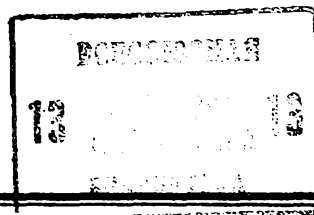




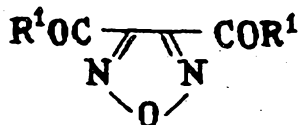
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 3486446/23-04
(22) 01.09.82
(31) Р 3134849.1
(32) 03.09.81
(33) ФРГ
(46) 30.01.85. Бюл. № 4
(72) Карл Шёнафингер (Италия), Руди Бейерле (ФРГ), Пьеро Антонио Марторана (Италия) и Рольф-Эберхард Нитц (ФРГ)
(71) Касселла АГ (ФРГ)
(53) 547.793.2(088.8)
(56) 1. Хмельницкий Л.И., Новиков С.С. и Годовикова Т.И. Химия фуранов, М., "Наука", 1981, с. 102.

- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,5-ОКСАДИАЗОЛ-3,4-БИС-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЛИ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ
(57) Способ получения производных 1,2,5-оксадиазол-3,4-бис-карбонической кислоты общей структурной формулы (I)



где R^1 - группа $-NHR^2$ $-NH^3R^4$;
 R^2 - алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, циклопентил, циклогексил, аралкил, кото-

рый может быть незамещен или замещен 1 или 2 метоксигруппами, 2-пиридил-метил, $-CH_2-CH_2-(CH_2)_m-OCH_3$ -группа, в которой $m=0$, или 1,2-оксиэтил, 2-диэтил-амино-этил;

R^3 и R^4 - независимо друг от друга низший алкил или R^3 и R^4 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют морфолин, пиперидил или пирролил,

или их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, отличающийся тем, что амид 1,2,5-оксадиазол-2-оксид-3,4-бис-карбонической кислоты структурной формулы II



в которой R^1 имеет указанные значения, подвергают восстановлению три(C_1-C_4 -алкил)фосфитом, или три(C_1-C_4 -алкил)-фосфином, или трифенилфосфином в инертном растворителе при нагревании с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

(19) **SU** (11) **1138026** **A**

Изобретение относится к способу получения производных 1,2,5-оксадиазол-3,4-бис-карбоновой кислоты общей структурной формулы



или их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей,

где R^1 - группа - NHR^2 или NR^3R^4 ;

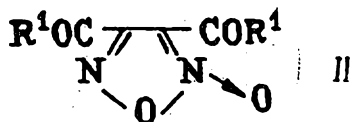
R^2 - алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, циклопентил, циклогексил, аралкил, который может быть незамещен или замещен 1 или 2 метокси-группами, 2-пиридил-метил, $-CH_2-CH_2-(CH_2)_m-OCH_3$ -группа, в которой $m=0$ или 1, 2-оксиэтил, 2-диэтил-амино-этил;

R^3 и R^4 - независимо друг от друга низший алкил или R^3 и R^4 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют морфолинил, пиперидил или пирролил.

Отщепление внециклического атома кислорода с сохранением фуразанового цикла может происходить при действии хлористого олова в смеси ледяной уксусной и концентрированной соляной кислот или при восстановлении иодистоводородной кислотой в присутствии красного фосфора [1].

Целью изобретения является получение новых производных 1,2,5-оксадиазол-3,4-бис-карбоновой кислоты, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Поставленная цель достигается способом получения производных 1,2,5-оксадиазол-3,4-бис-карбоновой кислоты общей формулы (I), заключающийся в том, что амид 1,2,5-оксадиазол-2-оксид-3,4-бис-карбоновой кислоты общей формулы

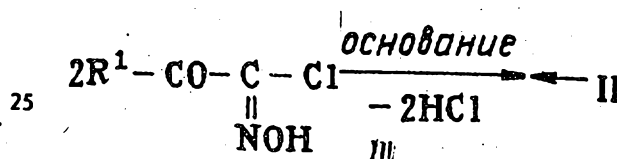


в которой R^1 имеет указанные значения, подвергают восстановлению три $(C_1-C_4$ -алкил)фосфитом, или три $(C_1-C_4$ -алкил)-фосфином, или трифенилфосфином в

инертном растворителе при нагревании с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

В качестве растворителей пригодны, например, алифатические или ароматические углеводороды, например низко- и высококипящий петролейный эфир, бензол, толуол или ксилол, или галогенированные углеводороды, например хлорбензол. Температуры реакции составляют $50-150^\circ C$, предпочтительно $100-140^\circ C$. В зависимости от необходимой температуры реакции следует выбрать растворитель с соответствующей точкой кипения.

Необходимые исходные соединения формулы (II) можно получить из оксамоилхлоридов формулы (III) путем отщепления HCl и последующей димеризации:



Реакцию осуществляют в пригодном растворителе или диспергаторе, например в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, N-метилпирролидоне, низшем спирте (метанол, этанол), однако предпочтительно в воде. Можно также применять как смеси различных растворителей или диспергаторов, в частности гомогенные, так и гетерогенные смеси с водой, например воду с метанолом или воду с диэтиловым эфиром. Реакцию проводят при $0-50^\circ C$, предпочтительно при $10-25^\circ C$.

После введения соединения (III) в растворитель или диспергатор реакция часто протекает самопроизвольно. Однако ее можно значительно ускорить путем прибавления основания, которое связывает отщепленный хлористый водород. В качестве таких оснований можно применять: первичные, вторичные или третичные органические амины, например метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин; пиридин; гидроокиси щелочных металлов, например гидроокись натрия или калия; карбонаты или бикарбонаты щелочных металлов, например поташ, соду и бикарбонат натрия; ацетаты щелочных металлов, например ацетат натрия. Предпочитают соду

и бикарбонат натрия. Основание можно также прибавить в виде раствора (например, водного раствора, как в случае низких органических аминов) или дисперсии раствора или дисперсии соединения (III). Из-за наступающей реакции целесообразно прибавлять основание постепенно или по порциям и перемешивать реакционную смесь. Основание прибавляют предпочтительно молярным количеством (на 2 моль соединения (III) 2 моль основания), иногда с избытком до 20%. После окончания реакции образовавшееся соединение формулы (II) выделяют.

Соединения (I), которые имеют основную боковую цепь, образуют с неорганическими или органическими кислотами соли или кислотно-аддитивные соединения. Такими кислотами являются, например, хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, серная, щавелевая, молочная, винная, уксусная, салициловая, бензойная, лимонная, аскорбиновая, адипиновая и нафталиндисульфоновая кислоты. Кислотно-аддитивные соединения получают известным образом путем соединения компонентов в пригодном растворителе и диспергаторе.

Соединения формулы I и их фармакологически приемлемые кислотно-аддитивные соединения обладают ценными фармакологическими свойствами. Они показывают ярко выраженное воздействие на систему кровообращения и сердце. При невысокой дозировке они понижают кровяное давление, уменьшают периферическое сопротивление и через уменьшение давления в легочной артерии при неизменной частоте сердечных сокращений приводят к понижению работы сердца.

Из-за этого соединения формулы (I) и их фармакологически приемлемые соли с кислотами можно применять в качестве лекарства при высоком кровяном давлении и стенокардии, а также для профилактики приступа стенокардии в чистом виде или в смесях друг с другом или в виде фармацевтических препаратов, которые допускают кишечное или парентеральное применение и которые в качестве действующего начала содержат действенную дозу минимум одного соединения формулы (I) или его кислотно-аддитивной соли,

наряду с обычными фармацевтическими носителями и добавками.

Препараты можно принимать orally, например в виде пилюль, таблеток, драже, капсул из мягкого и твердого желатина, растворов, сиропов, эмульсий или суспензий или аэрозольных смесей. Препараты можно применять и ректально (суппозитории), парентерально (инъекционные растворы) или чрескожно (мази или настойки).

Для получения фармацевтических препаратов используют фармацевтически инертные неорганические или органические носители. Для получения пилюль, таблеток, драже и капсул из твердого желатина можно применять лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновую кислоту или ее соли и т.д. Носителями для капсул из мягкого желатина и суппозиторий являются жиры, воски, полутвердые и жидкие полиолы, естественные или отвержденные масла и т.д.

В качестве носителей для получения растворов и сиропов пригодны вода, сахароза, инвертный сахар, глюкоза, многоатомные спирты и т.д. В качестве носителей для получения инъекционных растворов пригодны вода, спирты, глицерин, многоатомные спирты, растительные масла и т.д.

Вместе с действующими веществами и основами фармацевтические препараты могут содержать и добавки: наполнители, разбавители, средства набухания, связующие, смазывающие, смазывающие вещества, стабилизаторы, эмульгаторы, консерванты, красители, вкусовые или ароматические вещества, загустители, разбавители, буферы, растворители или агенты растворения или вещества для достижения продленного действия, а также соли для изменения осмотического давления, вещества для покрытия или антиокислители. Они также могут содержать два или несколько соединений формулы (I) или их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей и другие терапевтически эффективные вещества. Такими терапевтическими эффективными веществами являются: вещества, вызывающие блокаду бета-рецепторов; например пропранолол, пиндолол; вазодилаторы, например карбохромен; успокоительные средства, например производные барбитуровой кислоты, 1,4-

бензодиазепины и мепробамат; мочегонные средства, например хлортиазид; вещества, тонизирующие сердце; например препараты на основе наперстянки; вещества, понижающие кровяное давление, например гидралазин, дегидралазин, празосин, клонидин, алкалоиды раувольфии; вещества, понижающие уровень жиров в крови, например безафибрат, фенофибрат; средства для профилактики тромбоза, например фунпрокоумон.

Дозировка может колебаться в широких пределах и должна быть индивидуальной. Обычно при оральном введении суточная доза составляет 0,4–100 мг, предпочтительно 1–20 мг. При других способах введения суточная доза из-за хорошей всасываемости действующих веществ также составляет около 0,4–100 мг (на 1 кг веса тела это соответствует суточной дозе около 0,005 мг – 1,4 мг, предпочтительно 0,013–0,28 мг). Суточную дозу обычно делят на 2–4 приема. Фармацевтические препараты содержат действующих начал на дозу 0,1–50 мг, предпочтительно 0,5–10 мг.

Испытания противоангиозного и противогипертензивного действия соединений формулы (I) проводят на помесных породах собак обоих полов, находящихся под пентобарбиталовым (30–40 мг/кг внутривенно) или уретан-хлоралозным наркозом (3 мл/кг смеси уретан-хлоралозы внутривенно – 20 мг/кг хлоралозы и 250 мг/кг уретана). Искусственное дыхание животных осуществляют в дыхательном аппарате "Bird-Mark-7-Respirator". Содержание углекислоты максимального выдоха (измеряемого при помощи прибора для записи поглощения инфракрасных лучей) составляло 4,5–5 об.%. Во все время испытания при пентобарбиталовом наркозе животные получают длительную инфузию пентобарбитала внутривенно – 4 мг/кг (6 мг/час), чтобы достичь постоянной глубины наркоза; при уретан-хлоралозном наркозе животные не получают длительной инфузии. Вливание проводят через головную вену. После того как испытуемые животные подготовлены, проходит еще около 1 ч, пока все гемодинамические параметры устанавливаются (steady state). После этого начинают испытание.

Для определения среднего периферического давления крови (BD_m) измеряют периферически систолическое и диастолическое давление крови в бедренной артерии посредством прибора для измерения давления Stat Kam. Вставленный через сонную артерию в левый желудочек сердца катетер "Miller-Tip-Katheter" показывает пресистолическое давление в левом желудочке (LVEDP) и частоту сердечных сокращений (HF). Другим катетером, вставленным в яремную вену, измеряют среднее давление крови (PAP) в легочной артерии. Полученные результаты представлены в таблице. (BD_m) означает среднее периферическое давление крови).

Пример 1. Метиламид 1,2,5-оксадиазол-3,4-бис-карбоновой кислоты.

8,0 г метиламида 1,2,5-оксадиазол-2-оксид-3,4-бискарбоновой кислоты и 7,0 г триэтилфосфита растворяют в 100 мл толуола и кипятят сутки при температуре дефлегмации. Еще горячий раствор фильтруют и фильтрат охлаждают до комнатной температуры, причем выпадает бесцветный осадок, который перекристаллизовывают из 60 мл изопропанола. Получают 5,3 г (72% от теор.), т.пл. 161–163°C.

Аналогично получают следующие соединения (после данных по выходу указаны использованный восстановитель, растворитель и температуру реакции; для восстановителей использованы следующие сокращения: TBP – трибутилфосфит, TER – триэтилфосфит, TMP – триметилфосфит, TIPP – триизопропилфосфит, TRP – трифенилфосфин):
изопропиламид 1,2,5-оксадиазол-3,4-бис-карбоновой кислоты, т.пл. 169–173°C (87% от теор.), TBP, хлорбензол, 130°C;

пропиламид 1,2,5-оксадиазол-3,4-бис-карбоновой кислоты, т.пл. 127–129°C (71% от теор.), TBP, хлорбензол, 130°C;

морфолид 1,2,5-оксадиазол-3,4-бис-карбоновой кислоты, т.пл. 112–114°C (80% от теор.), TER, толуол, 110°C;

пиперидид 1,2,5-оксадиазол-3,4-бис-карбоновой кислоты, т.пл. 79–80°C (77% от теор.), TER, толуол, 110°C;

циклогексиламид 1,2,5-оксади-
азол-3,4-бис-карбоновой кислоты,
т.пл. 151-153°C (62% от теор.),
ТВР, о-дихлорбензол, 150°C;

диметиламид 1,2,5-оксадиазол-3,4-
бис-карбоновой кислоты, т.пл. 128-
130°C (75% от теор.), ТМР, петролей-
ный эфир, 50°C;

диэтиламид 1,2,5-оксадиазол-3,4-
бис-карбоновой кислоты, т.пл. 116-
118°C (78% от теор.), ТМР, толуол 80°C;

бутиламид 1,2,5-оксадиазол-3,4-
бис-карбоновой кислоты, т.пл. 112-
114°C (80% от теор.), ТЕР, толуол,
110°C;

этиламид 1,2,5-оксадиазол-3,4-
бис-карбоновой кислоты, т.пл. 124-
125°C (76% от теор.), ТРР, толуол,
110°C;

2-метоксиэтиламид 1,2,5-оксадиазол-
3,4-бис-карбоновой кислоты, т.пл.
74-75°C (70% от теор.), ТРР, толу-
ол, 110°C;

трет. бутиламид 1,2,5-оксадиазол-
3,4-бис-карбоновой кислоты, т.пл.
136-138°C (85% от теор.), ТВР, кси-
тол, 140°C;

втор. бутиламид 1,2,5-оксадиазол-
3,4-бис-карбоновой кислоты, т.пл. 129-
130°C (72% от теор.), ТВР, ксилол, 30
140°C;

циклопентиламид 1,2,5-оксадиазол-
3,4-бис-карбоновой кислоты, т.пл.
163-165°C (73% от теор.), ТИРР, кси-
тол, 120°C;

пирролидид 1,2,5-оксадиазол-3,4-
бис-карбоновой кислоты, т.пл. 87-
38°C (71% от теор.), ТЕР, толуол,
110°C;

3-метоксипропиламид 1,2,5-окса-
диазол-3,4-бис-карбоновой кислоты,
масло (68% от теор.), ТВР, лигроин,
30°C;

(2-[3,4-диметоксифенил]-этил)-
амид 1,2,5-оксадиазол-3,4-бис-карбо- 45
новой кислоты, т.пл. 105-107°C;

(4-метоксибензил)-амид 1,2,5-ок-
садиазол-3,4-бис-карбоновой кислоты,
т.пл. 116-117°C;

этаноламид 1,2,5-оксадиазол-3,4- 50
бис-карбоновой кислоты, т.пл. 93-
16°C;

(2-диэтил-амино-этил)-амид 1,2,5-
оксадиазол-3,4-бис-карбоновой кис-
лоты (масло);

(2-пиридил-метил)-амид 1,2,5-ок- 55
садиазол-3,4-бис-карбоновой кислоты,
т.пл. 108-110°C.

Исходное соединение метиламид
1,2,5-оксадиазол-2-оксид-3,4-бис-
карбоновой кислоты можно получить
следующим образом.

12,5 г метиламина растворяют в
400 мл воды. Прибавляют медленно по
каплям при 20°C 34 г дикетона, при-
чем устанавливается pH 7. Затем в
полученном растворе растворяют 28 г
нитрита натрия. Затем прибавляют
по каплям концентрированную соляную
кислоту (40 г) так, чтобы значение
pH не понизилось ниже 4. Дополни-
тельно перемешивают 30 мин и затем про-
пускают при 20-40°C 30 г хлора. Пос-
ле охлаждения раствора до -10°C его
охлаждают и твердое вещество отсасы-
вают. Суспендируют в 100 мл воды
и осторожно прибавляют по порциям
при 20°C всего 33,6 г бикарбоната
натрия. Раствор теперь имеет pH 7,5-
8. Охлаждают до 0°C и выпавшее твер-
дое вещество отсасывают и перекрис-
таллизуют из пропанола. Получают
бесцветные кристаллы с т.пл. 164-
165°C.

Аналогично получают следующие
амиды 1,2,5-оксадиазол-2-оксид-3,4-
бис-карбоновой кислоты: бис-диметил-
амид (т.пл. 127-129°C), бис-диэтил-
амид (масло), бис-морфолид (т.пл.
137-139°C), бис-бутиламид (т.пл. 91-
92°C), бис-пирролидид (т.пл. 106-
108°C), бис-этиламид (т.пл. 116-
117°C), бис-изопропиламид (т.пл. 128-
131°C), бис-(2-метоксиэтил)амид
(т.пл. 94-95°C), бис-пиперидид
(т.пл. 115-116°C), бис-трет. бутил-
амид (т.пл. 166-167°C), бис-цикло-
гексиламид (т.пл. 137-139°C), бис-
втор. бутиламид (масло), бис-цикло-
пентиламид (т.пл. 144-146°C), бис-
пропиламид (т.пл. 117-118°C), бис-
(3-метоксипропил)-амид (масло).

Пример 2. Пилули с сахарной
оболочкой можно получить согласно
следующей рецептуре, мг

Циклогексиламид 1,2,5-оксадиазол- 3,5-бис-карбоновой кислоты	1
Пшеничный крахмал	100
Лактоза	60
Вторичный фосфат кальция	30

Растворимый крахмал
Стеарат магния
Коллоидная кремневая
кислота

3
2
4

5

200

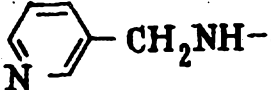
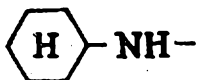
Пример 3. Можно получить
таблетки по следующему предписанию,
мг

10

Диметиламид
1,2,5-оксадиазол-
3,4-бис-карбоновой
кислоты
Лактоза
Пшеничный крахмал
Растворимый крахмал
Стеарат магния

2
60
30
4
4

100

R'	Доза, мг/кг	LVEDP Δ, мм рт.ст.	PAP Δ, мм рт.ст.	BDm Δ, мм рт.ст.	HF, сердце- биений в минуту
H ₂ CNH-	0,5	-3,5	-3,0	-35	+20
 -CH ₂ NH-	3	-8,5	-2,4	-45	+5
 -NH-	1	-10	-2,7	-55	+15
CH ₃ CH ₂ CH ₂ NH-	1	-0,5	+1,1	-35	0
HOCH ₂ CH ₂ NH-	1	-1	-2,0	-30	0
Изосорбиддинитрат	0,8	-3,0	-2,0	-15	+15
 -N	2	-2,5	-2,0	-45	+10
-NH-CH ₂ - 	2	-7,5	-2,5	-30	+5
-NH(CH ₂) ₂ -NEt ₂	1	-3,5	-1,0	-35	+10
NHCH ₂ - 	2	-6,0	-2,5	-20	+10
-NH(CH ₂) ₃ ONH ₂	1	-3,5	-1,0	-50	+20

Составитель Т. Раевская

Редактор М. Циткина

Техред Т.Маточка

Корректор В. Бутяга

Заказ 10558/44

Тираж 384

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4