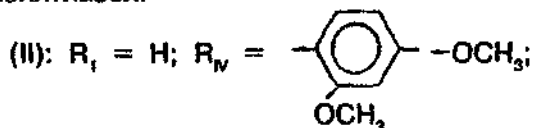
Для местного введения на кожу или на слизистые оболочки композиции по изобретению будут находиться через кожу, тогда как для ректального введения они будут в виде свечей или ректальных капсул.

Ниже описываются примеры осуществления изобретения, а также способы получения некоторых промежуточных продуктов синтеза с формулами II и IV. Указанные температуры плавления (T_m) определялись в капилляре. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были зарегистрированы относительно тетраметилсилана.

Синтез А.

2-Аминотиазол, замещенный в положении 5 группой $-(CH_2)_mX_1$.

2-Амино-4-(2,4-диметоксифенил)-5-бензилтиазол.



А) 1-(2,4-Диметоксифенил)-3-фенилпропан-1-он получается в соответствии со статьей E. Thomas et al., J. Med. Chem., 1985, 28, 442-446 по реакции Фриделя-Крафтса.

В) 1-(2,4-Диметоксифенил)-2-бром-3-фенилпропан-1-он получается в соответствии с классическими методами в результате бромирования бромом в растворителе, таком как дихлорметан или четырехлористый углерод.

С) 2-Амино-4-(2,4-диметоксифенил)-5-бензилтиазол.

К 10 г полученного перед этим бромсодержащего производного, растворенного в 100 мл 95%-го этанола, прибавляют 4,25 г тиомочевины и нагревают реакционную смесь при температуре образования флегмы в течение трех часов. Концентрируют под вакуумом и извлекают остаток в дихлорметане, затем промывают насыщенным раствором Na_2CO_3 . Органи-

ческая фаза отделяется путем декантации, сушится на $MgSO_4$ и концентрируется под вакуумом. Остаток кристаллизуется в 50 мл дихлорметана.

5 $m = 7, 10$ г.
 $T_m = 202-203^\circ C$.

Проводя синтезы, как указано выше, получают 2-амино-тиазолы, описанные в табл.1.

10 Синтез В.

2-Аминотиазол, замещенный в положении 5 группой $-(CH_2)_m-CO_2X_1$ или $-(CH_2)_m-CH_2OH$.

15 А) 2-Амино-4-фенил-5-метоксикарбонилметилтиазол.

(II): $R_1 = H$; $R_N = -C_6H_5$; $R_V = -CH_2-CO_2CH_3$.

Получается в соответствии со статьей E. Knott, J. Chem. Soc., 1945, 455.

20 В) 2-Амино-4-фенил-5-гидроксиэтилтиазол.

К суспензии, содержащей 2 г алюмогидрида лития в 100 мл тетрагидрофурана, охлажденного до температуры $0^\circ C$, прибавляют 5 г аминосодержащего сложного эфира, полученного перед этим, и нагре-

25 вают реакционную смесь при температуре образования флегмы в течение двух часов. Затем после охлаждения в ледяной бане прибавляют последовательно 2

30 мл воды, 1 мл концентрированного $NaOH$ и 6 мл воды, потом перемешивают реакционную смесь в течение ночи. Отделяют минеральный осадок путем фильтрования и концентрируют маточные рас-

35 твора под вакуумом. Остаток извлекается в дихлорметане, промывается водой, затем органическая фаза последовательно декантируется, сушится на $MgSO_4$ и концентрируется под вакуумом. Остаток хроматографируется на силикагеле, элюент: дихлорметан/метанол - 100/3 (V/V).

Концентрирование чистых фракций дает 4 г ожидаемого спирта.

45 $T_m = 121^\circ C$.

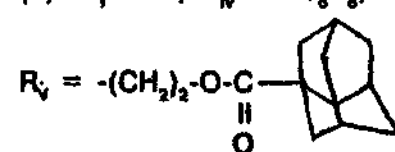
Проводя синтезы, как указано выше, получают 2-аминотиазолы, описанные в табл.2.

Синтез С

2-Аминотиазолы, замещенные в положении 5 группой $-(CH_2)_m-O-C-X_1$ или $-(CH_2)_m-S-X_1$.

2-Амино-5-(1-адамантил-1-карбонил-оксиэтил)-4-фенилтиазол.

55 (II): $R_1 = H$; $R_N = -C_6H_5$;



А) 4-(1-Адамантилкарбонилокси)-1-фенил-1-бутан.

Получают в соответствии со статьей J.Org.Chem. 1977, 42, 8, 1286 цезиевую соль 1-адамантилкарбоновой кислоты, исходя из 12 г 1-адамантилкарбоновой кислоты, и 10,96 г карбоната цезия. Полученная смесь растворяется в 70 мл ДМФА, затем прибавляют 18 г 4-иод-1-фенилбутан-1-она и нагревают реакционную смесь при температуре образования флегмы в течение ночи. Выпаривают ДМФА под вакуумом, извлекают остаток в 5%-м растворе Na_2CO_3 и экстрагируют в CH_2Cl_2 . Органическая фаза промывается водой, а затем сушится на Na_2SO_4 . Концентрируют под вакуумом и хроматографируют остаток на силикагеле, элюент: CH_2Cl_2 .

Концентрирование чистых фракций дает 10 г ожидаемого соединения.

В) 2-Амино-5-(1-адамантил-1-карбонилоксиэтил)-4-фенил-тиазол.

Растворяют 10 г полученного перед этим соединения в 100 мл CCl_4 . Прибавляют 4,9 г брома, растворенного в 50 мл CCl_4 и оставляют реакционную смесь при перемешивании в течение 30 минут. Промывают водой, декантируют органическую фазу, сушат ее на MgSO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом.

Остаток извлекается в 50 мл 95%-го этанола. К раствору прибавляют 3,9 г тиомочевины и оставляют реакционную смесь на ночь при температуре окружающей среды. Концентрируют смесь под вакуумом, извлекают остаток в CH_2Cl_2 , промывают при помощи 5%-го раствора NaHCO_3 , декантируют органическую фазу, сушат на MgSO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток извлекается в эфире и сушится.

$m = 6,8$ г.

$T_m = 167^\circ\text{C}$.

Проводя синтезы, как указано выше, получают 2-аминотиазолы, описанные в табл.3.

Синтез D.

2-Аминотиазолы, замещенные в положении 5 группой $-(\text{CH}_2)_m\text{X}$, в которой X представляет собой группу $-\text{NX}_1\text{X}_2$, где $\text{X}_1 = \text{X}_2 \neq \text{H}$

Получение 2-амино-5-аминоэтил-4-фенилтиазола.

(II): $R_1 = \text{H}$; $R_w = -\text{C}_6\text{H}_5$; $R_v = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

А) 4-фталимидо-1-фенилбутан-1-он.

Нагревают 27,4 г 4-иод-1-фенилбутан-1-она и 27 г калиевого фталамида при температуре 120°C в течение 24 часов в 100 мл ДМФА. Концентрируют ДМФА под вакуумом, а остаток последовательно про-

мывается водой, 1н раствором NaOH и экстрагируется этилацетатом. Органические фазы декантируются, сушатся на MgSO_4 , фильтруются и концентрируются под вакуумом.

$m = 11$ г.

В) 2-Амино-5-фталимидоэтил-4-фенилтиазол.

Растворяют 9,6 г полученного перед этим соединения в 50 мл CCl_4 и 80 мл CH_2Cl_2 . К раствору прибавляют по капле раствор, содержащий 5,6 г брома в 30 мл CCl_4 . Реакционная смесь промывается водой, органические фазы сушатся на MgSO_4 , фильтруются и концентрируются под вакуумом. Остаток извлекается в 70 мл этанола, затем прибавляют 4,5 г тиомочевины и оставляют реакционную смесь на ночь при температуре окружающей среды.

Смесь охлаждается, бромгидрат отделяется путем фильтрования, промывается этанолом, затем интенсивно перемешивается в смеси 5%-ый Na_2CO_3 /этиловый эфир. Отфильтровывают кристаллы.

$m = 8$ г.

$T_m = 208^\circ\text{C}$.

С) 2-Амино-5-аминоэтил-4-фенилтиазол.

Обрабатывают 8 г полученного перед этим продукта посредством 1,5 г гидрата гидразина, растворенного в 100 мл абсолютного этанола. Реакционная смесь нагревается при температуре образования флегмы в течение ночи, затем последовательно концентрируют этанол под вакуумом, извлекают остаток в воде, подкисляют путем добавления концентрированной HCl до значения $\text{pH} = 1$, отделяют фталазиндион путем фильтрования, подщелачивают охлажденную в ледяной бане водную фазу путем прибавления концентрированного NaOH до значения $\text{pH} = 9$, отфильтровывают осадок, промывают водой и сушат в сушильном шкафу.

$m = 3,7$ г.

$T_m = 136-137^\circ\text{C}$.

Синтез E.

2-Аминотиазолы, замещенные в положении 5 группой $-(\text{CH}_2)_m\text{X}$, в которой X представляет собой группу $-\text{NX}_1\text{X}_2$, где $\text{X}_1 = \text{H}$ и $\text{X}_2 = -\text{CO}-\text{CH}_3$

2-Амино-5-(2-ацетиламино-1-этил)-4-фенилтиазол.

(II): $R_1 = \text{H}$; $R_w = -\text{C}_6\text{H}_5$; $R_v = -\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2-$

Обрабатывают 1 г полученного согласно синтезу D 2-аминотиазола, растворенного в 60 мл ТГФ в присутствии 0,7 мл триэтиламина, посредством 0,44 мл ук-

сусного ангидрида, растворенного в 20 мл ТГФ. Реакционная смесь оставляется при температуре окружающей среды в течение 2 часов и концентрируется под вакуумом. Остаток промывается при помощи 5%-го раствора NaHCO_3 , осадок отделяют путем фильтрования, промывают водой и сушат.

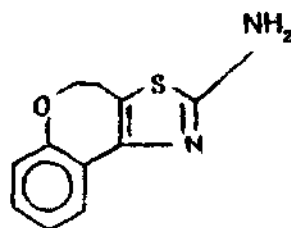
$m = 1,12$ г.

$T_m = 208-209^\circ\text{C}$.

Исходя из полученного согласно синтезу D 2-аминотиазола и проводя синтеза согласно синтезу E, получают промежуточные соединения, описанные в табл.4.

Синтез F.

2-Амино-4,5-дигидро-[5,4-d]-тиазоло-(1)-бензоксэпин
(II):



А) 4-Бром-4-2Н-3,4-дигидро-(1)-бензоксэпин-5-он получают в соответствии со статьей G.Fontaine, P.Maite, C.R.Acad. Sci., 1964, 258, 4583.

В) 2-Амино-4,5-дигидро-[5,4-d]-тиазоло-(1)-бензоксэпин.

К 0,027 моль бромсодержащего производного, растворенного в 100 мл этанола, прибавляют 2,05 г тиомочевины. Смесь нагревается при температуре образования флегмы в течение 3 часов. Этанол выпаривается, остаток извлекается водным раствором карбоната натрия. Экстрагируют этилацетатом, сушат органическую фазу на Na_2SO_4 и выпаривают досуха. Получают 2,4 г кристаллов белого цвета.

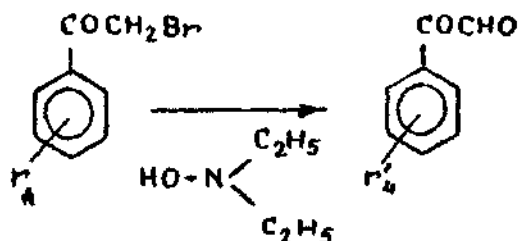
$T_m = 216^\circ\text{C}$.

Синтез G.

2-Аминотиазолы, замещенные в положении 5 группой $-(\text{CH}_2)_m-\text{X}$, в которой $m = 0$, а X представляет собой алкоксигруппу C_1-C_5 , галоген.

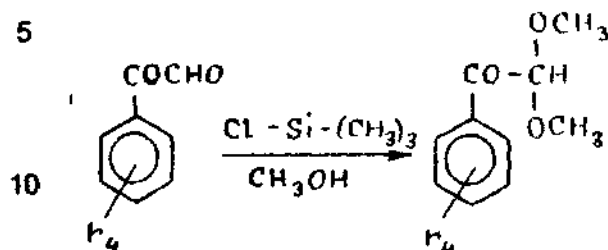
Реакционная схема.

Стадия 1:



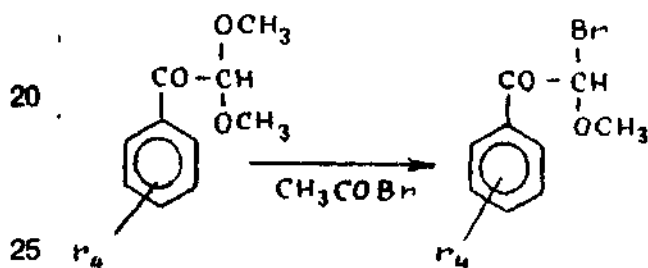
в соответствии со статьей J.Org Chem, 1977, 42 (4), 754.

Стадия 2:



в соответствии со статьей Synthesis, 1983, 203.

Стадия 3:



в соответствии со статьей J.Chem.Soc., Perkin, 1, 1981, 2435.

2-Амино-5-метокси-4-фенилтиазол.

(II): $R_1 = \text{H}$; $R_{IV} = -\text{C}_6\text{H}_5$; $R_V = -\text{OCH}_3$.

Растворяют 15,65 г 2-бром-2-метокси-1-фенилэтанола и 5,52 г тиомочевины в 70 мл метанола. Реакционная смесь нагревается при температуре образования флегмы в течение ночи, затем концентрируется под вакуумом. Остаток извлекается в 10%-м водном растворе. Na_2CO_3 , экстрагируют при помощи CH_2Cl_2 , отделяют органическую фазу, которая последовательно сушится на Na_2SO_4 , фильтруется и концентрируется под вакуумом. Остаток перекристаллизовывается из изопропилового эфира.

$m = 7,5$ г.

$T_m = 96^\circ\text{C}$.

Синтез H.

Получение индолкарбоновых кислот:

А) 1-Трет-бутилоксикарбонилметилин-50 дол-2-карбоновая кислота.

а) Индол-2-карбоксилат бензила.

Вводят 5 г N,N'-карбонилдиимидазола в раствор, содержащий 5 г индол-2-карбоновой кислоты в 50 мл безводного тетрагидрофурана; после перемешивания в течение 12 часов при температуре окружающей среды прибавляют 3,7 г бензилового спирта и нагревают реакционную смесь до температуры образования ее флегмы; последняя поддерживается в те-

чение 8 часов перед тем, как удалить растворитель путем перегонки при пониженном давлении. Остаток растворяется в этилацетате, а органическая фаза промывается 1н водным раствором NaOH, затем сушится перед выпариванием растворителя.

Остаток желтого цвета перекристаллизовывается в изопропанол.

$T_m = 136^\circ\text{C}$.

Выход = 85%.

b) 1-Трет-бутилоксикарбонилметилиндол-2-карбоксилат-бензила.

К раствору, содержащему индол-2-карбоксилат бензила (0,072 моль; 18,18 г) в 200 мл диметилформамида, прибавляют в атмосфере азота порциями гидрид натрия (0,075 моль; 2,25 г), находящийся в жидком масле с концентрацией 80%, при температуре, заключенной между 0°C и 5°C . Дают смеси вернуться к температуре окружающей среды и перемешивают смесь в течение 1 часа. Затем прибавляют по капле при температуре 10°C 14 г (0,072 моль) бромацетата трет-бутила. Реакционная смесь оставляется на три часа при температуре окружающей среды. Выпаривают диметилформамид, затем последовательно извлекают в воде, экстрагируют метилхлоридом, сушат органическую фазу на сульфате натрия и выпаривают досуха. В результате кристаллизации остатка в диизопропиловом эфире получают 23,8 г кристаллов белого цвета.

$T_m = 95^\circ\text{C}$.

c) 2-Трет-бутоксикарбонилметилиндол-2-карбоновая кислота.

Полученный перед этим сложный эфир (0,065 моль; 23,8 г) растворяется в смеси, состоящей из 400 мл этанола и 100 мл диметилформамида. Прибавляют 1 г палладия, нанесенного на активированный уголь с содержанием 5%, и гидрируют под атмосферным давлением при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 30 минут поглощается теоретически рассчитанный объем водорода. Отфильтровывают на тальке катализатор, выпаривают досуха растворители. Получают кристаллический остаток, который промывают диизопропиловым эфиром. Получают 15,3 г кристаллов белого цвета.

$T_m = 177^\circ\text{C}$.

B) 1-Ацетилиндол-2-карбоновая кислота.

Смесь, состоящая из индол-2-карбоновой кислоты (0,06 моль; 10 г), триэтиламина (0,15 моль; 21,25 г), уксусного

ангидрида (0,075 моль; 7,5 г) и 4-диметиламинопиридина (0,006 моль; 0,8 г) в метилхлориде, перемешивается при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Затем реакционная смесь приливается к водному буферному раствору со значением $\text{pH} = 2$.

Образовавшийся осадок отфильтровывается, потом сушится в сушильном шкафу под вакуумом. Фаза на основе метилхлорида декантируется, сушится на сульфате натрия и выпаривается на 3/4. Осаждается вторая партия 1-ацетилиндол-2-карбоновой кислоты. Обе партии объединяются, что дает 9,4 г кристаллов бежевого цвета.

$T_m = 168^\circ\text{C}$.

C) 1-Бензилоксикарбониламиноиндол-2-карбоновая кислота.

Растворяют 8 г индола-2-карбоновой кислоты в 120 мл дихлорметана, затем прибавляют 10 г триэтиламина и 1 г диметиламинопиридина.

Реакционная смесь перемешивается, затем охлаждается до температуры $0-5^\circ\text{C}$. Прибавляют по капле 8,5 г бензилоксикарбонилхлорида при температуре менее 5°C . Смесь оставляется при перемешивании на ночь, затем концентрируется под вакуумом. Остаток извлекается в 500 мл этилацетата, затем фильтруется. Маточные растворы концентрируются под вакуумом и извлекаются в 50 мл дихлорметана. Фильтруют и концентрируют маточные растворы под вакуумом.

$m = 2,4$ г жидкого масла.

ЯМР/ДМО/: 2H при 5,38 (с, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$); 1OH между 7,0 и 8,0 (м, H ароматич.).

D) 1-Трет-бутилоксикарбонилиндол-2-карбоновая кислота.

Вводят по капле 30 мл раствора, содержащего 6 г дикарбоната дитрет-бутила в 30 мл смеси, состоящей из 4 г индол-2-карбоновой кислоты, 4 мл триэтиламина и 0,4 г 4-диметиламинопиридина в ацетонитриле. После перемешивания в течение 2 часов при температуре окружающей среды и удаления образовавшегося осадка ацетонитрил удаляется путем перегонки, а остаток растворяется в метилхлориде. Органическая фаза промывается водой, сушится и концентрируется досуха.

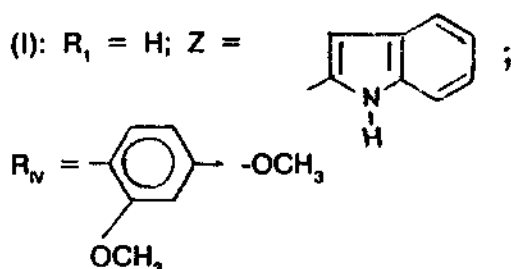
$T_m = 117^\circ\text{C}$.

Выход - 66%.

Пример 1.

2-(Индолил-2-карбониламино)-4-(2,4-диметоксифенил)-5-бензилтиазол.

(I): $R_1 = H$; $Z =$



$R_V = -CH_2-C_6H_5$

Растворяют 1,96 г 2-амино-4-(2,4-диметоксифенил)-5-бензилтиазола, полученного перед этим согласно синтезу А, 1,22 г 1-ацетилиндолил-2-карбоновой кислоты, 0,85 г триэтиламина и 2,95 г БОФ в 20 мл диметилформамида.

Реакционная смесь перемешивается в течение 24 часов при температуре окружающей среды, затем приливается к буферному раствору со значением $pH = 2$. Осадок желтого цвета отделяется путем фильтрования, промывается водой и растворяется в этилацетате. Раствор промывается последовательно буферным раствором со значением $pH = 2$, водой, 5%-ным раствором $NaHCO_3$ и водой, затем сушится на $MgSO_4$ и концентрируется под вакуумом. Остаток очищается методом хроматографии на силикагеле, элюент: дихлорметан/этилацетат - 98/2 (V/V).

Концентрирование фракций чистого продукта дает остаток, который обрабатывается при перемешивании в течение 24 часов при помощи 3 г Na_2CO_3 в 80 мл метанола. Метанол концентрируется под вакуумом, а остаток извлекается в смеси вода/эфир. Осадок белого цвета отделяется путем фильтрования и промывается в эфире.

$m = 0,97$ г.

$T_m = 201-202^\circ C$.

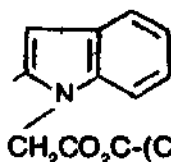
Тем же самым способом получают соединения по изобретению, описанные в табл.6, приведенной ниже.

Пример 7.

2-(1-Трет-бутоксикарбонил-оксиметил-2-индолил)-карбонил-амино-4-фенил-5-гидроксиэтилтиазол.

(I): $R_V = -(CH_2)_2-OH$; $R_N = -C_6H_5$; $R_1 = H$;

$Z =$



Растворяют 2 г аминспирта, полученного перед этим (согласно синтезу В, табл.2), 2,75 г 1-трет-бутоксикарбонил-индолил-2-карбоновой кислоты, 1,4 г триэти-

ламина и 4,9 г БОФ в 15 мл диметилформамида. После выдерживания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционная смесь приливается к фосфатному буферному раствору со значением $pH = 2$. Осадок отделяется путем фильтрования, промывается водой и растворяется в этилацетате. Раствор последовательно промывается при помощи 5%-ного водного раствора $NaHCO_3$, отделяется путем декантации, органическая фаза сушится на $MgSO_4$ и концентрируется под вакуумом.

Остаток очищается методом хроматографии на силикагеле, элюент: дихлорметан/метанол - 100/0,5 (V/V).

Продукт, элюированный первым, соответствует диацелированному соединению (О- и N-ацилирование, $T_m = 70^\circ C$).

Ожидаемый продукт элюируется вторым.

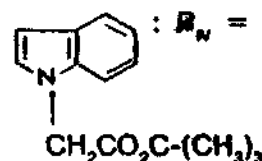
$m = 1,2$ г.

$T_m = 180-181^\circ C$.

Пример 8.

2-(1-Трет-бутоксикарбонилметил-2-индолил)-карбонил-амино-4-фенил-5-ацетоксиэтилтиазол.

(I): $R_1 = H$; $Z =$



$R_V = CH_3-COO-(CH_2)_2-$

Растворяют 0,30 г полученного перед этим продукта в 5 мл пиридина с образованием суспензии.

Прибавляют 1,2 мл уксусного ангидрида и перемешивают реакционную смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Затем смесь приливается к сульфатному буферному раствору со значением $pH = 2$, и осадок отделяется путем фильтрования, промывается водой затем извлекается в дихлорметане. Раствор последовательно промывается при помощи 5%-ного раствора $NaCO_3$, отделяется путем декантации, органическая фаза сушится на $MgSO_4$, фильтруется и концентрируется под вакуумом. Остаток очищается методом хроматографии на силикагеле, элюент: дихлорметан/этилацетат - 98/2 (V/V).

$m = 0,16$ г.

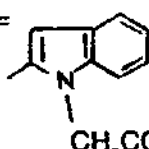
ЯМР/ДМСО- d_6 : 9 H при 1,48 (с, трет- CH_3); 3 H при 2,00 (с, CH_3CO_2); 2 H при 3,24 (т, J = 7 Гц, CH_2 тиазола); 2 H при 4,30 (т, J = 7 Гц, CH_2OAc); 2 H при 5,40

(с, CH_2CO_2^- -трет-Bu); 10 H между 7,2 и 7,9 (м, H ароматич.); 1 H при 12,8 (с, NHCO)

П р и м е р 9.

2-(1-Карбоксиметил-2-индолил)-карбониламино-4-фенил-5-ацетоксизтилтиазол.

(I): $R_1 = \text{H}$; $Z =$  ; $R_{IV} = -\text{C}_6\text{H}_5$;



$R_V = \text{CH}_3\text{-COO-(CH}_2)_2\text{-}$

Растворяют 0,15 г полученного перед этим соединения в 2 мл анизола и 10 мл трифторуксусной кислоты.

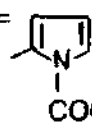
Смесь оставляется в течение 45 минут при температуре окружающей среды, затем концентрируется под вакуумом. Полученный состав промывается смесью, состоящей из гексана и диэтилового эфира (50/50), затем сушится.

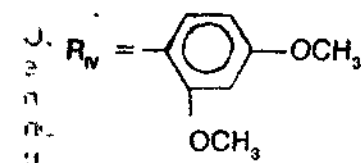
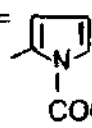
$m = 0,14$ г.

$T_m = 117\text{--}218^\circ\text{C}$.

П р и м е р 10.

2-(1-Ацетил-2-индолил)-карбониламино-4-(2,4-диметоксифенил)-5-этоксикарбонилметилтиазол.

(I): $R_1 = \text{H}$; $Z =$  ;



$R_V = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{-OCO-CH}_2\text{-}$

Растворяют 1,5 г 2-амино-4-(2,4-диметоксифенил)-5-этоксикарбонилметилтиазола, 1 г ацетилиндола-2-карбоновой кислоты, 0,7 мл триэтиламина и 2,39 г БОФ в 15 мл дихлорметана. Реакционная смесь перемешивается в течение ночи при температуре окружающей среды, затем концентрируется под вакуумом. Остаток извлекается в этилацетате, а раствор последовательно промывается буферным раствором со значением $\text{pH} = 2$, 5%-ным раствором NaHCO_3 и водой, затем органическая фаза сушится на MgSO_4 и концентрируется под вакуумом. Остаток очищается методом хроматографии на силикагеле, элюент: дихлорметан/этилацетат 100/2,5 (V/V).

$m = 1,2$ г.

$T_m = 130\text{--}135^\circ\text{C}$.

П р и м е р 11.

2-(2-Индолил)-карбониламино-5-этоксикарбонил-4-фенил-тиазол.

(I): $R_1 = \text{H}$; $R_{IV} = -\text{C}_6\text{H}_5$;



$R_V = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{-OCO-}$

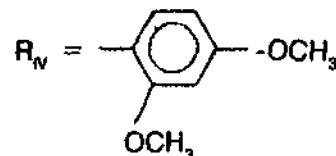
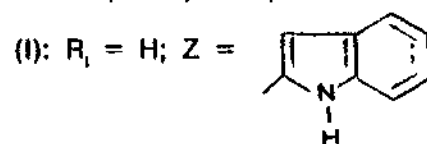
15 Проводя синтез в соответствии с описанным перед этим примером 10, получают соединение 2-(1-ацетил-2-индолил)-карбонил-амино-4-фенил-5-этоксикарбонилтиазол (1,5 г), которое растворяют в 100 мл этанола в присутствии 0,6 г Na_2CO_3 . Смесь перемешивается при температуре окружающей среды в течение 48 часов, затем концентрируется под вакуумом, остаток превращается в порошок в воде, потом в минимальном количестве дихлорметана, отфильтровывается и сушится.

$m = 1,1$ г.

$T_m = 248^\circ\text{C}$.

П р и м е р 12.

30 2-(2-Индолил)-карбониламино-4-(2,4-диметоксифенил)-5-карбоксиметилтиазол.



$R_V = -\text{CH}_2\text{-COOH}$

45 Растворяют 0,5 г 2-(1-ацетил-2-индолил)-карбониламино-4-(2,4-диметоксифенил)-5-этоксикарбонилметилтиазола, полученного перед этим в соответствии с примером 10, в 10 мл 95%-го этанола, затем прибавляют 1,5 мл 2н NaOH . Реакционная смесь перемешивается в течение ночи при температуре окружающей среды, затем концентрируется под вакуумом. Остаток извлекается в буферном растворе со значением $\text{pH} = 2$, осадок отделяется путем фильтрования, промывается водой, отфильтровывается, затем ополаскивается эфиром.

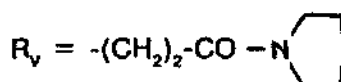
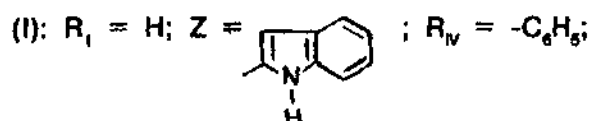
$m = 0,28$ г.

$T_m = 284^\circ\text{C}$.

Проводя синтезы в соответствии с приведенными выше примерами 7-12, получают соединения, описанные в табл. 7, приведенной ниже.

П р и м е р 31.

2-(2-Индолил)-карбониламино-4-фенил-5-[2-(1-пирролидино-карбонил)-1-этил]-тиазол.



Прибавляют 0,5 г сложного эфира, описанного в примере 14, к 5 мл пирролидина, перемешивают смесь в течение ночи при температуре окружающей среды, затем приливают к буферному раствору со значением pH = 2. Осадок отделяется путем фильтрования, затем растворяется в этилацетате. Раствор промывается буферным раствором со значением pH = 2, затем водой, органическая фаза отделяется путем декантации, сушится на $MgSO_4$ и концентрируется под вакуумом.

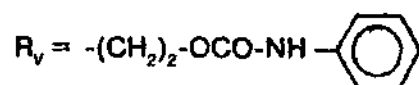
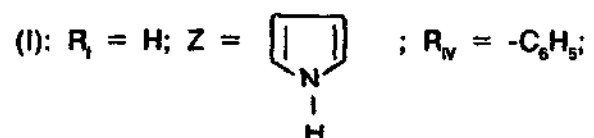
$m = 0,48$ г.

$T_m = 179^\circ C$.

Проводя синтезы в соответствии с приведенным выше примером 10, получают соединения 32-51, описанные в табл. 8, приведенной ниже.

П р и м е р 52.

2-(2-Индолил)-карбониламино-4-фенил-5-фениламинокарбонил-оксиэтилтиазол.



А) 2-(1-Ацетил-2-индолил)-карбониламино-5-фенил-5-фениламинокарбонил-оксиэтилтиазол.

Перемешивают в течение ночи при температуре окружающей среды 0,7 г спирта, полученного в соответствии с примером 16, и 0,2 мл фенилизоцианата в 5 мл дихлорметана. Образовавшийся осадок отделяется путем фильтрования, затем очищается методом хроматографии на силикагеле, элюент: дихлорметан/этилацетат - 95/5 (V/V).

$m = 0,52$ г.

$T_m = 156^\circ C$.

В) Соединение 52.

5 Растворяют 0,5 г полученного перед этим соединения в 30 мл этанола и 5 мл воды, затем прибавляют 0,21 г Na_2CO_3 .

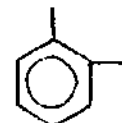
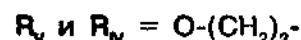
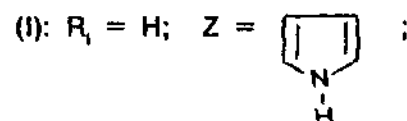
Реакционная смесь перемешивается в течение ночи при температуре окружающей среды, затем концентрируется под вакуумом. Остаток извлекается в этилацетате и промывается последовательно раствором Na_2CO_3 и водой. Органическая фаза отделяется путем декантации и концентрируется под вакуумом. Остаток извлекается в эфире.

$m = 0,4$ г.

$T_m = 249^\circ C$.

П р и м е р 53.

20 2-(2-Индолил)-карбониламино-4,5-дигидро-[5,4-d]-1H-тиазолбензоксапин.



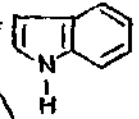
В 30 мл диметилформамида смешивают 1 г полученного перед этим (синтез ±) тиазола 2,6 г БОФ, 0,93 г 1-ацетил-индол-2-карбоновой кислоты и 0,46 г триэтиламина. Реакционная смесь перемешивается в течение 30 часов при температуре окружающей среды. Выпаривают диметилформамид, извлекают остаток в этилацетате и промывают водой. Органическая фаза сушится на сульфате натрия и выпаривается. Остаток хроматографируется на силикагеле, элюент: дихлорметан/метанол - 100/0,5 (V/V). Получают 0,9 г пенообразного вещества желтого цвета, которое растворяют в дихлорметане с добавкой этанола (100 мл). Прибавляют 10 мл 2N NaOH и перемешивают смесь при температуре окружающей среды в течение 1 часа. После выпаривания органических растворителей извлекают остаток этилацетатом и промывают буферным раствором со значением pH = 2. Сушат органическую фазу на $MgSO_4$, фильтруют и выпаривают. Получают кристаллы желтого цвета, которые затем промываются дихлорметаном, потом этанолом.

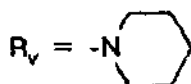
$m = 0,45$ г.

$T_m > 260^\circ C$.

Пример 54.

2-(2-Индолил)-карбониламино-4-фенил-5-(1-пиперидинил)-тиазол.

(I): $R_1 = H$; $Z =$ ; $R_N = -C_6H_5$;



А) 2-Амино-4-фенил-5-(1-пиперидинил)-тиазол.

Нагревают при температуре образования флегмы в течение 48 часов смесь, состоящую из 1 г 2-амино-4-фенил-5-бромтиазол и 1,7 г пиперидина в 25 мл абсолютного этанола. Этанол концентрируется под вакуумом, а остаток извлекается в 50 мл воды и 10 мл 30%-ного NaOH. Экстрагируют этилацетатом, сушат органическую фазу на Na_2SO_4 и фильтруют. Концентрируют под вакуумом и перекристаллизовывают остаток в изопропиловом эфире.

$m = 0,41$ г.

$T_m = 135-137^\circ C$.

В) Соединение 54.

Растворяют 0,4 г полученного перед этим продукта в 50 мл дихлорметана. Прибавляют последовательно 0,33 г 1-ацетил-индол-2-карбоновой кислоты, 0,82 г БОФ и 0,19 г триэтиламина. Реакционная смесь перемешивается в течение 4 дней при температуре окружающей среды. Прибавляют 25 мл воды и отделяют органическую фазу путем декантации, сушат на Na_2SO_4 и концентрируют под вакуумом. Остаток извлекается в 50 мл абсолютного этанола, прибавляют 10 мл 2,5 н NaOH и перемешивают смесь в течение 3 часов при температуре окружающей среды. Концентрируют под вакуумом, извлекают остаток в 50 мл воды, экстрагируют этилацетатом, отделяют органическую фазу путем декантации, сушат на $NaSO_4$ и концентрируют под вакуумом. Остаток перекристаллизовывают из этилацетата.

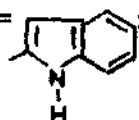
$m = 0,26$ г.

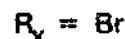
$T_m > 260^\circ C$.

Проводя синтеза в соответствии с примером 54, получают соединения 55 и 56, описанные в табл. 9, приведенной ниже.

Пример 57.

2-(2-Индолил)-карбониламино-5-бром-4-фенилтиазол.

(I): $R_1 = H$; $Z =$ ; $R_N = -C_6H_5$;



Растворяют 3,9 г (0,015 моль) 2-амино-5-бромтиазола в 60 мл дихлорметана.

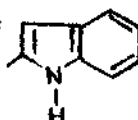
Прибавляют 3,26 г 1-ацетилиндо-2-карбоновой кислоты 8,1 г БОФ, 1,85 г триэтиламина, перемешивают реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 8 дней, затем прибавляют 100 мл водного буферного раствора со значением pH = 2, декантируют, сушат органическую фазу на Na_2SO_4 концентрируют под вакуумом. Извлекают остаток в 100 мл метанола, затем прибавляют 5 г Na_2SO_3 . Перемешивают в течение трех часов при температуре окружающей среды, концентрируют под вакуумом на холоду, извлекают посредством 100 мл водного буферного раствора со значением pH = 2, экстрагируют этилацетатом и сушат на Na_2SO_4 органическую фазу. Фильтруют и концентрируют под вакуумом. Хроматографируют остаток на силикагеле, элюент: CH_2Cl_2 . После удаления головных примесей элюируют ожидаемый продукт, который перекристаллизовывают (после выпаривания растворителя) из смеси CH_2Cl_2 -диизопропиловый эфир.

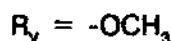
$m = 2,8$ г.

$T_m = 224-226^\circ C$.

Пример 58.

2-(2-Индолил)-карбониламино-5-метокси-4-фенилтиазол.

(I): $R_1 = H$; $Z =$ ; $R_N = -C_6H_5$;



Растворяют 3,15 г 2-амино-5-метокси-4-фенилтиазола в 60 мл CH_2Cl_2 . Прибавляют 3,26 г 1-ацетилиндо-2-карбоновой кислоты 8,12 г БОФ и 1,86 г триэтиламина, затем перемешивают реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение одной недели. Прибавляют 50 мл воды, декантируют органическую фазу, сушат на Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток извлекается в 100 мл метанола, прибавляют 10 г K_2CO_3 и перемешивают смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Концентрируют под вакуумом, извлекают остаток в воде, отделяют образовавшийся осадок путем фильтрования и промывают его в CH_2Cl_2 .

$m = 1,7$ г.

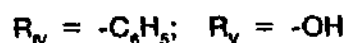
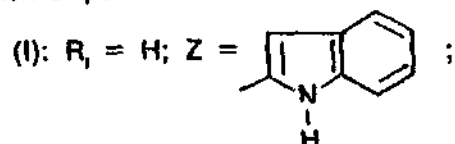
$T_m > 260^\circ C$.

Проводя синтеза в соответствии с приведенным выше примером, получают сое-

динения 59-61, описанные в табл.10.

П р и м е р 62.

2-(2-Индолил)-карбониламино-5-гидрокси-5-фенилтиазол.



Растворяют 0,58 г тиазола, полученного в соответствии с примером 58, в 100 мл CH_2Cl_2 . Прибавляют при температуре окружающей среды 4,98 мл 2М раствора трибромида бора в CH_2Cl_2 и оставляют реакционную смесь при перемешивании в

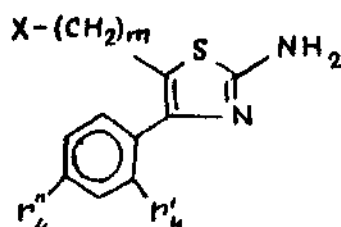
течение 24 часов. Снова прибавляют 4,98 мл BBr_3 , оставляют смесь в течение 5 дней при температуре окружающей среды и прибавляют последний раз 4,98 мл

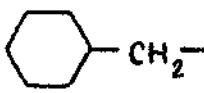
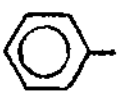
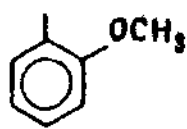
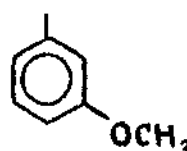
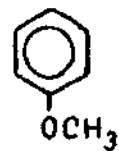

- 5 BBr_3 , оставляя реакционную смесь в течение 48 часов при температуре окружающей среды. Эта смесь затем доводится до значения $pH = 5-6$ путем прибавления 4 н раствора $NaOH$, затем экстрагируют органическую фазу 2 раза по 50 мл 4 н $NaOH$. Нейтрализуют водную фазу, прибавляя 2н раствор HCl . Экстрагируют в CH_2Cl_2 сушат органические фазы на Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом, в результате чего получают остаток, который кристаллизуется.

$m = 0,5$ г

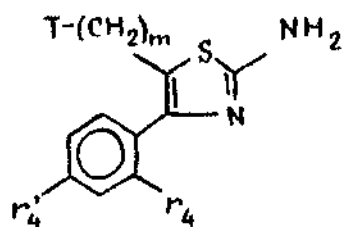
$T_m = 237-239^\circ C$.

Т а б л и ц а 1



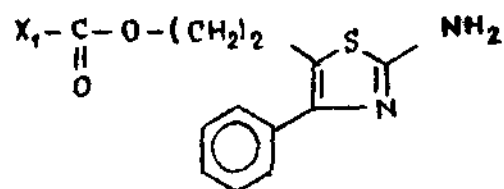
$X-(CH_2)_m-$	r'_4	r'_4	$T_m, ^\circ C$
	$-OCH_3$	$-OCH_3$	119
	$-OCH_3$	$-OCH_3$	163-164
	$-OCH_3$	$-OCH_3$	162
	$-OCH_3$	$-OCH_3$	121
	$-OCH_3$	$-OCH_3$	176
 Br	H	H	107

Т а б л и ц а 2



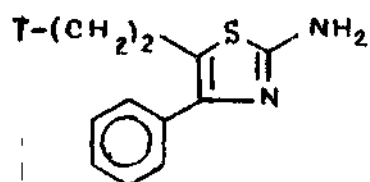
T	r_4	r'_4	m	$T_m, ^\circ\text{C}$
$-\text{CO}_2\text{CH}_3$	H	H	1	231
$-\text{OH}$	H	H	2	121
$-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	H	0	175
$-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	H	1	162
$-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	2-OCH ₃	4-OCH ₃	1	117-118

Т а б л и ц а 3



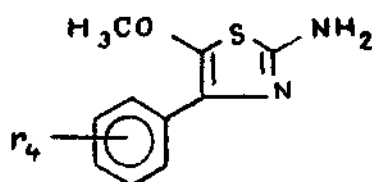
X_1	$T_m, ^\circ\text{C}$
	109-100
	129-130
	147-149
	190-192
	107-108

Т а б л и ц а 4



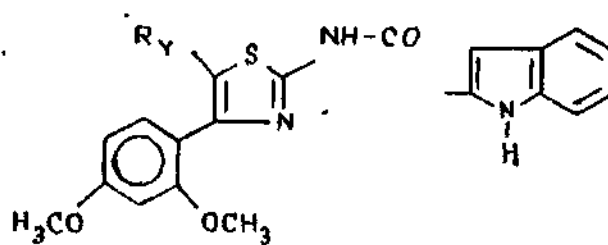
T	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-O-C-NH-} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	157-158
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{-C-O-C-NH} \\ \parallel \\ \text{CH}_3 \text{ O} \end{array}$	Жидкое масло
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-C-NH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	171
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH-C-NH} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$	151

Т а б л и ц а 5



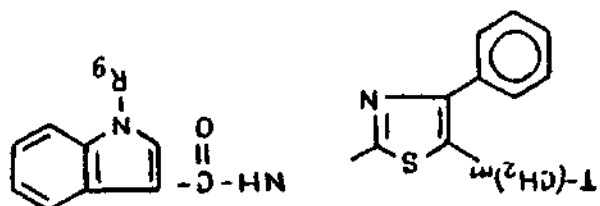
r_4	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$
2-Cl	72
2-OCH ₃	159-160
4-CH ₃	112-114

Таблица 6

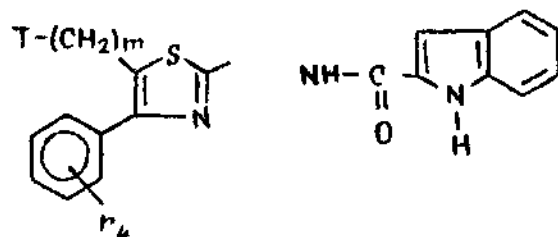


Пример	R_Y	$T_m, ^\circ C$
2		225
3		272
4		262
5		225
6		283


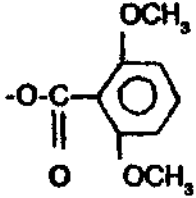
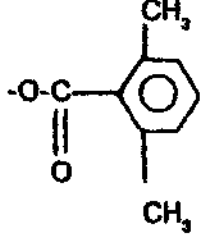
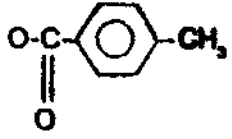
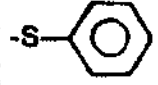
Таблица 7



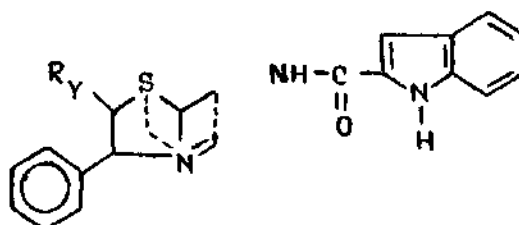
Пример	T	m	R ₉	T _{пл} , °C
13	-CO ₂ CH ₃	1	H	254
14	-CO ₂ CH ₃	2	H	181
15	OH	2	-CH ₂ CO ₂ H	131
16	OH	2	H	242
17	OH	3	H	213
18	-OCOCH ₃	2	H	168
19	-OCOCH ₃	3	H	192
20	-O-CO-C ₆ H ₅	2	-CH ₂ CO ₂ H	216
21	-O-CO- <i>tert</i> -Bu	2	H	229
22	-CO ₂ H	1	H	266
23	-CO ₂ H	2	H	300
24	-CO ₂ H	2	-CH ₂ -CO ₂ H	239-240
25	-CO ₂ H	1	-CH ₂ CO ₂ H	199-200
26	-CO ₂ CH ₃	2	-CH ₂ -CO ₂ H	202-203
27	-CO ₂ CH ₃	1	-CH ₂ -CO ₂ H	183-185
28	-C(=O)-N-(CH ₃) ₂	1	-CH ₂ -CO ₂ H	252
29	-C(=O)-NH-CH ₃	1	-CH ₂ -CO ₂ H	233-234
30		1	-CH ₂ -CO ₂ H	241-242



Пример	T	m	r ₄	T _м , °C
32	-COOCH ₃	1	4-F	224-225
33	-COOC ₂ H ₅	1	2-Cl	178
34		1	H	• 180
35		1	H	239
36		1	4-F	243-244
37		1	2-Cl	187-188
38	-NH ₂	2	H	202-203
39		2	H	261-262
40		2	4-F	188-189
41		2	H	208-209
42		2	H	223-224
43		2	H	264

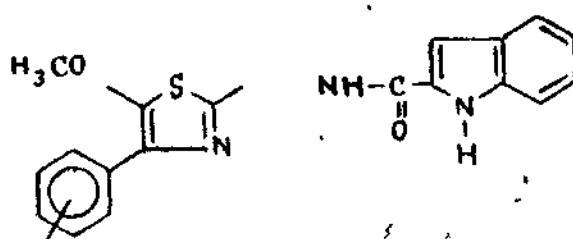
Пример	T	m	r ₄	T _{пл} , °C
44	$\begin{array}{c} \text{-NH-C-N-C}_2\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{H} \end{array}$	2	H	248-249
45	$\begin{array}{c} \text{-NH-C-(CH}_2\text{)}_2\text{-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{O} \end{array}$	2	H	275-276
46	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-NH-C-N-C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{S} \end{array}$	2	H	209-210
47		2	H	196-197
48		2	H	218-219
49		2	H	140-142
50		2	H	270-271
51		2	H	212-213

Т а б л и ц а 9



Пример	R_Y	$T_m, ^\circ\text{C}$
55		>300
56		247-249

Т а б л и ц а 10



Пример	R_4	$T_m, ^\circ\text{C}$
59	2-Cl	260-262
60	4-CH ₃	252-254
61	2-OCH ₃	248-250

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор М. Самборська

Замовлення 538

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101