



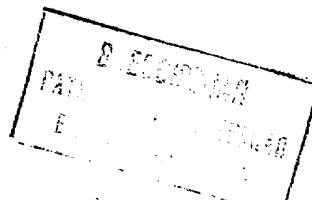
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1480767** **A3**

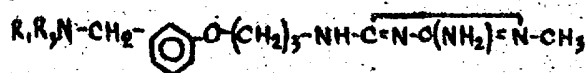
(51) 4 C 07 D 249/14, A 61 K 31/41

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



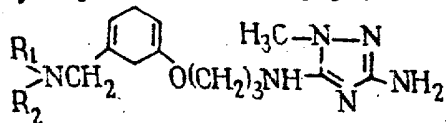
- (21) 3787351/23-04
(22) 07.09.84
(31) 3145/83
(32) 09.09.83
(33) HU
(46) 15.05.89. Бюл. № 18
(71) Эдът Дьерьсерведьесети, Дьяр (HU)
(72) Йожеф Райтер и Петер Крайчи (HU)
(53) 547.491.07(088.8)
(56) Европейский патент № 28483, кл. C 07 D 249/14, опублик. 1981.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ДИГИДРОАРИЛОКСИАЛКИЛАМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛА ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИГОДНЫХ СОЛЕЙ ПРИСОЕДИНЕНИЯ КИСЛОТ
(57) Изобретение касается производных диарилоксиалкиламино-1,2,4-триазола, в частности получения соединений общей ф-лы



где $R, R_2 N$ - цикл пиперидина или пирролидина, или их фармакологически

приемлемых солей, подавляющих секрецию кислоты желудочного сока, стимулированного рецепторами гистамина H_2 . Цель - повышение выхода и качества целевых веществ. Синтез ведут восстановлением эквивалентным количеством натрия соответствующего арилоксиамина при температуре от -83 до -33°C с последующим отделением активного изомера от неактивного дигидроарил-оксиалкиламины с помощью дистилляции. Затем активный изомер обрабатывают N-цианоиминодитиокарбаминовой кислотой при $20-120^\circ\text{C}$ в среде растворителя (изопропанола, ди-n-пропилового эфира, хлороформа, бензола, ацетонитрила, диметилформамида) с последующим отделением остатка неактивного изомера и обработкой 1-1,5-кратным молярным избытком метилгидразина при $20-117^\circ\text{C}$ в среде n-бутанола. При этом полученный продукт переводят в соль обработкой нужной кислотой. Эти условия обеспечивают увеличение выхода до 93,3% с чистотой до 90%.

Изобретение относится к усовершенствованным способам получения производных дигидроарил-оксиалкиламино-1,2,4-триазола общей формулы

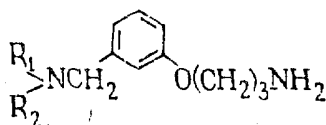


где R_1 и R_2 вместе с азотом образуют пиперидиновый или пирролидиновый цикл,

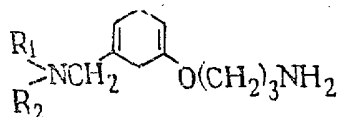
или их фармакологически пригодных солей присоединения кислот, подавляющих секрецию кислоты желудочного сока, стимулированного рецепторами гистамина- H_2 .

Цель изобретения - увеличение выхода и повышение качества целевых продуктов за счет осуществления восстановления арильного ядра арилоксиамины общей формулы

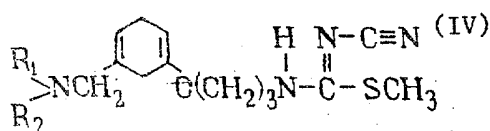
(19) **SU** (11) **1480767** **A3**



где R₁ и R₂ имеют указанные значения металлическим натрием в жидком аммиаке при температуре от -83 до -33°С, отделения полученного дигидроарилокси-алкиламина общей формулы



где R₁ и R₂ имеют указанные значения неактивного изомера и обработки диметилловым эфиром N-цианиминодитиокарбаминовой кислоты при 20-120°С в среде растворителя, такого как изопропиловый спирт, ди-п-пропиловый эфир, хлороформ, бензол, ацетонитрил, диметилформамид, и последующей обработки соединения общей формулы



где R₁ и R₂ имеют указанные значения после освобождения от остатка неактивного изомера путем кристаллизации 1-1,5-кратным молярным избытком метилгидразина при 20-117°С.

Пример 1. Получение 3-[[5-(1-пирролидинилметил)-1,4-циклогексадиенил]-окси-1-пропиламина.

А. К 19,9 г (0,085 моль) 3-(1-пирролидинилметил)-фенокси-1-пропиламина добавляют 19,8 г (0,425 моль) этанола, после чего в раствор конденсируют 500 мл газообразного аммиака. Реакционную смесь охлаждают в бане ацетон-сухой лед до -85°С и добавляют 10,00 г (0,425 моль) металлического натрия порциями так, чтобы вторую и дальнейшие порции добавляли только после полного обесцвечивания раствора. После добавления 1 г натрия реакцию продолжают при -33°С без охлаждающей бани. После добавления последней порции натрия голубая окраска реакционной смеси остается на 2,5-3 ч. После окончательного исчезновения окраски реакционную смесь нагревают в течение 30 мин до кипения. Добавлением 29,7 г (0,555 моль) хлористого аммония отгоняют аммиак и остаток растворяют в 400 мл диэтилового эфира. Неорганическую соль от-

фильтровывают и шесть раз промывают диэтиловым эфиром по 100 мл. Эфирные растворы объединяют и упаривают при пониженном давлении. Остаток подвергают фракционированной вакуумной дистилляции. Получают 18,6 г продукта с т.кип. 162-168°С (1 мм рт.ст), который состоит из смеси 4:1 целевого соединения и 3-[[3-(1-пирролидинилметил)-1,4-циклогексадиенил]-окси-1-пропанамина. Изомерную смесь при пониженном давлении (1 мм рт.ст) подвергают фракционированной дистилляции. Полученный продукт с т.пл. 166-168°С содержит более 90% целевого соединения. Выход 73,9%.

В. Процесс ведут аналогично примеру 1А, за исключением того, что применяют металлический натрий в количестве 4,4 г (0,19 моль).

После повторной дистилляции получают 15,1 г целевого продукта с т.пл. 165-167°С. Выход 67,6%.

Пример 2. Получение метилового эфира N-циано-N'-[[3-[5-(1-пирролидинилметил)-1,4-циклогексадиенил]-окси]-пропилкарбамимид-отиокислоты.

А. 9 г (0,038 моль) полученного по примеру 1 3-[[5-(1-пирролидинилметил)-1,4-циклогексадиенил]-окси]-1-пропиламина растворяют при комнатной температуре в 10 мл изопропанола. К полученному раствору добавляют 5,5 г (0,038 моль) диметилового эфира N-цианоиминодитиокарбаминовой кислоты. Реакция начинается при комнатной температуре с образованием меркаптана. Реакционную смесь 0,5 г выдерживают и 0,5 ч нагревают до кипения и затем упаривают при пониженном давлении. Полученный сотового типа остаток при подогревании растворяют в 40 мл ацетонитрила. Раствор охлаждают, высадившиеся кристаллы отфильтровывают и промывают с ацетонитрилом. Получают 1,1 г целевого соединения с т.пл. 117-119°С. После сгущения маточника получают 11,5 г целевого соединения. R_f = 0,45 (на силикагеле 60 пластин; растворитель: смесь этилацетат - пиридин-вода-уксусная кислота 60:20:11:6).

В. Процесс ведут аналогично примеру 2А, за исключением того, что в качестве растворителя применяют 40 мл ди-п-пропилового эфира и реакционную смесь нагревают до кипения в течение 5 ч. Получают 11,4 г продукта сотового типа. R_f = 0,44 (раствори-

тель имеет указанный в примере 2А состав). Продукт идентичен полученному по примеру 2А соединению.

С. Процесс ведут аналогично примеру 2А, за исключением того, что в качестве растворителя применяют хлороформ и реакционную смесь нагревают до кипения в течение 4,5 ч, $R_f = 0,45$ (при применении описанного в примере 2А растворителя). Продукт идентичен полученному по примеру 2А соединению.

Д. Процесс ведут аналогично примеру 2А, за исключением того, что в качестве растворителя применяют 100 мл бензола и реакционную смесь нагревают до кипения в течение 10 мин. Получают 11,3 г идентичного полученному по примеру 2А соединению продукта, $R_f = 0,45$ (растворитель имеет указанный в примере 2А состав).

Е. Процесс ведут аналогично примеру 2А, за исключением того, что в качестве растворителя применяют 40 мл ацетонитрила и реакционную смесь нагревают до кипения в течение 4,5 ч. Получают 11,5 г продукта, идентичного получаемому по примеру 2А соединению, $R_f = 0,44$ (растворитель имеет указанный в примере 2А состав).

Ф. Процесс ведут аналогично примеру 2А, за исключением того, что в качестве растворителя применяют 40 мл ацетонитрила и реакционную смесь нагревают до кипения в течение 4,5 ч. Получают 11,5 г продукта, идентичного полученному по примеру 2А соединению, $R_f = 0,44$ (растворитель имеет указанный в примере 2А состав). Выход практически количественный.

Г. 9 г (0,038 моль) 3-[[5-(1-пирролидинилметил)-1,4-циклогексадиенил]-окси]-1-пропиламина растворяют при комнатной температуре в 10 мл диметилформамида. К полученному раствору добавляют 5,5 г (0,038 моль) диметилового эфира N-цианоиминодитиокарбаминной кислоты. Реакционную смесь отстаивают при 120°C в течение 5 ч, охлаждают, выпивают в 100 мл воды и четырежды экстрагируют 30 мл хлороформом. Хлороформенные фазы объединяют, сушат над безводным сульфатом магния и отфильтровывают. Остаток растворяют в 35 мл ацетонитрила при подогреве. Полученный раствор охлаждают, выпавшие в осадок кристаллы от-

фильтровывают и промывают ацетонитрилом. Получают 0,8 г метилового эфира N-циано-N'-3-[[3-(1-пирролидинилметил)-1,4-циклогексадиенил]-окси]-пропилкарбаминотиокислоты, т.пл. 116-118°C. После упаривания маточника получают 9,2 г продукта сотового типа, $R_f = 0,46$ (растворитель имеет указанный в примере 2А состав). Продукт идентичен соединению, полученному по примеру 2А.

Пример 3. Получение 1-метил-N⁵-{3-[5-(1-пирролидинилметил)-1,4-циклогексадиенил]-окси}-пропил-1Н,1,2-триазол-3,5-диамина.

А. 9 г (0,027 моль) полученного по примерам 2А-2Г метилового эфира N-циано-N'-3-[[5-(1-пирролидинилметил)-1,4-циклогексадиенил]-окси]-пропилкарбаминотиокислоты растворяют при комнатной температуре в 200 мл н-бутанола. К раствору добавляют 1,24 г (0,02 моль) метилгидразина. Реакция начинается сразу же с образованием меркаптана. Реакционную смесь нагревают до кипения в течение 20 мин и выдерживают при этой температуре в течение 20 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. Сотового типа остаток выливают в смесь 20 мл циклогексана и 5 мл ацетонитрила. Смесь охлаждают, выпавшие в осадок кристаллы фильтруют и промывают ацетонитрилом. Получают 7,5 г целевого соединения, выход 83,8%, т.пл. 81-84°C. Сырой продукт перекристаллизовывают из 60 мл смеси этилацетат циклогексан (1:4). Получают 6,8 г целевого соединения с выходом 76% и т.пл. 86-87°C.

В. Процесс ведут аналогично примеру 3А, за исключением того, что в качестве растворителя применяют ди-н-пропиловый эфир. После перекристаллизации получают 5,4 г (60,3%) целевого соединения. Продукт идентичен полученному по примеру 3А соединению, т.пл. 86-87°C.

С. Процесс ведут аналогично примеру 3А, за исключением того, что в качестве растворителя применяют бензол. После перекристаллизации получают 5,1 г целевого соединения, выход 57%, т.пл. 85-88°C. Продукт идентичен полученному по примеру 3А соединению.

Д. Процесс ведут аналогично примеру 3А, за исключением того, что при-

меняют 1,86 г (0,041 моль) метилгидразина. После перекристаллизации получают 6,6 г целевого соединения, выход 73,9%, т.пл. 85-87°C. Продукт идентичен полученному по примеру 3А соединению.

Пример 4. Получение 3-[[5-(1-пиперидинилметил)-1,4-циклогексадиенил]-окси]-1-пропиламина.

4,62 г (0,1 моль) этанола добавляют к 5,97 г (0,02 моль) 3-[3-(1-пиперидинилметил)-1-фенокси]-1-пропиламина и в полученном растворе конденсируют 200 мл аммиака. Смесь с помощью бани ацетон - сухой лед охлаждают до -75°C и добавляют порциями 2,1 г (0,105 моль) измельченного металлического натрия так, что вторую и последующие порции добавляют лишь тогда, когда окраска раствора полностью исчезает.

После добавления около 0,5 г натрия голубая окраска реакционной смеси остается на 2,5-3 ч. После окончательного обесцвечивания раствора реакционную смесь нагревают до кипения в течение 30 мин и добавляют 6,89 г (0,13 моль) хлористого аммония. Аммиак отгоняют, остаток растворяют в 200 мл диэтилового эфира, неорганическую соль отфильтровывают и шесть раз промывают по 50 мл эфира. Эфирные растворы объединяют и растворитель удаляют при пониженном давлении. Маслянистый остаток подвергают фракционированному вакуумному процессу дистилляции. Получают 4,85 г продукта (т.кип. 130-135°C при 0,3 мм рт.ст.), который состоит из смеси (4:1) целевого соединения и изомерного 3-[[3-(1-пиперидинилметил)-1,4-циклогексадиенил]-окси]-1-пропиламина. Изомерную смесь при 0,3 мм рт.ст. подвергают повторной фракционированной дистилляции. Кипящая при 133-135°C фракция содержит более 90% целевого соединения. Выход 78,0%.

Пример 5. Получение метилового эфира N-циано-3-[[5-(1-пиперидинилметил)-1,4-циклогексадиенил]-окси]-пропилкарбамидотиокислоты.

3,0 г полученного по примеру 4 чистого 3-[[5-(1-пиперидинилметил)-1,4-циклогексадиенил]-окси]-1-пропиламина растворяют в 30 мл диэтилового эфира и добавляют 1,75 г (0,012 моль) диметилового эфира N-цианоиминодитиокарбаминовой кислоты

с образованием метилмеркаптана. Реакционную смесь нагревают до кипения в течение 2 ч и затем упаривают. Белый твердый остаток суспендируют в небольшом количестве эфира и отфильтровывают. Получают 3,9 г целевого соединения, выход 93,3%, т.пл. 90-95°C. После перекристаллизации из изопропанола продукт плавится при 95-97°C.

Пример 6. Получение 1-метил-N⁵-3-[[5-(1-пиперидинилметил)-1,4-циклогексадиенил]-окси]-пропил-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

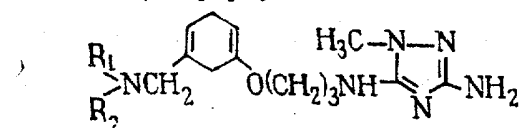
1,74 г (0,005 моль) метилового эфира N-циано-N⁵-3-[[5-(1-пиперидинилметил)-1,4-циклогексадиенил]-окси]-пропилкарбамидотиокислоты растворяют в 5 мл бутанола, после чего к раствору добавляют 0,62 г (0,054 моль) метилгидразина. Реакция начинается сразу же с образованием меркаптана. Через 20 мин реакционную смесь нагревают до кипения и выдерживают при этой температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждают, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток растворяют в небольшом количестве смеси (4:1) циклогексан-этилацетат. Раствор охлаждают, выпавшие в осадок кристаллы фильтруют. Получают 1,5 г целевого продукта, выход 86,2%, т.пл. 100-103°C. После перекристаллизации из смеси 4:1 циклогексан - этилацетат продукт плавится при 105-106°C.

Фумарат 1-метил-N⁵-3-[[5-(1-пиперидинилметил)-1,4-циклодиенил]-окси]-пропил-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина плавится при 116-120°C.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет получать соединения формулы (1) с общим выходом ~56%.

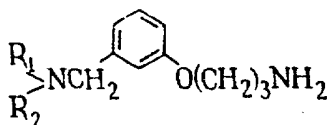
5 Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Способ получения производных дигидроарилоксиалкиламино-1,2,4-триазола общей формулы

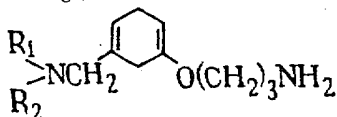


где R₁ и R₂ вместе с атомом азота образуют пиперидиновый или пирролидиновый цикл, или их фармацевтически пригодных солей присоединения кислот, включающий восстановление производных арилокси-

алкиламина натрием в жидком аммиаке в присутствии спирта, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что, с целью увеличения выхода и повышения качества целевых продуктов, арилоксиамин общей формулы

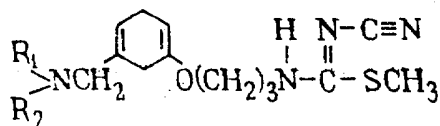


где R_1 и R_2 имеют указанные значения, восстанавливают эквивалентным количеством натрия при температуре от -83 до -33°C , полученный дигидроарил-оксиалкиламин общей формулы



где R_1 и R_2 имеют указанные значения, отделяют от неактивного изомера дистиляцией, затем обрабатывают димети-

ловым эфиром N-цианоиминодитиокарбаминной кислоты при $20-120^\circ\text{C}$ в среде растворителя, такого как изопропиловый спирт, ди-n-пропиловый эфир, хлороформ, бензол, ацетонитрил, диметилформамид, полученное соединение общей формулы



где R_1 и R_2 имеют указанные значения, освобождают от остатка неактивного изомера кристаллизацией и обрабатывают 1-1,5-кратным молярным избытком метилгидразина при $20-117^\circ\text{C}$ в н-бутаноле, полученное целевое соединение в случае необходимости переводят в соль обработкой соответствующей кислотой.

Редактор А.Огар

Составитель Г.Коннова
Техред Л.Сердюкова

Корректор С.Патрушева

Заказ 2564/58

Тираж 352

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