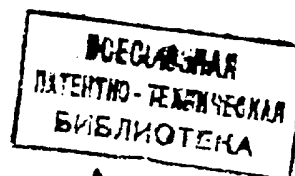




ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

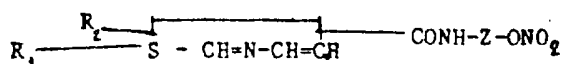
(51) $S\ C\ 07\ D\ 277/56, 417/04//A\ 61\ K\ 31/425,$
($C\ 07\ D\ 417/04, 277:56, 295:125$)
($C\ 07\ D\ 417/04, 213:78, 277:56$)

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



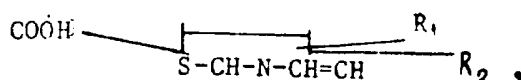
- (21) 4356158/04
(22) 19.07.88
(31) 8717068
(32) 20.07.87
(33) GB
(46) 15.01.92. Бюл. № 2
(71) Фудзисава Фармасьютикал Ко.,
Лтд (JP)
(72) Йоуити Сисокава, Коити Такимото
и Кохей Такенака (JP)
(53) 547.789.4.07 (088.8)
(56) Европейский патент № 0127150,
кл. $C\ 07\ D\ 211/90$, опублик. 1984.
Патент США № 4000179, кл. 260-
467, опублик. 1976.
Патент США № 4065488, кл. 260-
467, опублик. 1977.
Патент США № 4200640, кл. 424-
266, опублик. 1980.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТИАЗОЛИЛКАР-
БАМОИЛЗАМЕЩЕННЫХ ЭФИРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
АЗОТНОЙ КИСЛОТЫ ИЛИ ИХ АДДИТИВНЫХ
СОЛЕЙ С ГАЛОИДВОДОРОДНЫМИ КИСЛОТАМИ
(57) Изобретение относится к гетеро-
циклическим соединениям, в частнос-
ти к получению тиазолилкарбамоилза-
мещенных эфирных производных азотной
кислоты



где R - H или галоген, C_1-C_4 -алкил,
трифторметил, фенил, нитрофенил, пи-

ридил, морфолино, пиперидино, амина,
 C_2-C_4 -алканоиламино, бензамидо, C_1 -
 C_4 -алкоксикарбониламино, N-(C_1-C_4 -ал-
кил)амино, N,N-ди(C_1-C_4 -алкил)амино,
N-(C_1-C_4 -алкил)-N-(C_2-C_4 -алканоил)амино,
3-(C_1-C_4 -алкил)уреидогруппа или N,N-
ди(C_1-C_4 -алкил)амино - C_1-C_4 -алкил,
 R_2 - H или C_1-C_4 -алкил и Z - C_1-C_4 -
алкилен, возможно замещенный одной
или двумя нитрооксигруппами, или
 C_1-C_4 -алкиленокси- C_1-C_4 -алкилен, или
их аддитивных солей с галоидводород-
ными кислотами, которые обладают со-
судорасширяющей активностью. Цель -
разработка способа получения более
активных соединений. Получение
ведут из соединения формулы



где R_1 и R_2 имеют указанные значения
в виде его реакционноспособного
производного по карбоксигруппе, та-
кого как галоидангидрид и соединения
ф-лы $H_2N-Z-ONO_2$, где Z имеет указан-
ные значения, в виде его соли в среде
безводного органического растворителя
в присутствии органического основания
в условиях охлаждения, предпочтитель-
но при $0-5^\circ\text{C}$, с выделением целевого
продукта в свободном виде или в виде
аддитивной соли с галоидводородной
кислотой.

Изобретение относится к способу получения новых биологически активных химических соединений, а именно тиазолилкарбамоилзамещенных эфирных производных азотной кислоты или их аддитивных солей с галоидводородными кислотами, которые обладают сосудорасширяющей активностью и могут найти применение в медицине для терапевтического лечения сердечно-сосудистых нарушений у людей.

Цель изобретения - получение нового гетероциклического класса карбамоилзамещенных эфирных производных азотной кислоты, обладающих повышенной и более продолжительной эффективностью сосудорасширяющего действия.

Пример 1. Получение N-(2-нитрооксиэтил)-2-метил-4-тиазолкарбаксамида и его гидрохлорида.

а. Пятихлористый фосфор (13,35 г) добавляют малыми порциями к суспензии 2-метил-4-тиазолкарбоновой кислоты (7,65 г) в сухом дихлорметане в течение 10 мин. Образовавшуюся смесь тщательно перемешивают 1,5 ч при комнатной температуре и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в осушенном бензоле (40 мл) и смесь концентрируют при пониженном давлении. Получают желтый порошок 2-метил-4-тиазолкарбонилхлорида (9,0 г).

б. Триэтиламин (14,91 мл) по каплям добавляют к суспензии нитратной соли 2-аминоэтилнитрата (8,18 г) в осушенном дихлорметане (95 мл) при охлаждении льдом с водой. Полученный 2-метил-4-тиазолкарбонилхлорид добавляют малыми порциями в суспензию при 0-5°C в течение 40 мин. Образовавшуюся смесь перемешивают 30 мин при той же самой температуре и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в смеси с водой и этилацетата, органический слой отделяют, промывают рассолом и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривают при пониженном давлении. Получают маслянистый продукт N-(2-нитрооксиэтил)-2-метил-4-тиазолкарбаксамида.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3280, 3135, 1647, 1618, 1545, 1278.

в. N-(2-Нитрооксиэтил)-2-метил-4-тиазолкарбаксамид превращают в хлористоводородную соль обычным образом, затем соль подвергают перекристалли-

зации из этанола. Получают белые кристаллы гидрохлорида N-(2-нитрооксиэтил)-2-метил-4-тиазолкарбаксамида. Т.пл. 133-134°C (разл.).

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3200, 1660, 1620, 1286, 880.

ЯМР (пердейте-ро-ДМСО, δ): 2,71 (3H, c); 3,61 (2H, кватет, $J=5$ Гц), 4,66 (2H, т, $J=5$ Гц) 8,12 (1H, c) 8,60 (1H, шир.т., $J=5$ Гц) 12,80 (1H, c). Масс-спектр, m/e : 231, 185, 169, 155, 126.

Пример 2. Получение гидрохлорида N-(2-нитрооксиэтил)-2-(2-ацетамидо-4-тиазалил)-ацетамида.

а. По методике, описанной в примере 1а, получают 2-ацетамидо-4-тиазолил-ацетилхлорид гидрохлорид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 2660 (шир.), 1777, 1683, 1377.

б. По методике, описанной в примере 1б и в, непрерывно получают N-(2-нитрооксиэтил)-2-(2-ацетамидо-4-тиазолил)-ацетамидгидрохлорид. Т.пл. 82-85°C (этанол-диизопропиловый эфир).

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3420, 3240, 1699, 1650, 1612, 1540, 1380, 1279.

ЯМР (пердейте-ро-ДМСО, δ): 2,12 (3H, c); 3,27-3,68 (4H, м); 4,55 (2H, т, $J=5$ Гц); 6,88 (1H, c); 8,00 - 9,33 (3H, м).

Масс-спектр, m/e : 288, 245, 225, 183, 43.

Пример 3. Следующие вещества получают по методике, описанной в примерах 1а и б, непрерывно.

1). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-ацетамидо-4-тиазолкарбаксамид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3360, 3165, 3110, 1660, 1645, 1620, 1545, 1285, 1265, 1010, 865.

ЯМР-спектр (пердейте-ро-ДМСО, δ): 2,18 (3H, c); 3,45 (1H, шир.с.); 3,66 (2H, кватет, $J=5$ Гц); 4,59 (2H, т, $J=5$ Гц); 7,81 (1H, c); 8,11 (1H, т, $J=5$ Гц).

Масс-спектр, m/e : 274, 232, 211, 198, 169, 127, 43.

2). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-(N-метилацетамидо)-4-тиазолкарбаксамид.

Т.пл. 134-135°C (разл., этанол).

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3410, 1670, 1650, 1620, 1280, 890, 870.

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 2,40 (3H, c); 3,4-3,9 (2H, м); 3,75 (3H, c); 4,68

(2H, т, J = 5 Гц); 7,80 (1H, с); 8,51 (1H, шир.т., J = 5 Гц).

Масс-спектр, м/е: 288, 246, 212, 183, 141, 43.

3). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-бенз-амидо-4-тиазолкарбоксамид.

Т.пл. 154-155°C (разл., этилацетат-диизопропиловый эфир).

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 3355, 1650, 1630, 1535, 1285, 855, 705.

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 3,71 (2H, квартет, J = 5 Гц); 4,70 (2H, т, J = 5 Гц); 7,4-8,4 (7H, м); 12,60 (1H, с).

Масс-спектр (м/е): 336, 283, 260, 231, 105, 77.

4). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-(N,N-диметиламино)-4-тиазолкарбоксамид.

Т.пл.: 94-95°C (этилацетат-диизопропиловый эфир).

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 3360, 3300, 3090, 1640, 1620, 1560, 1540, 1280, 985, 875.

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 3,08 (6H, с); 3,63 (2H, квартет J = 6 Гц); 4,67 (2H, т, J = 6 Гц); 7,38 (1H, с); 8,30 (1H, шир.т. J = 6 Гц).

Масс-спектр, м/е: 260, 215, 197, 184, 155, 127.

5). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-метиламино-4-тиазолкарбоксамид.

Т.пл. 68-70°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 3350, 3220, 3110, 1645, 1630, 1585, 1540, 1285, 860.

ЯМР (CDCl₃, δ): 3,00 (3H, с); 3,76 (2H, квартет, J = 6 Гц); 4,63 (2H, т, J = 6 Гц); 5,5 (1H, шир. с); 7,37 (1H, с); 7,56 (1H, шир.с.).

Масс-спектр, м/е: 246, 183, 170, 141, 113.

6). N-(2-Нитрооксиэтил)-2,5-диметил-4-тиазолкарбоксамид.

Т.пл. 114-116°C (этанол-диизопропиловый эфир).

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1650, 1610, 1280, 880.

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 2,64 (3H, с); 2,71 (3H, с); 3,63 (2H, квартет, J = 6 Гц); 4,69 (2H, т, J = 6 Гц); 8,49 (1H, шир.т., J = 6 Гц).

Масс-спектр, м/е: 199, 182, 169, 140.

7). N-[1,1-Бис(нитрооксиметил)этил]-2-метил-4-тиазолкарбоксамид.

Т.пл. 78-81°C (диизопропиловый эфир - н-гексан).

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 3380, 3130, 1660, 1625, 1530, 1285, 995, 870, 760.

5 ЯМР (CDCl₃, δ): 1,57 (3H, с); 2,70 (3H, с); 4,83 (2H, д, J = 7 Гц); 4,98 (2H, д, J = 7 Гц); 7,40 (1H, шир. с); 7,95 (1H, с).

Масс-спектр, м/е: 244, 126.

10 8). N-[1,1-Бис(нитрооксиметил)-2-нитрооксиэтил]-2-метил-4-тиазолкарбоксамид.

Т.пл. 102-104°C (этилацетат-диизопропиловый эфир).

15 ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 3250, 1650, 1630, 1270, 855.

ЯМР (CDCl₃, δ): 2,72 (3H, с); 5,00 (6H, с); 7,60 (1H, шир.с); 7,98 (1H, с).

20 Масс-спектр, м/е: 305, 242, 126.

9). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-морфолино-4-тиазолкарбоксамид.

Т.пл. 127-128°C.

25 ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 3200, 1632, 1603, 1516, 1282, 1230, 1108, 893.

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 3,2-4,0 (10H, м); 4,66 (2H, т, J = 5,5 Гц); 7,49 (1H, с); 8,32 (1H, шир.т.), J = 6 Гц).

30 Масс-спектр, м/е: 302, 239, 226, 197.

10). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-пиперидино-4-тиазолкарбоксамид.

Т.пл. 96-98°C (разл.), н-гексан-этилацетат).

35 ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 3280, 1640, 1620, 1530, 1282.

ЯМР (CDCl₃, δ): 1,42-2,00 (6H, м); 3,22-3,93, (4H, м); 4,63 (2H, т, J = 5 Гц); 7,37 (1H, с); 7,47 (1H, шир.с.).

Масс-спектр, м/е: 300, 237, 224, 195.

45 11). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-фенил-4-тиазолкарбоксамид.

Т.пл. 94-95°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 3280, 1655, 1620, 1540, 1282.

50 ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 3,47-3,93 (2H, м); 4,73 (2H, т, J = 5 Гц); 7,42-7,77 (3H, м); 7,93-8,28 (2H, м); 8,35 (1H, с); 8,60-9,03 (1H, м).

Масс-спектр, м/е: 293, 247, 230, 217, 188.

55 12). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-(3-пиридил)-4-тиазолкарбоксамид.

Т.пл. 121-126°C (разл., н-гексан-хлороформ).

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3255, 1650, 1600, 1536, 1280.

ЯМР (DMCO-d_6 , δ): 3,52-3,95 (2H, c); 4,72 (2H, т, $J = 5$ Гц); 7,60 (1H, дд, $J = 6,8$ Гц); 8,28-8,57 (2H, м); 8,63-9,05 (2H, м); 9,30 (1H, д, $J = 2$ Гц).

Масс-спектр, m/e : 294, 248, 231, 218, 189.

13). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-лауреил-амино-4-тиазолкарбоксамид.

Т.пл. 122-126°C (разл. диизопропиловый эфир этилацетат).

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3130, 1675, (плечо), 1630, 1542, 1281.

ЯМР (CDCl_3 , δ): 0,67-1,67 (21H, м); 2,55 (2H, шир.т, $J = 7$ Гц); 3,67-4,00 (2H, м); 4,65 (2H, т, $J = 5$ Гц); 7,43 (1H, шир.с); 7,77 (1H, с); 9,33 (1H, шир.с.).

Масс-спектр, m/e : 414, 351, 183, 155, 127.

14). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-бутил-амидо-4-тиазолкарбоксамид.

Т.пл. 83-86°C (разл.).

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3390, 3145, 1630, 1540, 1280.

ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,03 (3H, т, $J = 7$ Гц); 1,50-2,35 (2H, м); 2,53 (2H, т, $J = 7$ Гц); 3,60-4,00 (2H, м); 4,65 (2H, т, $J = 5$ Гц); 7,43 (1H, шир.с); 7,77 (1H, с); 9,37 (1H, шир.с).

Масс-спектр, m/e : 302, 239, 232, 226, 197, 169, 71, 43.

15). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-метоксикарбониламино-4-тиазолкарбоксамид.

ИК-спектр, (пленка), см^{-1} : 3360 (плечо), 3170, 1718, 1622 (шир), 1540, 1280.

ЯМР (CDCl_3 , δ): 3,64-3,89 (2H, м); 3,91 (3H, с); 4,66 (2H, т, $J = 5$ Гц); 7,40 (1H, шир.с); 7,77 (1H, с); 8,29 (1H, шир.с).

Масс-спектр, m/e : 290, 227, 214, 185, 59.

16). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-(3-метилуреидо)-4-тиазолкарбоксамид.

Т.пл. 128-132°C (разл. n-гексан-этанол).

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3360, 1700, 1620, 1530 (шир), 1280.

ЯМР (DMCO-d_6 , δ): 2,73, (3H, д, $J = 4$ Гц), 3,45-3,87 (2H, м); 4,68 (2H, м, $J = 5$ Гц); 6,50-6,83 (1H, м); 7,65 (1H, с); 8,00-8,35 (1H, с); 10,48 (1H, шир. с).

Масс-спектр, m/e : 289, 288, 226, 212, 183, 46.

17). N-[2,3-Бис(нитроокси)пропил]

2-метил-4-тиазолкарбоксамид.

ЯМР (DMCO-d_6 , δ): 2,70 (3H, с); 3,6-4,05 (2H, м); 4,4-5,2 (2H, м); 5,3-5,8 (1H, м); 7,7 (1H, шир.с); 7,97 (1H, с).

10 Масс-спектр, m/e : 306, 243, 197, 155, 126, 98.

Пример 4. Следующие вещества получают по методике примеров 1а-в, непрерывно.

15 1). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-бутил-4-тиазолкарбоксамидгидрохлорид.

Т.пл. 113-114°C (этанол-диизопропиловый эфир).

20 ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3180, 3050, 2580 (плечо), 1658, 1630, 1580, 1282.

ЯМР (DMCO-d_6 , δ): 0,92 (3H, т, $J = 6$ Гц); 1,10-2,03 (4H, м); 3,03 (2H, шир.т., $J = 6$ Гц); 3,43-3,83 (2H, м); 4,67 (2H, т, $J = 5$ Гц); 8,13 (1H, с); 8,20 (1H, с); 8,53 (1H, шир.с.).

Масс-спектр, m/e : 273, 227, 211, 197, 168.

30 2). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-(N,N-диметиламинометил)-4-тиазолкарбоксамид гидрохлорид.

Т.пл. 119-120°C (разл., этанол).

35 ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3340, 3075, 2550, 2450, 1655, 1625, 1540, 1280, 1270, 865.

ЯМР (DMCO-d_6 , δ): 2,88 (6H, с); 3,68 (2H, квартет, $J = 5$ Гц); 4,72 (2H, т, $J = 5$ Гц); 4,76 (2H, с); 8,47 (1H, с); 8,81 (1H, шир.т, $J = 5$ Гц); 11,5 (1H, шир.с.).

Масс-спектр, m/e : 275, 274, 231, 185, 155, 126, 58, 44.

45 3). N-(2-Нитрооксиэтил)-4-метил-5-тиазолкарбоксамид гидрохлорид.

Т.пл. 76-78°C (разл., этанол-диизопропиловый эфир).

50 ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3275, 3150, 2375, 1940, 1820, 1664, 1638, 1609, 1538, 1282, 1274.

ЯМР (DMCO-d_6 , δ): 2,60 (3H, с); 3,61 (2H, кв, $J = 5$ Гц); 4,69 (2H, т, $J = 5$ Гц); 8,30 (2H, с); 8,67 (1H, шир.т., $J = 5$ Гц); 9,23 (1H, с).

Масс-спектр, m/e : 231, 185, 168, 155, 126.

Пример 5. Следующие вещества получают по методике примеров 1а и б, непрерывно.

1). N-(2-Нитрооксиэтил)-4-тиазолкарбоксамид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3300, 3070, 1648, 1620, 1535, 1277.

2). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-амино-4-тиазолкарбоксамид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3350, 3280, 3175, 1635 (плечо), 1620 (плечо), 1605, 1542, 1522, 1282.

3). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-хлор-4-тиазолкарбоксамид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3315, 3080, 1640 (плечо), 1615, 1535, 1280.

4). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-тиазолкарбоксамид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3280, 3085, 1650, 1520, 1275.

5). N-(2-Нитрооксиэтил)-5-метил-2-тиазолкарбоксамид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3300, 1650 (плечо), 1625, 1540, 1280.

6). N,N'-Бис-(2-нитрооксиэтил)-2,4-тиазолдикарбоксамид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3410, 1671, 1625, 1610, 1540, 1281.

7). N-(2-Нитрооксиэтил)-3-(2-метил-4-тиазолил)-(Е)-пропенамид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3200, 3105, 1645, 1610, 1550, 1280.

8). N-(2-Нитрооксиэтил)-3-(4-тиазолил)-(Е)-пропенамид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3250, 3080, 1650, 1620, 1558, 1277.

9). N,N'-Бис-(2-нитрооксиэтил)-2,5-тиазолдикарбоксамид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3300, 3230, 1625, 1610, 1515, 1275, 865, 845.

10). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-трифтор-метил-5-тиазолкарбоксамид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3320, 1625, 1550, 1290, 1280, 1150, 1040, 860.

11). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-трифторметил-4-тиазолкарбоксамид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3270, 1650, 1620, 1535, 1275.

12). N-[2-(2-Нитрооксиэтокси)этил]-2-метил-5-тиазолкарбоксамид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3310, 1610, 1560, 1275, 1120, 870, 850.

13). N-[2-(2-Нитрооксиэтокси)этил]-5-тиазолкарбоксамид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3280, 3070, 1640, 1620, 1540, 1280, 1110.

14). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-фенил-5-тиазолкарбоксамид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3300, 1622, 1550, 1278.

15). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-(3-нитрофенил)-4-тиазолкарбоксамид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3395, 3110, 1650, 1620, 1520, 1340, 1278.

16). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-(2-нитрофенил)-4-тиазолкарбоксамид.

ИК-спектр (пленка), см^{-1} : 3400, 3120, 1655 (плечо), 1625, 1525, 1357, 1280.

17). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-метил-4-тиазолкарбоксамид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3280, 3135, 1647, 1618, 1545, 1278.

Пример 6. Следующие вещества получают по методике примеров 1в, непрерывно.

1). N-(2-Нитрооксиэтил)-2,4-диметил-5-тиазолкарбоксамид гидрохлорид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3175, 2270 (шир.), 1890, 1660, 1620, 1525, 1278.

2). N-(2-Нитрооксиэтил)-2-метил-5-тиазолкарбоксамид гидрохлорид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3230, 2400, 1655, 1610, 1550, 1285, 880, 860.

3). N-(2-Нитрооксиэтил)-5-тиазолкарбоксамид гидрохлорид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3200, 3110, 3060, 2500, 1655, 1630, 1545, 1280, 995, 860, 845.

4). N-(3-Нитрооксипропил)-2-метил-4-тиазолкарбоксамид гидрохлорид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3180, 3060, 2650, 1660, 1620, 1550, 1280, 875.

5). N-[2-(2-Нитрооксиэтокси)этил]-2-метил-4-тиазолкарбоксамид гидрохлорид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3190, 3060, 1650, 1630, 1560, 1290, 900, 860.

6). N-(4-Нитрооксибутил)-2-метил-4-тиазолкарбоксамид гидрохлорид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3200, 3080, 1665, 1625, 1560, 1285.

7). N-[2-(2-Нитрооксиэтокси)этил]-4-тиазолкарбоксамид гидрохлорид.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3400, 3220, 3055, 1905, 1640 (шир.), 1540, 1280.

Целевые соединения и их фармацевтически приемлемые аддитивные соли с галоидводородными кислотами предложенного способа обладают сосудорасширяющей активностью и длительным воздействием и являются пригодными в качестве сосудорасширяющего агента.

Результаты испытания представительного соединения способа по изобретению следующие.

1). Влияние на выделенную аорту крысы.

Метод испытания.

Из крыс удаляют аорты. Из аорты вырезают спиральные полосы длиной ~10 мм и суспендируют в органической бане, содержащей раствор Тироде, при 37°C, продуваемый газовой смесью из 95% кислорода и 5% диоксида углерода. Тонус полос записывают на многоканальном самописце с преобразователем сила - перемещение. После доведения начального напряжения пока до 0,5 г в органическую баню добавляют $3,2 \cdot 10^{-8}$ моль/л норэпинефрина, чтобы усилить тонус полос аорты до 0,9-1,1 г. После этого добавляют кумулятивные концентрации испытуемого вещества и окончательно задают 10^{-4} моль/л папаверина, чтобы определить максимальную релаксацию. Величины эффективной дозы ($ЭД_{50}$) рассчитывают путем интерполяции кривых: средняя кумулятивная доза - активность (эффект папаверина, 10^{-4} моль/л, равен 100%).

Испытуемые вещества.

N-(2-Нитрооксиэтил)-2-метил-4-тиазолкарбоксамид гидрохлорид (соединение 1) N-(2-нитрооксиэтил)-4-тиазолкарбоксамид (соединение 2), N-(2-нитрооксиэтил)-5-метил-4-тиазолкарбоксамид (соединение 3) и N-(2-нитрооксиэтил)-3-пиридинкарбоксамид (сравнительное соединение А).

Результаты испытания.

Испытуемое соединение	Значение $ЭД_{50}$, г/мл
[1]	$9,1 \cdot 10^{-8}$
А	$9,4 \cdot 10^{-7}$

2). Влияние на крыс с нормальным кровяным давлением.

Метод испытания.

Использовали самцов крыс линии SD, возрастом 7-9 нед, со средним давле-

нием крови 100-125 мм рт.ст. и весом 245-375 г. Животным вводили тонкую трубочку в левую бедренную артерию и измеряли среднее давление крови и частоту работы сердца с помощью преобразователя давления. Лекарства задавали перорально. Животных лишали пищи приблизительно в течение 18 ч до введения пероральной дозы. Испытуемые лекарства растворяли в растворе соли или этаноле и вводили перорально в дозах 10 мг/кг. Длительность половины максимального понижающего давления эффекта рассчитывали как $T_{1/2}$.

Испытуемые соединения: Соединение 1, соединение 2, соединение 3 и соединение А.

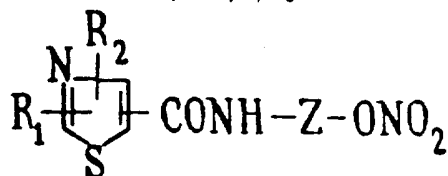
Результаты испытания:

Испытуемое соединение	$T_{1/2}$, мин
1	100
2	200
3	100
А	50

Как видно из приведенных результатов испытания, вещества предложенного способа обладают не только повышенной сосудорасширяющей активностью, но также более продолжительным действием этой эффективности по сравнению с известным соединением. Кроме того, они относятся к веществам с низкой токсичностью, т.е. являются полезными для лечения сердечно-сосудистых нарушений.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения тиазолилкарбамоилзамещенных эфирных производных азотной кислоты общей формулы



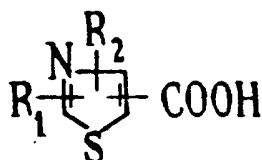
где R_1 - водород или галоген, C_1 - C_4 -алкил, трифторметил, фенил, нитрофенил, пиридил, морфолино, пиперидино, аминок, C_2 - C_{12} алканоиламино, бензамидо, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил-амино, N-(C_1 - C_4 -алкил)амино, N,N-ди-(C_1 - C_4 -алкил)амино, N-(C_1 - C_4 -алкил)-N-(C_2 - C_4 -алканойл)амино, 3-(C_1 - C_4 -

алкилуридогруппа или N,N-ди-(C₁-C₄-алкил)амино-C₁-C₄-алкил;

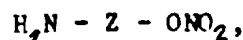
R₂ - водород или C₁-C₄-алкил;

Z - C₁-C₄-алкилен, возможно замещенный одной или двумя нитрооксигруппами, или C₁-C₄-алкиленокси-C₁-C₄-алкилен,

или их аддитивных солей с галоидводородными кислотами, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что, осуществляют взаимодействие соединения общей формулы



где R₁ и R₂ - каждый имеет указанные выше значения, в виде его реакционноспособного производного по карбоксигруппе, такого как галоидангидрид, с соединением формулы



где Z имеет указанные значения, в виде его соли, в среде безводного органического растворителя в присутствии органического основания в условиях охлаждения, предпочтительно при 0-5°C, с выделением целевого продукта в свободном виде или в виде аддитивной соли с галоидводородной кислотой.

Составитель З. Латыпова

Редактор М. Келемеш

Техред Л. Олийнык

Корректор Л. Пилипенко

Заказ 207

Тираж

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