



(51)5 C 07 D 277/28, 413/04, 417/04//  
//A 61 K 31/425, (C 07 D 413/04,  
277:00, 265:00)

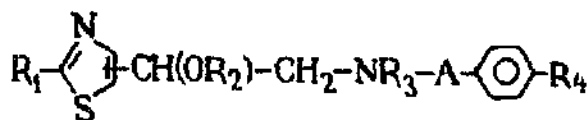
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГНТ СССР

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

- (21) 4202108/23-04  
(22) 11.03.87  
(31) Р 3608290.2  
(32) 13.03.86  
(33) DE  
(46) 15.09.90. Бюл. № 34  
(71) Др. Карл Томэ ГмбХ (DE)  
(72) Манфред Рейффен, Рудольф Хурнаус,  
Роберт Заутер, Вольфганг Грелл и Эк-  
кард Руппрехт (DE)  
(53) 547.867.4.07(088.8)  
(56) ЕР № 21036А1, кл. С 07 С 91/34,  
опублик. 1981.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ  
ТИАЗОЛА ИЛИ ИХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ  
СОЛЕЙ

(57) Изобретение касается производ-  
ных тиазола, в частности получения  
соединений общей ф-лы



Изобретение относится к способу  
получения новых соединений - произ-  
водных тиазола или их кислотно-аддитив-  
ных солей, которые обладают антидиа-  
бетическим и антиадипозным действием,  
и может быть использовано в медицине.

Цель изобретения - получение новых  
производных тиазола, которые обладают  
более высокой антидиабетической ак-  
тивностью.

где А -  $-(\text{CH}_2)_2-$  или  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ;  
 $R_1$  - Cl,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ;  $R_2$ -H;  $R_3$ -H, 2-окси-  
этил или  $(R_2+R_3)$  - группа  $-(\text{CH}_2)_1-$   
или  $-\text{CH}[\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3]-$ ;  $R_4$  - метокси-  
группа (замещенная  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ ,  
 $\text{C}(\text{O})-\text{NHCH}_3$ ),  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -алкоксиальная груп-  
па, замещенная на конце гидроксилом,  
метилзамещенный этилен, который на  
конце замещен метоксикарбонилем, или  
их кислотно-аддитивных солей, облада-  
ющих антидиабетическим и антиадипоз-  
ным действием, что может быть исполь-  
зовано в медицине. Цель - создание но-  
вых более активных в широком спектре  
веществ указанного класса. Синтез ве-  
дут, например, реакцией 2-(2-трифтор-  
метил-тиазол-4-ил)морфолина с 1-(4-  
карбометоксиметоксифенил)пропан-2-  
оном в среде абсолютного метанола с  
последующим добавлением ледяной ук-  
сусной кислоты и цианборгидрида нат-  
рия. Новые вещества малотоксичны и  
имеют указанные активности по уровню  
выше, чем у аналога - N-[2-(4-карбок-  
симетоксиметил)-1-метилэтил]-2'-окси-  
2'-фенилэтиламина. 2 табл.

Способ иллюстрируется следующи-  
ми примерами.

Пример 1. N-[2-(4-карбометок-  
симетоксифенил)-1-метилэтил]-2-(2-три-  
фторметил-тиазол-4-ил)морфолин

0,006 моль 2-(2-трифторметил-тиа-  
зол-4-ил)морфолина и 0,006 моль 1-(4-  
карбометоксиметоксифенил)-пропан-2-  
она растворяют в 40 мл абсолютного  
метанола. К этому раствору прибавля-

РПО-К

ют 0,006 моль ледяной уксусной кислоты и 0,006 моль цианборгидрида натрия, перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре. Затем выливают на лед, подкисляют добавлением соляной кислоты, подщелачивают добавлением раствора бикарбоната натрия и экстрагируют хлороформом. Экстракт сушат над сульфатом натрия, сгущают и подвергают очистке на колонне с силикагелем, применяя в качестве элюата толуол и этилацетат в соотношении 8:2.

Выход 54% от теоретического.

Найдено, %: С 54,28; Н 5,24; N 6,46.

Вычислено, %: С 54,04; Н 5,22; N 6,30.

$^1\text{H}$ -спектр ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,610 ч./млн. (с, 1H); 7,575 ч./млн. (с, 1H).

Согласно  $^1\text{H}$ -спектру ЯМР (400 мгц) имеется смесь диастереомеров с соотношением приблизительно 50:50.

**Пример 2.** N-[2-(4-карбометоксиметоксифенил)-1-метилэтил]-2-окси-2-(2-метил-тиазол-4-ил)этанамин.

Соединение получают аналогично примеру 1 путем взаимодействия 2-окси-2-(2-метил-тиазол-4-ил)этиламина с 1-(4-карбометоксиметоксифенил)пропан-2-оном и последующей очистки основания на колонне с силикагелем с применением в качестве элюента этилацетат-метанол в соотношении 9:1. Выход 55% от теоретического.

Найдено, %: С 59,20; Н 6,45; N 7,91.

Вычислено, %: С 59,32; Н 6,64; N 7,69.

$^1\text{H}$ -спектр ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4,825 ч./млн. (дд, =CH-OH); 4,775 ч./млн. (дд, =CH-OH).

Согласно  $^1\text{H}$ -спектру ЯМР (400 мгц) имеется смесь диастереомеров, соотношение приблизительно 50:50.

**Пример 3.** Гидрохлорид N-[2-(4-Карбометоксиметоксифенил)-1-метилэтил]-2-окси-2-(2-хлор-тиазол-4-ил)этанамин.

Соединение получают аналогично примеру 1 путем взаимодействия 2-окси-2-(2-хлор-тиазол-4-ил)этанамин с 1-(4-карбометоксиметоксифенил)пропан-2-оном и последующего осаждения гидрохлорида добавлением простозефирной соляной кислоты. Выход 43% от теоретического, т.пл. 58°C (разложение).

Найдено, %: С 48,48; Н 5,23; N 6,61; Cl 16,67; S 7,87.

Вычислено, %: С 48,45; Н 5,26; N 6,64; Cl 16,82; S 7,60.

**Пример 4.** N-[2-(4-(2-Карбометокси-1-метилэтил)фенил)-1-метилэтил]-2-окси-2-(2-трифторметил-тиазол-4-ил)этанамин.

Соединение получают аналогично примеру 1 путем взаимодействия 2-окси-2-(2-трифторметил-тиазол-4-ил)этанамин с 1-[4-(2-карбометокси-1-метилэтил)фенил]пропан-2-оном и последующей очистки основания на колонне с силикагелем с применением в качестве элюента хлороформ-метанол-метанольный аммиак в соотношении 9,5:0,4:0,1. Выход 43% от теоретического.

Найдено, %: С 56,00; Н 5,57; N 6,37; S 7,76.

Вычислено, %: С 56,00; Н 5,41; N 6,54; S 7,48.

Согласно  $^1\text{H}$ -спектру ЯМР (400 мгц) имеется смесь диастереомеров в соотношении приблизительно 3:4.

**Пример 5.** N-[2-(4-карбометоксиметоксифенил)-1-метилэтил]-2-окси-2-(2-трифторметил)-тиазол-4-ил-этанамин (диастереомер В).

Соединение получают аналогично примеру 1 путем взаимодействия 2-окси-2-(2-трифторметил-тиазол-4-ил)этанамин с 1-(4-карбометоксиметоксифенил)пропан-2-оном и цианбораном натрия в метаноле (время реакции 5 ч) и последующей очистки на колонне с силикагелем с использованием смеси метиленхлорид-метанол в соотношении 20:1. Получают смесь диастереомеров основания (соотношение 50:50). Основание перекристаллизовывают из смеси простой эфир-этилацетат в соотношении 65:10. К полученному маточному раствору добавляют простозефирную соляную кислоту и высушивают. Полученный остаток перекристаллизовывают из смеси простой эфир-этилацетат-метанол в соотношении 100:60:1. Кристаллы отфильтровывают, полученный маточный раствор сгущают досуха и путем щелочного встряхивания с метиленхлоридом выделяют основание, которое очищают на колонне с силикагелем с использованием в качестве элюата смесь метиленхлорид-метанол в соотношении 20:1. При этом получают в качестве масла диастереомер В со степенью чис-

тоты приблизительно 92-94%. Выход 4% от теоретического.

Найдено, %: С 54,43; Н 5,13; N 6,88.

Вычислено, %: С 54,66; Н 5,06; N 6,70.

<sup>1</sup>H-спектр ЯМР (400 мгц) (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): δ = 7,56 ч./млн. (с, 1H).

Пример 6. N-[2-[4-(2-окси-этокси)фенил]-1-метилэтил]-2-окси-2-(2-трифторметил-тиазол-4-ил)этанамин.

Соединение получают аналогично примеру 1 путем взаимодействия 2-окси-2-(2-трифторметил-тиазол-4-ил)этанамин с 1-(4-2-оксиэтокси-фенил)пропан-2-оном и последующей очистки на колонне с силикагелем с использованием в качестве элюента этилацетата/метанола в соотношении 9:1. Выход 27,6% от теоретического.

Найдено, %: С 52,19; Н 5,57; N 7,13; S 8,40.

Вычислено, %: С 52,30; Н 5,42; N 7,18; S 8,21.

<sup>1</sup>H-спектр ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ = 7,60 ч./млн. (с, 1H); 7,57 ч./млн. (с, 1H).

Согласно <sup>1</sup>H-спектру ЯМР (400 мгц) имеется смесь диастереомеров в соотношении приблизительно 1:1.

Аналогично указанным примерам 1-6 получают следующие соединения:

N-[2-(4-Метиламинокарбонилметоксифенил)-1-метилэтил]-2-окси-2-(2-трифторметил-тиазол-4-ил)этанамин (пример 7).

Найдено, %: С 51,79; Н 5,55; N 10,91.

Вычислено, %: С 51,79; Н 5,31; N 10,17.

<sup>1</sup>H-спектр ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): δ = 7,575 ч./млн. (с, 1H); 7,595 ч./млн. (с, 1H).

Метиловый эфир 3-[2-(4-Карбометоксиметоксифенил)-1-метил-этил]-5-(2-трифторметил-тиазол-4-ил)-2-оксазолидинкарбоновой кислоты (пример 8).

N-[2-(4-Карбометоксиметоксифенил)-1-метилэтил]-N-метил-2-окси-2-(2-трифторметил-тиазол-4-ил)этанамин (пример 9).

Найдено, %: С 53,00; Н 5,06; N 6,64.

Вычислено, %: С 52,77; Н 5,36; N 6,48;

<sup>1</sup>H-спектр ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): δ = 7,555 ч./млн. (с, 1H);

7,575 ч./млн. (с, 1H).

N-[2-(4-Аминокарбонилметоксифенил)-1-метилэтил]-2-окси-2-(2-трифторметил-тиазол-4-ил)этанамин (пример 10).

Найдено, %: С 50,43; Н 5,19; N 10,37.

Вычислено, %: С 50,61; Н 5,00; N 10,42.

<sup>1</sup>H-спектр ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,850 ч./млн. (дд, =CH-OH); 4,775 ч./млн. (дд, =CH=OH).

N-[2-(4-Карбометоксифенил)-1-метил-этил]-2-(2-трифторметилтиазол-4-ил)морфолин (пример 11), т.пл. 86°C.

Найдено, %: С 53,14; Н 4,85; N 6,54.

Вычислено, %: С 53,01; Н 4,92; N 6,51.

N-[2-(4-Карбометоксиметоксифенил)этил]-2-окси-2-(2-трифторметил-тиазол-4-ил)этанамин (пример 12), т.пл. 91-92°C.

Найдено, %: С 50,74; Н 4,94; N 6,84; S 8,10.

Вычислено, %: С 50,49; Н 4,74; N 6,93; S 7,93.

Метиловый эфир 3-[2-[4-(2-карбометокси-1-метилэтил)фенил]-1-метил-этил]-5-(2-трифторметил-тиазол-4-ил)-2-оксазолидинкарбоновой кислоты (пример 13).

Найдено, %: С 55,33; Н 5,23; N 4,96; S 6,64.

Вычислено, %: С 55,41; Н 5,05; N 5,62; S 6,43.

<sup>1</sup>H-спектр ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): δ = 5,10 ч./млн. (с, 2H); 5,23 ч./млн. (с, 1H); 5,27 ч./млн. (с, 1H).

N-[2-(4-Карбоксиметоксифенил)-1-метилэтил]-N-(2-оксиэтил)-2-окси-2-(2-трифторметил-тиазол-4-ил)этанамин (пример 14), т.пл. 83-85°C.

Найдено, %: С 50,70; Н 5,44; N 6,11.

Вычислено, %: С 50,88; Н 5,17; N 6,25.

N-[2-[4-(6-Оксигексокси)фенил]-1-метилэтил]-2-(2-трифторметил-тиазол-4-ил)морфолин (пример 15).

Найдено, %: С 58,57; Н 6,49; N 5,79; S 6,91.

Вычислено, %: С 58,46; Н 6,61; N 5,93; S 6,78.

<sup>1</sup>H-спектр ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): δ = 7,61 ч./млн. (с, 1H); 7,57 ч./млн. (с, 1H).

N-[2-(4-Карбоксиметоксифенил)-1-метилэтил]-2-(2-хлор-тиазол-4-ил)морфолин (пример 16), т.пл. 80-90°C (разложение).

Найдено, %: С 54,40; Н 5,42; N 7,00; Cl 8,90.

Вычислено, %: С 54,47; Н 5,33; N 7,05; Cl 8,93.

N-[2-[4-(2-Этоксипрокси)фенил]-1-метилэтил]-2-(2-трифторметилтиазол-4-ил)морфолин (пример 17).

Найдено, %: С 56,65; Н 6,21; N 6,15; S 7,30.

Вычислено, %: С 56,74; Н 6,12; N 6,30; S 7,21.

<sup>1</sup>H-спектр ЯМР (400 мгц) (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): δ = 7,60 ч./млн. (с, 1H); 7,57 (ч./млн. (с, 1H).

Биологические опыты. Антидиабетическое действие. Антидиабетическое действие соединений формулы (I) известного соединения (N-[2-(4-карбоксиметоксиметил)-1-метилэтил]-2-окси-2'-фенилэтиламин) определялось на подопытных животных в качестве снижающего сахар крови действия. Исследуемые вещества для этого суспендировались в 1,5%-ной метилцеллюлозе и апплицировались мышам-самкам собственной селекции с помощью желудочного зонда. По истечении 30 мин 1 г глюкозы/кг веса тела растворялась в воде и подкожно апплицировалась. По истечении дальнейших 30 мин из ретроглазничного венозного сплетения отбиралась кровь. Из сыворотки определялась глюкоза методом гекоокиназы с помощью аналитического фотометра.

В табл. 1 указаны результаты опыта по определению снижения сахара крови по сравнению с контрольной группы.

Статистическая оценка осуществлялась t-тестом по Студенту с пределом значимости p 0,05.

Антиадипозное действие. Антиадипозное действие соединений формулы (I) и известного соединения определялось путем измерения повышения липолиза, вызываемого увеличением содержания глицерина в сыворотке. Опыт проводился аналогично опыту 1. Глицерин определялся при помощи комбинированного ферментативного колориметрического теста с применением аналитического фотометра.

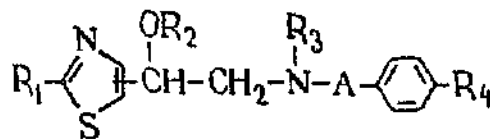
Результаты опыта приведены в табл. 2 по сравнению с контрольной группой.

Соединения формулы (I) относятся к категории малотоксичных веществ.

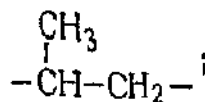
Как видно из табл. 1 и 2, соединения формулы (I) обладают более высоким биологически активным действием, чем указанное известное соединение.

# Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения производных тиазола общей формулы



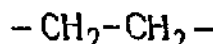
где А - группа - CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> - или



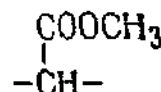
R<sub>1</sub> - хлор, метил или трифторметил;

R<sub>2</sub> - водород;

R<sub>3</sub> - водород или 2-оксиэтил, или R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> вместе образуют группу



или



R<sub>4</sub> - метоксигруппа, замещенная карбоксиллом, метоксикарбониллом, аминокарбониллом или метиламинокарбониллом, алкоксильная группа с 2-6 атомами углерода, замещенная на конце гидроксильном, или метилзамещенный этилен, замещенный на конце метоксикарбониллом,

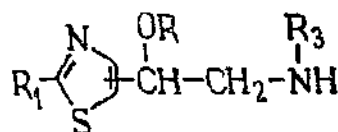
или их кислотно-аддитивных солей, отличающийся тем, что соединения общей формулы



где А и R<sub>4</sub> имеют указанные значения;

Z вместе с атомом водорода соседнего атома углерода радикала А представляет собой атом кислорода,

подвергают взаимодействию с соединением общей формулы

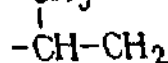


где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  имеют указанные значения, в среде уксусной кислоты в присутствии дианборгидрида натрия с

последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде кислотно-аддитивной соли.

Приоритет по признакам:

13.03.86 при А - группа -  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$  или  $\text{CH}_3$  группа,

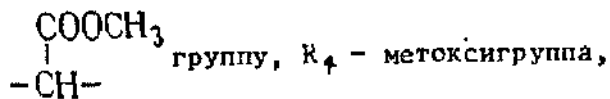


$R_1$  - хлор, метил или трифторметил;

$R_2$  - водород,  $R_3$  - водород или

$R_2$  и  $R_3$  вместе образуют

$-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$  или



замещенная карбоксилем, метоксикарбо-  
нилом, аминокарбоксилем или метилами-  
нокарбоксилем, алкоксильная группа с  
2-6 атомами углерода, замещенная на  
конце гидроксильной, или метилзамещен-  
ный этилен, замещенный на конце ме-  
токсикарбоксилем.

11.03.87 при  $R_3$  - 2-оксиэтил.

Т а б л и ц а 1

Соединение по примеру	Изменение, %, по сравнению с контрольной группой доза, мг/кг		
	0,3	1	3
1	-41	-	-
2	-	-59	-
3	-52	-	-
4	-36	-	-
5	-	-64	-
6	-	-70	-
7	-	-65	-
8	-36	-	-
9	-44	-	-
10	-	-	-68
11	-54	-	-
12	-	-	-72

Продолжение табл. 1

Соединение по примеру	Изменение, %, по сравнению с контрольной группой доза, мг/кг		
	0,3	1	3
13	-43	-	-
14	-57	-	-
15	-38	-	-
16	-36	-	-
17	-47	-	-
Сравнение	-	-48	-65

Т а б л и ц а 2

Соединение по примеру	Изменение, %, по сравнению с контрольной группой доза, мг/кг		
	0,3	1	3
1	-	-	+413
2	-	+307	-
3	+217	-	-
4	-	+368	-
5	-	+312	-
6	+221	-	-
7	-	+433	-
8	+156	-	-
9	-	+283	-
10	-	-	+504
11	+255	-	-
12	+144	-	-
13	-	-	+756
17	+198	-	-
Сравнение	+113	+279	+331

Составитель И. Дьяченко

Редактор М. Недолуженко

Техред Л. Олийник

Корректор Л. Патай

Заказ 2712

Тираж 325

Подписное

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

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101

