



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

209 195

Int.Cl.³

3(51) C 07 D271/08

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2429 777
(31) P3134849.1

(22) 02.09.82
(32) 03.09.81

(44) 25.04.84
(33) DE

(71) siehe (73)

(72) SCHOENAFINGER, KARL, DR.; IT; BEYERLE, RUDI, DR.; DE; MARTORANA, PIERO A., DR.; IT;
NITZ, ROLF-EBERHARD, DR.; DE;

(73) CASSELLA AG, FRANKFURT/MAIN, DE

(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 61227/11/39 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1,2,5-OXADIAZOL-3,4-DICARBONSAEUREDÉRIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,2,5-Oxadiazol-3,4-dicarbonsäurederivaten für die Anwendung als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von Bluthochdruck und Angina pectoris. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System. Erfindungsgemäß werden 1,2,5-Oxadiazol-3,4-dicarbonsäurederivate der Formel I, worin R¹ und R² Hydroxyl, Alkoxyl, Amino oder substituiertes Amino bedeuten, in der Weise hergestellt, daß ein 1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-carbonsäureester umgesetzt wird oder daß aus einem 1,2,5-Oxadiazol-2-oxid-3,4-bis-(carbonsäure-amid) der Oxidsauerstoff durch Reduktion entfernt wird. Formel I

Berlin, den 15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

61 227/11

Verfahren zur Herstellung von 1,2,5-Oxadiazol-3,4-dicarbon-
säurederivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,2,5-Oxadiazol-3,4-dicarbon-
säurederivaten mit wertvollen
pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit Wirkung
auf das Herz-Kreislauf-System.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden an-
gewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von
hohem Blutdruck und Angina pectoris.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind keine Angaben darüber bekannt, welche Verbindungen
bisher zur Behandlung von hohem Blutdruck und Angina pectoris
angewandt wurden.

Es sind auch keine Angaben über Verfahren zur Herstellung
von 1,2,5-Oxadiazol-3,4-dicarbon-
säurederivaten bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbin-
dungen mit Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen
mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer
Herstellung aufzufinden.

2 423 11 1

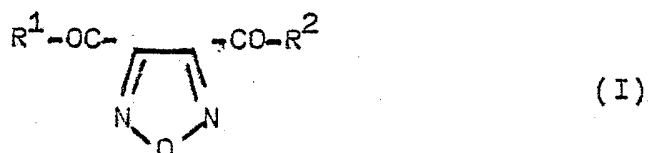
15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

61 227/11

- 2 -

Erfindungsgemäß werden 1,2,5-Oxadiazol-3,4-dicarbonsäure-
derivate der allgemeinen Formel I



hergestellt und ihre pharmakologisch annehmbaren Säure-
additionsverbindungen.

In der Formel I bedeuten:

R^1 die Gruppe -OH , -OR^3 , -NH_2 , -NHR^4 oder $\text{-NR}^5\text{R}^6$,
 R^2 die Gruppe -NHR^4 oder $\text{-NR}^5\text{R}^6$,
 R^3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen,
 R^4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, eine Cycloalkyl-
gruppe mit 5 oder 6 C-Atomen, eine Aralkylgruppe, die gege-
benenfalls mit 1 oder 2 Methoxygruppen substituiert sein
kann, oder eine Heteroarylalkylgruppe, eine $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$
 OCH_3 -Gruppe, worin m 0 oder 1 bedeutet, eine 2-Hydroxy-
ethylgruppe oder eine basisch substituierte Alkylgruppe, und
 R^5 und R^6 haben unabhängig voneinander eine der Bedeutungen
von R^4 oder bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das
sie gebunden sind, einen gesättigten 5- oder 6gliedrigen
heterocyclischen Ring, der auch substituiert sein kann.

Die für R^3 und R^4 stehenden Alkylgruppen können geradkettig
oder verzweigt sein. Für R^3 ist der Ethylrest bevorzugt.
Als für R^4 stehende Alkylreste sind solche mit 1 bis 4 C-
Atomen bevorzugt. Als Cycloalkylgruppen für R^4 sind Cyclo-

15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

61 227/11

- 3 -

pentyl und insbesondere Cyclohexyl zu nennen. Für die für R^4 stehende Aralkylgruppe sind die Benzyl- und Phenethylgruppe bevorzugt, die beide in ihren Phenylkernen auch durch eine oder zwei Methoxygruppen substituiert sein können. Als für R^4 stehende Heteroarylalkylgruppen kommen zum Beispiel Pyridyl-ethyl-, insbesondere Pyridyl-methyl-Gruppen in Betracht. Für R^4 stehende, basisch substituierte Alkylgruppen besitzen z. B. den Rest $R^7R^8N-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$, worin R^7 und R^8 unabhängig voneinander geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, und n 0 oder vorzugsweise 1 bedeuten. Die Reste R^7 und R^8 können auch zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen, vorzugsweise 5- oder 6gliedrigen, heterocyclischen Rest bilden, der auch substituiert sein kann.

Die Reste R^5 und R^6 bedeuten insbesondere geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl oder Ethyl. Die Reste R^5 und R^6 können auch, ebenso wie die Reste R^7 und R^8 , zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen, vorzugsweise 5- oder 6gliedrigen, gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Ring bilden. Beispielsweise können die Reste R^5 und R^6 bzw. R^7 und R^8 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholino-, einen 1-Piperazinyl-, einen Piperidino- oder 1-Pyrrolidinyl-Rest bedeuten. Diese heterocyclischen Reste können z. B. durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, insbesondere Methyl oder Ethyl, durch Phenyl, Tölyl, Methoxyphenyl, Dimethoxyphenyl substituiert sein.

Die neuen Verbindungen der Formel I, die in R^1 - und R^2 -Stellung identisch substituiert sind und die den Formeln Ia bzw.

2429111

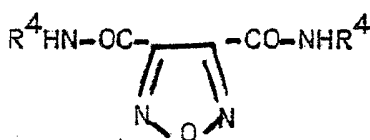
15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

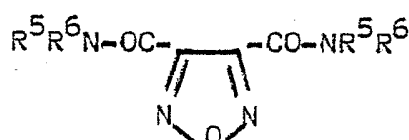
61 227/11

- 4 -

Ib entsprechen

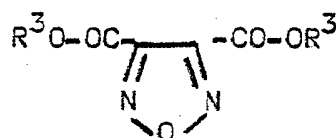


(Ia)



(Ib)

lassen sich in einfacher Weise dadurch herstellen, daß man einen 1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-carbonsäureester der Formel II



(II),

worin R^3 vorzugsweise Ethyl bedeutet, mit mindestens 2 Mol des Amins R^4NH_2 bzw. $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ umsetzt. In der Regel brauchen nicht mehr als 2,5 Mol des Amins eingesetzt zu werden. Diese Umsetzung kann durch Vereinigen der Komponenten vorgenommen werden. Normalerweise ist es jedoch zweckmäßig, eine Ausgangskomponente, vorzugsweise aber beide Ausgangskomponenten, in einem geeigneten inerten Lösungs- oder Dispergiermittel zu lösen oder zu dispergieren und die Komponenten in dieser Form langsam, z. B. durch Zutropfen, zu vereinigen. Die Reaktionstemperaturen betragen je nach Reaktivität des verwendeten Amins -10°C bis 120°C , insbesondere 0°C bis 120°C . In vielen Fällen sind Temperaturen von 0 bis 30°C ausreichend. Geeignete Lösungs- oder Dispergiermittel sind z. B. Alkohole, insbesondere solche

15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

61 227/11

- 5 -

mit 1 bis 6 C-Atomen, wie z. B. Methanol, Ethanol, i- und n-Propanol, i-, sec- und tert-Butanol, n-, i-, sec-, tert-Pentanol, n-Hexanol, Cyclopentanol, Cyclohexanol; Ether, insbesondere solche mit 2 bis 8 C-Atomen im Molekül, wie z. B. Diethylether, Methyl-ethyl-ether, Di-n-propyl-ether, Di-isopropyl-ether, Methyl-n-butyl-ether, Ethyl-propyl-ether, Di-butyl-ether, Tetrahydrofuran; 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Bis-β-methoxyethylether; Polyether, wie z. B. Polyethylenglykole mit einem Molekulargewicht bis ca. 600; Oligoethylen-glykol-dimethyl-ether, wie z. B. Penta-glyme; Kronenether, d. h. cyclische Polymere des Ethylen-glykols der Formel $(-OCH_2CH_2)_p$, wobei p eine Zahl z. B. von 4 bis 10 ist, wobei an den Ring auch eine oder mehrere Benzolringe ankondensiert sein können; Aza- und Thia-kronenether (Coronandamine und Coronand-sulfide); Glykole und teilweise veretherte Glykole, wie z. B. Ethylenglykol, Propylenglykol, Trimethylenglykol, Ethylenglykol-monomethyl-ether, Ethylenglykol-monoethyl-ether, Diethylenglykol-monoethyl-ether; Ketone, insbesondere solche mit 3 bis 10 C-Atomen im Molekül, wie z. B. Aceton, Methyl-ethylketon, Methyl-n-propylketon, Diethylketon, 2-Hexanon, 3-Hexanon, Di-n-propylketon, Di-iso-propylketon, Di-iso-butylketon, Cyclopentanon, Cyclohexanon, Benzophenon, Acetophenon; aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie z. B. niedrig- und hochsiedende Petrolether; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Benzol, Toluol, o-, m- und p-Xylol; halogenierte aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ethylenchlorid, Chlorbenzol, Dichlorbenzol; Nitrile, wie z. B. Acetonitril; Amide, wie z. B. Dimethylformamid, N-Methyl-

15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

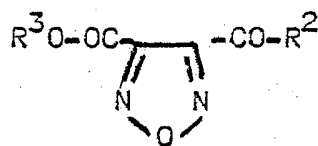
61 227/11

- 6 -

-pyrrolidon; Sulfoxide, wie z. B. Dimethyl-sulfoxid; Wasser. Auch Gemische verschiedener Lösungs- oder Dispergiermittel können verwendet werden.

Die Herstellung des Bis-esters der Formel II mit $R^3-C_2H_5-$ ist z. B. in C. Grundmann, Chem. Ber. 97, (1964), 575-578, beschrieben. Andere Bis-ester der Formel II können analog hergestellt werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I, bei denen R^1 die Gruppe $-OR^3$, vorzugsweise $-OC_2H_5$, bedeutet, und die demgemäß der Formel Ic entsprechen,



(Ic)

werden durch Umsetzung des Bis-esters der Formel II mit weniger als 2 Mol, vorzugsweise mit 1 bis 1,1 mol, eines Amins der Formel R^4NH_2 bzw. R^5R^6NH hergestellt. Die Reaktionsbedingungen bezüglich Temperatur und der bevorzugten Verwendung eines Lösungs- oder Dispergiermittels und die in Betracht kommenden Lösungs- und Dispergiermittel sind dieselben wie bei der Umsetzung des Bis-esters der Formel II mit 2 Mol Amin. Die Monoamidbildung wird durch möglichst niedrige Reaktionstemperaturen begünstigt.

Die neuen Verbindungen der Formel I, bei denen R^1 die Hydroxylgruppe bedeutet und die demgemäß der Formel Id ent-

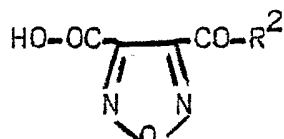
15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

61 227/11

- 7 -

sprechen,

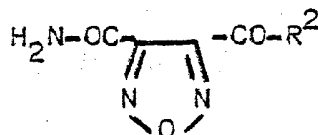


(Id)

werden aus den Verbindungen der Formel Ic durch an sich bekannte hydrolytische Abspaltung des R^3O -Restes hergestellt.

Diese hydrolytische Abspaltung wird mit ca. 10%iger Natriumhydroxidlösung bei 40 bis 80 °C, vorzugsweise 45 bis 65 °C, durchgeführt.

Neue Verbindungen der Formel I, bei denen R^1 die $-\text{NH}_2$ -Gruppe bedeutet und die demgemäß der Formel Ie entsprechen,



(Ie)

werden aus Verbindungen der Formel Ic durch Umsetzung mit Ammoniak hergestellt. Hierzu werden die Verbindungen der Formel Ic in einem der bereits genannten Lösungs- oder Dispergiermittel gelöst oder suspendiert und bei Temperaturen von 0 °C bis 30 °C Ammoniak in die Lösung oder Suspension eingeleitet.

Neue Verbindungen der Formel I, bei denen R^1 und R^2 verschiedene Aminreste bedeuten, werden aus Verbindungen der Formel Ic durch Umsetzung mit Aminen H_2NR^4 oder HNR^5R^6 her-

742911

15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

- 8 -

61 227/11

gestellt. Die bei dieser Umsetzung angewandten Temperaturen und die vorzugsweise verwendeten Lösungs- oder Dispergiermittel entsprechen den Temperaturen und Lösungsmitteln, die bei der Herstellung der Verbindungen Ia und Ib durch Umsetzung des Bis-esters II mit mindestens 2 Mol Amin zur Anwendung kommen. Bei der vorliegenden Umsetzung der Verbindung Ic werden solche Amine verwendet, deren Aminrest -NHR^4 oder $\text{-NR}^5\text{R}^6$ verschieden von dem Rest R^2 ist. Bei der Herstellung von Verbindungen der Formel I, bei denen R^1 und R^2 verschiedene Aminreste bedeuten, wird der Bis-ester II zunächst mit dem weniger reaktionsfreudigeren, selektiveren Amin zu der Verbindung Ic umgesetzt.

Sofern die Verbindungen der Formel Ic nur als Zwischenprodukte auftreten, brauchen sie nicht isoliert zu werden. Der Bis-ester der Formel II kann so z. B. mit einem Mol eines weniger reaktionsfähigen selektiverenamins NH_2R^4 oder HNR^5R^6 zu einer Verbindung der Formel Ic und sofort ohne Isolierung der Verbindung Ic mit dem zweiten Amin NH_2R^4 oder NHR^5R^6 umgesetzt werden. Die Reste R^4 , R^5 und R^6 besitzen dabei eine der für R^4 bzw. R^5 und R^6 angegebenen Bedeutungen, sind aber von R^4 bzw. R^5 und R^6 verschieden.

Verbindungen der Formel I, bei denen R^1 und R^2 identisch sind, d. h. Verbindungen der Formeln Ia und Ib, lassen sich auch aus 1,2,5-Oxadiazol-2-oxid-3,4-bis-(carbonsäureamiden) der Formel III

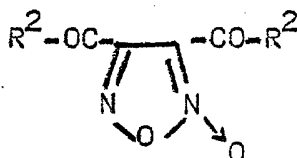
242311 I

15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

61 227/11

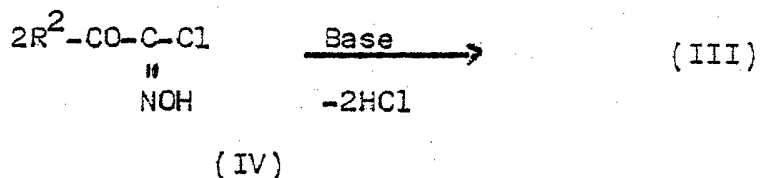
- 9 -



(III)

durch Reduktion herstellen. Als Reduktionsmittel eignen sich in Anlehnung an das von C. Grundmann loc. cit. beschriebene Verfahren vorzugsweise niedere Trialkylphosphite, d. h. solche, deren Alkylreste 1 bis 4 C-Atome besitzen, in einem inerten Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur. Als Reduktionsmittel sind auch niedere Trialkylphosphine und Triphenylphosphin geeignet. Als Lösungsmittel sind z. B. aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z. B. nieder- und hochsiedender Petrolether, Benzol, Toluol oder ein Xylol, oder halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Chlorbenzol geeignet. Die Reaktionstemperaturen betragen 50 bis 150 °C, vorzugsweise 100 bis 140 °C. Je nach der erforderlichen Reaktionstemperatur muß ein Lösungsmittel mit einem entsprechenden Siedepunkt ausgewählt werden.

Die benötigten Ausgangsverbindungen der Formel III lassen sich aus Hydroxamoylchloriden der Formel IV durch HCl-Abspaltung und anschließende Dimerisierung herstellen:



Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungs- oder Dispergiermittel, wie z. B. Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid,

2429111

15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

61 227/11

- 10 -

N-Methylpyrrolidon, niederen Alkohol wie Methanol, Ethanol, vorzugsweise aber in Wasser, durchgeführt. Auch Mischungen verschiedener Lösungs- oder Dispergiermittel, insbesondere homogene, aber auch heterogene Mischungen mit Wasser, wie z. B. Wasser/Methanol oder Wasser/Diäthylether, können verwendet werden. Die Reaktion wird im allgemeinen bei 0 bis 50 °C, vorzugsweise bei 10 bis 25 °C, durchgeführt.

Nach dem Eintragen der Verbindung IV in das Lösungs- oder Dispergiermittel läuft die Reaktion häufig von selbst ab. Sie kann jedoch durch Zusatz einer Base, die den abgespaltenen Chlorwasserstoff bindet, erheblich beschleunigt werden. Als derartige Base können z. B. benutzt werden: primäre, sekundäre oder tertiäre organische Amine, wie z. B. Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin; Pyridin; Alkalihydroxide, wie z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid; Alkalikarbonate und Alkalibikarbonate, wie z. B. Pottasche, Soda und Natriumbikarbonat; Alkaliacetate, wie z. B. Natriumacetat. Soda und Natriumbicarbonat sind bevorzugt. Die Base kann auch in Form einer Lösung (z. B. einer wäßrigen Lösung wie im Falle der niederen organischen Amine) oder einer Dispersion der Lösung oder Dispersion der Verbindung IV zugefügt werden. Wegen der eintretenden Reaktion sind eine allmähliche oder portionsweise Zugabe der Base und Umrühren des Reaktionsgemisches zweckmäßig. Die Base wird vorzugsweise in normaler Menge (auf 2 Mole der Verbindung IV 2 Mole Base), gegebenenfalls mit einem bis zu 20%igen Überschuß zugesetzt. Nach beendeter Reaktion wird die gebildete Verbindung der Formel III abgetrennt.

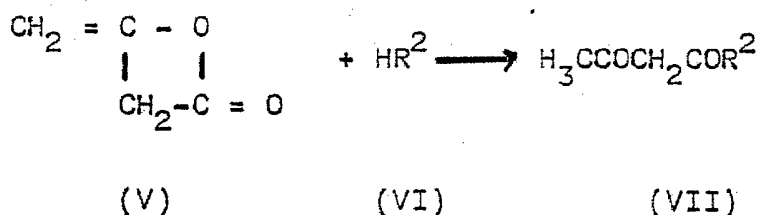
15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

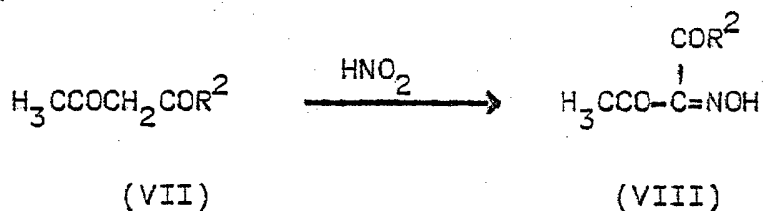
61 227/11

- 11 -

Die Verbindungen der Formel IV können nach verschiedenen an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise dadurch, daß zunächst Diketen V mit einem Amin VI zu einem Acetessigamid VII umgesetzt wird (vgl. z. B. US-PS 2 174 239):



Die Umsetzung zwischen den Verbindungen V und VI wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Wasser, oder einem Alkohol, normalerweise bei Temperaturen von 10 bis 50 °C, vorzugsweise bei Raumtemperaturen, durchgeführt. Das Acetessigamid VII wird durch in situ erzeugte salpetrige Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Wasser, Eisessig oder einem Alkohol oximiert, wobei das Oxim VIII entsteht:



Diese Reaktion wird z. B. bei einem pH-Wert von nicht weniger als 4,0 und bei Temperaturen von 10 bis 50 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt. Die salpetrige Säure wird am einfachsten aus Natrium-nitrit und Salzsäure erzeugt. Das Oxim VIII wird dann in einem geeigneten Lö-

2423111

15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

61 227/11

- 12 -

sungsmittel wie Wasser oder einem Alkohol z. B. bei Temperaturen von +10 °C bis +70 °C, vorzugsweise 30 bis 50 °C, chloriert, wobei das Hydroxamoyl-chlorid IV entsteht.

Das Hydroxamoyl-chlorid IV kann aus dem Acetessigamid VII auch so hergestellt werden, daß man die Reihenfolge der Oximierung und Chlorierung vertauscht. Bei der Chlorierung entsteht dann zunächst aus dem Acetessigamid VII die Chlorverbindung IX: $\text{CH}_3\text{COCHClCOR}^2$, die dann durch Umsetzung mit salpetriger Säure in die Verbindung IV überführt wird.

Die Überführung von Acetessigamiden VII in Verbindungen der Formel IV nach den oben angegebenen Möglichkeiten ist z. B. beschrieben in der DE-AS 19 63 061. Ausgehend von Diketen V und dem Amin VI können die Ausgangsverbindungen III nach den vorstehend angegebenen Syntheseschritten ohne Isolierung der Zwischenprodukte in einem einzigen Reaktionsgefäß hergestellt werden.

Die Verbindungen I, die eine basische Seitenkette aufweisen, bilden mit anorganischen oder organischen Säuren Salze bzw. Säureadditionsverbindungen. Solche Säuren sind beispielsweise: Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Schwefel-, Oxal-, Milch-, Wein-, Essig-, Salicyl-, Benzoe-, Zitronen-, Ascorbin-, Adipin- und Naphthalindisulfonsäure. Die Säureadditionsverbindungen werden in bekannter Weise durch Vereinigen der Komponenten in einem geeigneten Lösungs- oder Dispergiermittel erhalten.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch an-

242911 I

15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

61 227/11

- 13 -

nehmbaren Säureadditionsverbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Besonders ausgeprägt ist ihre Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System. Sie senken in niedriger Dosierung den Blutdruck, vermindern den peripheren Widerstand und führen über eine Senkung des Pulmonalarterien-drucks bei unveränderter Herzfrequenz zu einer Verminderung der Herzarbeit. Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze können daher am Menschen als Heilmittel bei hohem Blutdruck und bei Angina pectoris sowie zur Prophylaxe des Angina-pectoris-Anfalls für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden, die eine enterale oder parenterale Anwendung gestatten und die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I oder eines Säure-additionssalzes davon, neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Zusatzstoffen enthalten.

Die Heilmittel können oral, z. B. in Form von Pillen, Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatine-kapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen oder Aerosolmischungen verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z. B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z. B. in Form von Injektionslösungen, oder perkutan, z. B. in Form von Salben oder Tinkturen, erfolgen.

Zur Herstellung der pharmazeutischen Präparate können pharmazeutisch inerte anorganische oder organische Trägerstoffe verwendet werden. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatine-kapseln kann man z. B. Lactose,

15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

61 227/11

- 14 -

Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatine-kapseln und Suppositorien sind z. B. Fette, Wachse, halb-feste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich z. B. Wasser, Saccharose, Invertzucker, Glukose, Polyole etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Injektionslösungen eignen sich z. B. Wasser, Alkohole, Glycerin, Polyole, pflanzliche Öle etc.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirk- und Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie z. B. Füllstoffe, Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-, Geschmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungs-Mittel, Puffer-substanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, sowie Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantia enthalten. Sie können auch zwei oder mehrere Verbindungen der Formel I oder ihrer pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze und noch andere therapeu-tisch wirksame Stoffe enthalten.

Derartige andere therapeutisch wirksame Substanzen sind beispielsweise: β -Rezeptorenblocker, wie z. B. Propanolol, Pindolol, Metoprolol; Vasodilatoren, wie z. B. Carbo-chromen; Beruhigungsmittel, wie z. B. Barbitursäurederivate, 1,4-Benzodiazepine und Meprobamat; Diuretica, wie z. B. Chlorothiazid; das Herz tonisierende Mittel, wie z. B. Digitalispräparate; blutdrucksenkende Mittel, wie z. B.

2429111

15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

61 227/11

- 15 -

Hydralazin, Dihydralazin, Prazosin, Clonidin, Rauwolfia-Alkaloide; Mittel, die den Fettsäurespiegel im Blut senken, wie z. B. Bezafibrat, Fenofibrat; Mittel für die Thromboseprophylaxe, wie z. B. Phenprocoumon.

Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen ist bei oraler Verabreichung pro menschlichem Individuum eine Wirkstoff-Tagesdosis von etwa 0,4 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 20 mg, angemessen. Auch bei anderen Applikationsformen liegt die Tagesdosis wegen der guten Resorption der Wirkstoffe in ähnlichen Mengenbereichen, d. h. im allgemeinen ebenfalls bei 0,4 bis 100 mg/Mensch (pro kg Körpergewicht entspricht dies einer Tagesdosis von etwa 0,005 mg bis 1,4 mg, vorzugsweise von 0,013 mg bis 0,28 mg). Die Tagesdosis wird normalerweise in mehrere, z. B. 2 bis 4 Teilverabreichungen aufgeteilt. Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten von den Wirkstoffen pro Dosis im allgemeinen 0,1 bis 50 mg, vorzugsweise 0,5 bis 10 mg.

Die Untersuchungen über die antianginöse und antihypertensive Wirkung der Verbindungen der Formel I wurden an Bastardhunden beiderlei Geschlechts in Pentobarbital-Narkose (30 bis 40 mg/kg i. v.) oder in Urethan-Chloralose-Narkose (3 ml/kg Urethan-Chloralose-Gemisch i. v. = 20 mg/kg Chloralose und 250 mg/kg Urethan) durchgeführt. Die Beatmung der Tiere erfolgte mit einem Bird-Mark-7. Respirator. Der endexpiratorische Kohlensäuregehalt (gemessen mit einem Ultrarotabsorptionsschreiber) betrug zwi-

242011 1

15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

61 227/11

- 16 -

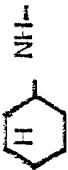
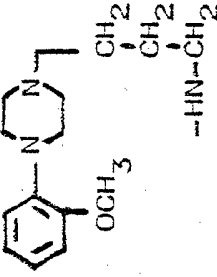
schen 4,5 und 5 Vol.-%. Während des gesamten Versuchs erhielten die Tiere mit Pentobarbital-Narkose eine Dauerinfusion von Pentobarbital i. v. = 4 mg (in 6 ml) /kg/h, um eine konstante Narkosetiefe zu gewährleisten; die Tiere mit Urethan-Chloralose-Narkose erhielten keine Dauerinfusion. Die Infusion wurde durch die Vena cephalica gegeben. Nach der Präparation des Versuchstieres wurde ca. 1 Stunde gewartet, bis sich alle hämodynamischen Parameter eingestellt hatten (steady state). Danach wurde mit dem eigentlichen Versuch begonnen.

Zur Bestimmung des mittleren Blutdrucks ($=BD_m$) wurden der systolische und diastolische Blutdruck peripher in der Arteria femoralis über einen Statham-Druckaufnehmer gemessen. Ein über die Arteria carotis in den linken Ventrikel geschobener Millartip-Katheter lieferte das Signal für den linksventrikulären enddiastolischen Druck ($=LVEDP$) und die Herzfrequenz ($=HF$). Mit einem zweiten, über die Vena jugularis eingeschobenen Tip-Katheter wurde der mittlere Blutdruck ($=PAP$) in der Arteria pulmonalis erfaßt. Die erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle angegeben:



15.2.1983
AP C 07 D/242 977/7
61 227/11

- 17 -

R^1	R^2	Dosis mg/kg	LVEDP Δ mmHg	PAP Δ mmHg	BD Δ mmHg	HF Δ b/min
H_2CNH-	H_3CNH-	0,5	-3,5	-3,0	-35	+20
		3	-8,5	-2,4	-45	+ 5
		1	-10	-2,7	-55	+15
$CH_3CH_2CH_2NH-$	$CH_3CH_2CH_2NH-$	1	-0,5	+1,1	-35	0
H_5C_2O-	$CH_3-CH(CH_3)-NH-$	3	-2,5	-2,0	-35	+ 5
$HOCH_2CH_2NH-$	$HOCH_2CH_2NH-$	1	-1	-2,0	-30	0
H_5C_2O-		1	-2,5	-1	-30	- 5
ISDN		0,8	-3,0	-2,0	-15	+15

15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

61 227/11

- 18 -

In der Tabelle bedeuten:

LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck

PAP = mittlerer Pulmonalarteriendruck

BD_m = mittlerer peripherer Blutdruck

HF = Herzfrequenz

ISDN = Isosorbiddinitrat (Vergleichssubstanz)

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung der Erfindung, wobei Prozentangaben Gewichtsprozente bedeuten. Zers. bedeutet Zersetzung.

Beispiel 1

1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäuremethyamid)

8,0 g 1,2,5-Oxadiazol-2-oxid-3,4-bis-(carbonsäuremethyamid) und 7,0 g Triethylphosphit werden in 100 ml Toluol gelöst und 24 Stunden am Rückfluß gekocht. Die noch heiße Lösung wird filtriert und das Filtrat auf Raumtemperatur abgekühlt, wobei ein farbloser Niederschlag ausfällt, der aus 60 ml Isopropanol umkristallisiert wird:

5,3 g (72 % der Theorie), Fp = 161 bis 163 °C.

Analog diesem Beispiel werden hergestellt, wobei nach der Ausbeuteangabe das benutzte Reduktionsmittel, das Lösungsmittel und die Reaktionstemperaturen in °C angegeben sind. Bei den Reduktionsmitteln werden folgende Abkürzungen verwendet:

TBP=Tributylphosphit, TEP=Triethylphosphit, TMP=Trimethylphosphit, TIPP=Triisopropylphosphit, TPP=Triphenylphosphin:

242911 I

15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

- 19 -

61 227/11

1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäureisopropylamid), Fp = 169 bis 173 °C (87 % der Theorie), TBP, Chlorbenzol, 130 °C;
1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäurepropylamid), Fp = 127 bis 129 °C (71 % der Theorie), TBP, Chlorbenzol, 130 °C;
1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäuremorpholid), Fp = 112 bis 114 °C (80 % der Theorie), TEP, Toluol, 110 °C;
1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäurepiperidid), Fp = 79 bis 80 °C (77 % der Theorie), TEP, Toluol, 110 °C;
1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäure-cyclohexylamid), Fp = 151 bis 153 °C (62 % der Theorie), TBP, o-Dichlorbenzol, 150 °C;
1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäuredimethylamid), Fp = 128 bis 130 °C (75 % der Theorie), TMP, Petrolether, 50 °C;
1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäurediethylamid), Fp = 116 bis 118 °C (78 % der Theorie), TMP, Toluol, 80 °C;
1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäurebutylamid), Fp = 112 bis 114 °C (80 % der Theorie), TEP, Toluol, 110 °C;
1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäureethylamid), Fp = 124 bis 125 °C (76 % der Theorie), TPP, Toluol, 110 °C;
1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäure-2-methoxyethylamid), Fp = 74 bis 75 °C (70 % der Theorie), TPP, Toluol, 110 °C;
1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäure-tert.-butylamid), Fp = 136 bis 138 °C (85 % der Theorie), TBP, Xylol, 140 °C;
1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäure-sec.-butylamid), Fp = 129 bis 130 °C (72 % der Theorie), TBP, Xylol, 140 °C;
1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäurecyclopentylamid), Fp = 163 bis 165 °C (73 % der Theorie), TIPP, Xylol, 120 °C;
1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäurepyrrolidid), Fp = 87 bis 88 °C (71 % der Theorie), TEP, Toluol, 110 °C;
1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäure-3-methoxypropylamid), Ol (68 % der Theorie), TBP, Ligroin, 90 °C.

L 42011 I

15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

- 20 -

61 227/11

Die benötigte Ausgangsverbindung 1,2,5-Oxadiazol-2-oxid-3,4-bis(carbonsäure-methylamid) kann wie folgt hergestellt werden:

12,5 g Methylamin werden in 400 ml Wasser gelöst. 34 g Diketen werden bei Raumtemperatur (20 °C) langsam zuge-
tropft, wobei sich ein stabiler pH-Wert von 7 einstellt.
In der erhaltenen Lösung werden dann 28 g Natriumnitrit
gelöst. Konzentrierte Salzsäure (40 g wird dann so zuge-
tropft, daß der pH-Wert der Lösung nicht unter 4 absinkt.
Nun wird 30 Min. lang nachgerührt und anschließend bei
20 bis 40 °C 30 g Chlor eingeleitet. Nach Abkühlen der
Lösung wird auf -10 °C abgekühlt und der Feststoff abge-
saugt. Er wird in 100 ml Wasser aufgeschlämmt und bei 20 °C
vorsichtig portionsweise mit insgesamt 33,6 g Natriumbi-
carbonat versetzt. Die Lösung besitzt nun einen pH-Wert
von 7,5 bis 8. Nun wird auf 0 °C abgekühlt und der ausge-
fallene Feststoff abgesaugt und aus Isopropanol umkristalli-
siert. Farblose Kristalle vom Fp. 164 bis 165 °C.

In entsprechender Weise werden die folgenden 1,2,5-Oxa-
diazol-2-oxid-3,4-bis-carbonsäureamide hergestellt:

Bis-dimethylamid (Fp. 127 bis 129 °C), Bis-diethylamid (Ol).
Bis-morpholid (Fp. 137 bis 139 °C), Bis-butylamid (Fp. 91
bis 92 °C), Bis-pyrrolidid (Fp. 106 bis 108 °C), Bis-ethyl-
amid (Fp. 116 bis 117 °C), Bis-isopropylamid (Fp. 128 bis
131 °C), Bis-(2-methoxyethyl)amid (Fp. 94 bis 95 °C), Bis-
piperidid (Fp. 115 bis 116 °C), Bis-tert.-butylamid (Fp. 166
bis 167 °C), Bis-cyclohexylamid (Fp. 137 bis 139 °C),

L 42311 1

15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

61 227/11

- 21 -

Bis-sec.-butylamid (Ol), Bis-cyclopentylamid (Fp. 144 bis 146 °C), Bis-propylamid (Fp. 117 bis 118 °C), Bis-(3-methoxypropyl)-amid (Ol).

Die Strukturen der synthetisierten Verbindungen werden durch Elementaranalyse und durch die IR- und NMR-Spektren bestätigt.

Beispiel 2

1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-[carbonsäure-(2-pyridyl-methyl)-amid]

10,7 g 1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäureethylester) werden in 100 ml Ethanol vorgelegt. Die Lösung von 10,8 g (2-Pyridylmethyl)-amin in 50 ml Ethanol wird bei Raumtemperatur langsam zugetropft und die Mischung 4 Stunden bei 20 °C stehengelassen. Nach dem Einengen wird aus Isopropanol (100 ml) umkristallisiert: 14,8 g farblose Nadeln (86 % der Theorie), Fp. = 108 bis 110 °C.

Analog diesem Beispiel werden hergestellt:

1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäure-tert.-butylamid), Fp. = 136 bis 138 °C (71 % der Theorie); 1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis[carbonsäure-(2- {3,4-dimethoxyphenyl} -ethyl)-amid] , Fp. = 105 bis 107 °C (87 % der Theorie); 1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäuremethoxyethyl-amid), Fp. = 74 bis 75 °C (82 % der Theorie); 1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis- [carbonsäure-(4-methoxybenzyl)-methylanid] , Fp. = 116 bis 117 °C (89 % der Theorie); 1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäure-ethanolamid), Fp. = 93 bis 96 °C (78 % der Theorie).

L 42311 1

15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

61 227/11

- 22 -

Beispiel 3

1,2,5-Oxadiazol-3-carbonsäureethylester-4-carbonsäure-isopropylamid

10,7 g 1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-carbonsäureethylester werden in 100 ml Ethanol vorgelegt und die Mischung auf 0 °C abgekühlt. Hierzu wird nun langsam die Lösung von 3,0 g Isopropylamin in 50 ml Ethanol getropft. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei 0 °C gehalten und anschließend bei 20 °C über Nacht stehengelassen und dann am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Ausarbeitung erfolgt über eine chromatographische Säulentrennung (Kieselgel, Methylenchlorid). Die zweite Fraktion wird gesammelt, und nach Verdampfen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand aus Toluol/Petrol-ether umkristallisiert. Fp. = 70 bis 72 °C, Ausbeute: 2,5 g (23 % der Theorie).

Analog diesem Beispiel lassen sich herstellen:

1,2,5-Oxadiazol-3-carbonsäureethylester-4-carbonsäure-3-[N-2-methoxyphenyl-piperazino]-propylamid, Fp. (HCl-Salz) = 191 bis 195 °C (46 % der Theorie); [1,2,5-Oxadiazol-3-carbonsäureethylester-4-carbonsäure]-N-methylpiperazid, Fp. (HCl-Salz) = 131 bis 133 °C (38 % der Theorie).

Beispiel 4

1,2,5-Oxadiazol-3-carbonsäureisopropylamid-4-carbonsäureamid

2,0 g 1,2,5-Oxadiazol-3-carbonsäureethylester-4-carbonsäure-isopropylamid werden in 50 ml Ethanol gelöst. In diese Lösung wird unter Kühlung Ammoniakgas bis zur Sättigung einge-

2423111

15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

61 227/11

-23-

leitet. Die Mischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen, eingeengt und der zurückbleibende Feststoff als Isopropanol umkristallisiert. 1,1 g, Fp. = 173 bis 176 °C.

Beispiel 5

Zucker-überzogene Pillen können nach der folgenden Rezeptur hergestellt werden:

1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-(carbonsäure-cyclohexylamid)	1 mg
Kornstärke	100 mg
Lactose	60 mg
Sekundäres Calciumphosphat	30 mg
Lösliche Stärke	3 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Kolloidale Kieselsäure	4 mg
	200 mg

Beispiel 6

Tabletten können nach folgender Rezeptur hergestellt werden:

1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis(carbonsäure-dimethylamid)	2 mg
Lactose	60 mg
Kornstärke	30 mg
Lösliche Stärke	4 mg
Magnesiumstearat	4 mg
	100 mg

15.2.1983

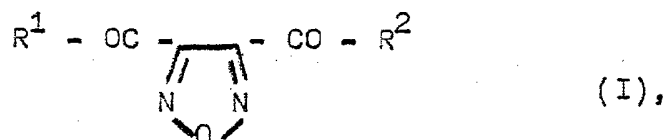
AP C 07 D/242 977/7

61 227/11

- 24 -

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 1,2,5-Oxadiazol-3,4-dicarbon säurederivaten der Formel I



worin

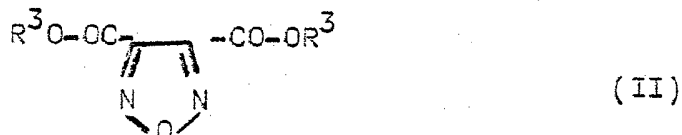
R^1 die Gruppe $-OH$, $-OR^3$, $-NH_2$, $-NHR^4$ oder $-NR^5R^6$,

R^2 die Gruppe $-NHR^4$ oder $-NR^5R^6$,

R^3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen,

R^4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 C-Atomen, eine Aalkylgruppe, die gegebenenfalls mit 1 oder 2 Methoxygruppen substituiert sein kann, oder eine Heteroarylalkylgruppe, eine $-CH_2-CH_2-(CH_2)_m-OCH_3$ -Gruppe, worin m 0 oder 1 bedeutet, eine 2-Hydroxyethylgruppe oder eine basisch substituierte Alkylgruppe bedeuten und

R^5 und R^6 unabhängig voneinander eine der Bedeutungen von R^4 besitzen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der auch substituiert sein kann, oder ihrer pharmakologisch annehmbaren Säureadditionsverbindungen, gekennzeichnet dadurch, daß ein 1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis-carbonsäureester der Formel II



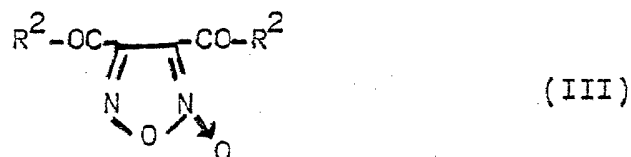
15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

- 25 -

61 227/11

mit mindestens 2 Molen eines Amins R^4NH_2 oder R^5R^6NH umgesetzt wird, oder mit weniger als 2 Molen, insbesondere 1 bis 1,1 Molen, eines Amins R^4NH_2 bzw. R^5R^6NH umgesetzt wird und gegebenenfalls anschließend mit NH_3 oder einem anderen Amin R^4NH_2 oder R^5R^6NH umgesetzt oder zur Abspaltung der R^3O -Gruppe hydrolysiert wird oder daß aus einem 1,2,5-Oxadiazol-2-oxid-3,4-bis-(carbonsäureamid) der Formel III



der Oxidsauerstoff durch Reduktion entfernt wird und die erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in an sich bekannter Weise in eine Säureadditionsverbindung überführt wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Ausgangsverbindungen so ausgewählt werden, daß die für R^4 stehende Aralkylgruppe eine Benzyl- oder Phenethylgruppe ist, die gegebenenfalls im Kern mit einem Methoxyrest oder mit 2 Methoxyresten substituiert ist.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Ausgangsverbindungen so ausgewählt werden, daß die für R^4 stehende Heteroarylalkylgruppe eine Pyridylmethylgruppe ist.
4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Ausgangsverbindungen so ausgewählt werden, daß die für

242311 1

15.2.1983

AP C 07 D/242 977/7

- 26 -

61 227/11

R^4 stehende basisch substituierte Alkylgruppe ein $R^7R^8N-CH_2-(CH_2)_m-CH_2$ -Rest ist, worin m 0 oder 1 bedeutet und R^7 und R^8 Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Rest bedeuten, der auch substituiert sein kann.

5. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Ausgangsverbindungen so ausgewählt werden, daß das 1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis(carbonsäure-dimethylamid) entsteht.
6. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Ausgangsverbindungen so ausgewählt werden, daß das 1,2,5-Oxadiazol-3,4-bis(carbonsäure-cyclohexylamid) entsteht.