



(12)

BREVET DE INVENTIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **147293**(61) Perfecționare la brevet:
Nr.(22) Data de depozit: **02.02.89**(62) Divizată din cererea:
Nr. 141853(30) Prioritate: 03.02.88 JP 63-23409;
25.05.88 JP 63-127584(86) Cerere internațională PCT:
JP 89/00106 02.02.89(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.(87) Publicare internațională:
WO 89/07103 10.08.89(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.11.94 BOPI nr. 11/94(56) Documente din stadiul tehnicii:
EU 0076075, 002806, 0028449(45) Data publicării brevetului:
BOPI nr.

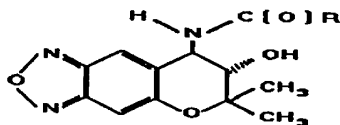
(71) Solicitant: Nissan Chemical Industries, LTD, Tokyo, JP

(73) Titular: (71)

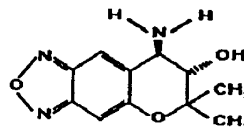
(72) Inventatori: Seto Kiyotomo Matsumoto Hiroo, Kamikawaji Yoshimasa, Ohrai Kazuhiko, Nakayama Kyoko, Sakoda Ryoza, Masuda Yukinori, JP

(54) Procedeu pentru prepararea unor derivați de piranobenzoxadiazoli

(57) Rezumat: Invenția se referă la un procedeu pentru prepararea unor derivați de pirano-benzoxadiazol, cu formula generală I:



în care R reprezintă o grupă metil, clormetil, brommetil, trifluormetil, etil, izopropil sau *t*-butil, și constă în aceea că tratează un compus cu formula generală II:

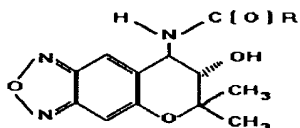


cu 1-1,5 moli dintr-un compus selecționat dintr-o grupă formată din halogenură de acetil, anhidridă acetică, halogenură de cloracetil, halogenură de bromacetil, anhidridă trifluoracetică, halogenură de propionil, halogenură de izobutiril și halogenură de pivaloil, 1-2 moli dintr-un agent captator, ca acid, la 0°C până la temperatura de reflux a soluției de reacție, într-un solvent inert. Compușii preparați au importante proprietăți de scădere a tensiunii arteriale.

Revendicări: 1

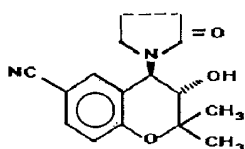


Invenția se referă la un procedeu pentru prepararea unor derivați de pirano-benzoxadiazol cu formula generală I:



în care R reprezintă o grupă metil, clormetil, brommetil, trifluormetil, etil, izopropil sau *t*-butil.

Se cunosc procedee pentru prepararea unui compus cu formula:



având o activitate, pentru scăderea tensiunii arteriale, în raport cu șoareci spontan hipertensivi (brevet european 0076075). În reviste de specialitate, se descrie că acest compus activează canalul K^+ și mișcă potențialul rămas de membrană la hiperpolarizare (brevet J.Pharmac. 1986, 88, pp. 103 ... 111), că slăbește traheala cobailor și sugerează că prezintă utilitate ca medicament pentru terapia la astmă (brevet J.Pharmac. 1986, 89, pp. 395 ... 405) și sugerează o compoziție pentru activarea canalului K^+ , este eficace pentru tratamentul aritmiei și al anginei pectorale. (*Angiology*, 1987, 27, pag.425 ... 431).

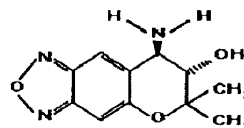
De asemenea, se arată că acest compus slăbește uterul la șobolani. Pentru acest fapt, el poate fi eficace pentru prevenirea slăbirii premature (brevet J.Pharmac. 1987, 91, pp. 803 ... 813) și este eficace pentru tratamentul medical al continanței și suferinței. În brevetele europene 28449 și 28064 se arată că derivații de benzopiran, din care face parte și acest compus, pot afecta în mod nedorit acțiunea cordului.

Scopul invenției este extinderea gamei derivaților de piranobenzoxadiazol.

Problema, pe care o rezolvă invenția, constă în stabilirea condițiilor optime de

reacție, pentru obținerea compuşilor cu formula I, de mai sus.

Procedeul conform invenției constă în tratarea unui compus, cuprinzând reacționarea unui compus cu formula generală II:



cu 1-1,5 moli, dintr-un compus selecționat dintr-o grupă formată din halogenură de acetyl, anhidridă acetică, halogenură de cloracetyl, halogenură de bromacetyl, anhidridă trifluoroacetică, halogenură de propionil, halogenură de izobutiril, și halogenură de pivaloil, 1-2 moli dintr-un captator de acid la 0°C , până la temperatura de reflux a soluției de reacție într-un solvent inert.

Se dau, în continuare, exemple de realizare a invenției.

Exemplul 1. Prepararea 7,8-dihidro-6,6-dimetil-7-hidroxi-8-acetilamino-6H-pirano[2,3-f]benzo-2,1,3-oxadiazolului.

La un amestec de 200 mg (0,850 mmoli) 7,8-dihidro-6,6-dimetil-7-hidroxi-8-amino-6H-pirano[2,3-f]benzo-2,1,3-oxadiazol, 128 μl (0,917 mmoli) trietilamină și 17 ml clorură de metilen se adaugă 128 ml (0,917 mmoli) clorură de acetyl, cu agitare la 0°C , urmată de agitare, timp de 30 min. După ce a luat sfârșit reacția, cristalele precipitate se filtrează, după care se spală succesiv cu clorură de metilen și apă și se usucă la 80°C , sub presiune redusă, obținându-se 223 mg, cu randament de 88% din compusul urmărit.

De asemenea, după ce filtratul se spală de trei ori cu apă și se usucă pe sulfat de sodiu anhidru, solventul se distilă. Reziduul se recristalizează din acetat de etil, obținându-se 7 mg din compusul urmărit, ca cristale aciculare galben pal, cu punct de topire $241 \dots 242^{\circ}\text{C}$.

Exemplul 2. Prepararea 7,8-dihidro-6,6-dimetil-7-dihidroxi-8-clorocetilamino-6H-pirano[2,3-f]benzo-2,1,3-oxadiazolului. La un amestec de 200 mg (0,85 mmoli) 7,8-dihidro-6,6-dimetil-7-hidroxi-8-amino-6H-pirano[2,3-f]benzo-2,1,3-oxadiazol, 130 μl (0,935 moli) trietilamină și 20 ml clorură de metilen, se adaugă 74 μl (0,935 moli) clorură de clor-

acetil, cu agitare mai departe, timp de 30 min. După ce a luat sfârșit reacția, cristalele precipitate se separă prin filtrare, obținându-se 201 mg, cu randament de 76% din compusul urmărit, ca cristale incolore, cu punct de topire 232 ... 234°C.

Exemplul 3. *Prepararea 7,8-dihidro-6,6-dimetil-7-hidroxi-8-pivaloilamino-6H-pirano/2,3-f/benzo-2,1,3-oxadiazolului.*

La un amestec de 200 mg (0,85 moli) 7,8-dihidro-6,6-dimetil-7-hidroxi-8-amino-6H-pirano/2,3-f/benzo-2,1,3-oxadiazol, 130 μl (0,935 moli) clorură de pivaloil (clorură de trimetilacetil), cu agitare la temperatura camerei, urmată de agitare mai departe, timp de 3,5 h. După ce a luat sfârșit reacția, soluția de amestec se spală de trei ori cu apă și se usucă pe sulfat de magneziu anhidru. După ce s-a distilat solventul, reziduul se recrystalizează din etanol, obținându-se compusul pur urmărit, cu randament de 191 mg = 70%, ca cristale pal, cu punct de topire 213 ... 214°C.

Exemplul 4. *Prepararea 7,8-dihidro-6,6-dimetil-7-hidroxi-8-izobutirilamino-6H-pirano/2,3-f/benzo-2,1,3-oxadiazolului.*

La un amestec de 200 mg (0,85 moli) 7,8-dihidro-6,6-dimetil-7-hidroxi-8-amino-6H-pirano/2,3-f/benzo-2,1,3-oxadiazol, 130 μl (0,935 moli) trietilamină și 20 ml diclormetan, se adaugă 98 μl (0,935 moli) clorură de izobutiril, cu agitare la temperatura camerei, urmată de agitare, timp de 4 h. După ce a luat sfârșit reacția, amestecul se spală de 3 ori cu apă și se usucă pe sulfat de magneziu anhidru. După ce s-a distilat solventul, reziduul se recrystalizează din etanol, obținându-se 109 mg, cu randament de 42% din compusul pur urmărit, ca cristale galben pal, cu punct de topire 194,0 ... 196,5°C.

Exemplul 5. *Prepararea 7,8-dihidro-6,6-dimetil-7-hidroxi-8-trifluoracetilamino-6H-pirano/2,3-f/benzo-2,1,3-oxadiazolului.*

La un amestec de 300 mg (1,28 mmoli) 7,8-dihidro-6,6-dimetil-7-hidroxi-8-amino-6H-pirano/2,3-f/benzo-2,1,3-oxadiazol și 3 ml piridină, se adaugă 180 μl (1,28 mmoli) acid trifluoracetanahidru, cu agitare timp de 3 h, la temperatura camerei. După ce a luat sfârșit reacția, amestecul se spală de 3 ori cu apă și se usucă pe sulfat de sodiu anhidru. După ce s-a distilat solventul, reziduul se supune cromatografiei în coloană

de silicagel, folosind un solvent de valoare de acetat de etil-metanol 10:1 vol/vol, obținându-se 124 mg, cu randament de 29% din compusul urmărit.

O parte din compusul obținut se recrystalizează din etanol, obținându-se compusul pur, urmărit, ca cristale galben-pal, cu punct de topire 237 ... 259°C.

Exemplul 6. *7,8-dihidro-6,6-dimetil-7-hidroxi-8-propionilamina-6H-pirano/2,3-f/benzo-2,1,3-oxadiazolului.*

La un amestec de 200 mg (0,85 moli) 7,8-dihidro-6,6-dimetil-7-hidroxi-8-amino-6H-pirano/2,3-f/benzo-2,1,3-oxadiazol, 130 ml (0,935 moli) trietilamină și 20 ml clorură de metilen, se adaugă 81 μl (0,935 moli) clorură de propionil, cu agitare la temperatura camerei, urmată de agitare, timp de 6 h. După ce a luat sfârșit reacția, soluția de amestec se spală de 3 ori cu apă și se usucă pe sulfat de magneziu anhidru. După ce solventul s-a distilat, reziduul se recrystalizează din etanol, obținându-se 77 mg, cu randament de 31% din compusul pur, urmărit, ca cristale galbene-pal, cu punct de topire 203,0 ... 205,0°C.

Exemplul 7. *Prepararea 7,8-dihidro-6,6-dimetil-7-hidroxi-8-bromacetilamino-6H-pirano/2,3-f/benzo-2,1,3-oxadiazolului.*

La un amestec de 180 mg (0,765 moli) 7,8-dihidro-6,6-dimetil-7-hidroxi-8-amino-6H-pirano/2,3-f/benzo-2,1,3-oxadiazol, 117 μl (0,842 moli) trietilamină și 20 ml clorură de metilen, se adaugă 73 μl (0,842 moli) clorură de bromacetil, cu agitare la temperatura camerei, urmată de agitare, timp de 1 h. După ce a luat sfârșit reacția, cristalele precipitate se filtrează, obținându-se 199 mg din compusul urmărit, cu randament de 73%, ca cristale incolore, cu punct de topire 214 ... 217 °C.

Compușii activi, conform cu invenția de față, prezintă activitate vasodilatatoare puternică și activitate pentru reducerea tensiunii arteriale. În consecință, compușii de față sunt considerați a fi utili ca medicament în terapia hipertensiunii, a anginei pectorale, a aritmiei, a tulburărilor cerebrovasculare și astmă la mamifere (inclusiv la om). De aceea, invenția de față prevede compoziții farmaceutice, conținând cantitate eficace din compușii de față, pentru terapia maladiilor menționate mai sus.

Ca mod de administrare, a compușilor de față, se poate menționa o administrare parenterală de injecție (subcutanată, intravenoasă, intramusculară sau intraperitoneală), un unguent, supozitoare sau un aerosol sau o administrare orală, sub formă de tablete, capsule, granule, pilule, siropuri, lichide, emulsii sau suspensii. Compoziția farmacologică sau veterinară de mai sus conține compuși de față, în cantitate de 0,1 la circa 99,5% în greutate, de preferință circa 0,5 la 95% în greutate, pe baza greutății totale a compoziției, în compuși de față sau în compoziția conținând compuși de față. De asemenea, compoziția conform cu invenția de față poate conține o pluralitate din compuși de față. Doza clinică din compuși de față variază în funcție de vârstă, de greutate corporală, de sensibilitatea simptomului etc., al pacientului. Dar doza zilnică eficace este de obicei de 0,1 la 100 mg, de preferință de 0,5 la 10 mg, pentru un adult. Dar la nevoie, se poate folosi o cantitate în afară de intervalul de mai sus.

Compuși de față se pot formula în diferite formulări potrivite, depinzând de modul de administrare, în concordanță cu metodele obișnuite, folosite în mod curent pentru prepararea formulărilor farmaceutice. Anume, tablete, capsule, granule sau pilule, pentru administrare orală, se pot prepara prin folosirea unui excipient cu zahăr, lactoză, glucoză, amidon sau manitol; un liant cu hidroxipropilceluloză, siropuri, gumă arabică, gelatină, sorbitol, gumă de tragant, metilceluloză sau polivinilpirolidonă; un dezintegrant, ca amidon, carboximetilceluloză, sau sarea sa de calciu, pulbere de celuloză cristalină sau polietilenglicol, un lubrifiant, ca talc, stearat de magneziu sau de calciu, silice coloidală, laurat de sodiu sau glicerină.

Injectiile, soluțiile, emulsiile, suspen-

siile, siropurile sau aerosolii se pot prepara prin folosirea unui solvent, pentru substanța activă cu apă, alcool etilic, alcool izopropilic, propilenglicol, 1,3-butilenglicol sau polietilenglicol; un agent tensioactiv, ca ester de acid gras sorbitol, un ester de acid gras de polioxietilensorbitol, un ester de acid gras, de polioxietilenă. Un polioxietilester de ulei de ricin hidrogenat sau lecitină; un agent de suspendare, ca o sare de sodiu de carboximetil, un derivat de celuloză, ca metilceluloză sau un cauciuc natural, ca gumă de tragant sau gumă arabică sau un prezervativ, ca acid paraoxibenzoil, clorură de benzoalconiu sau o sare de acid sorbic. La fel, unguente se pot prepara prin folosirea, de pildă, de vaselină albă, parafină lichidă, un alcool superior, unguent macrogol, unguent hidrofil sau bază hidrogel. Supozitoarele se pot prepara prin folosirea, de pildă, de unt de nucă de cocos, polietilenglicol, lanolină, trigliceridă de acid gras; ulei de nucă de cocos sau polisorbitat.

Efect antihipertensiv. Compuși testați se dizolvă sau se suspendă în solvent (PEG^{*} : H₂O = 3:1 vol/vol) și se administrează șobolanilor masculi, spontan hipertensivi, (SHR, 11 săptămâni), pe cale orală.

Tensiunea arterială sistolică (SHP) se măsoară prin metoda Natsume, (*Seisakusho Co., Ltd.*, KN-210-3) înainte și o oră după administrare per oral a compușilor. SHR se preîncălzește la 50°C, timp de 3 la 5 min, într-un vas cald și se plasează într-o cutie restrânsă, pe o placă de încălzire (37°C), timp de 5 la 15 min. În tabel, se dă scăderea procentuală a tensiunii arteriale la o oră după administrarea compușilor testați. Fiecare valoare reprezintă media la 3 animale.

(x) = polietilenglicol cu greutate moleculară 380 ... 420).

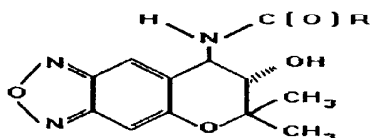
Compus testat	Doză mg/kg	Raport de scăderea tensiunii arteriale %
Compusul din exemplul 1	1,0	54
Compusul din exemplul 1	0,3	37
Compuși comparativi	1,0	28
Compuși comparativi	0,3	16

Test pentru toxicitate acută. Se folosesc șoareci masculi ICR (6 săptămâni). Compușii testați (exemplele 8 și 11), suspendați în soluție 0,5% de metilceluloză, se administrează pe cale orală. Aceste animale se examinează 7 zile după administrare. Nu a murit nici un șoarece căruia i s-a administrat fiecare drog în doză de 600 mg/kg (n=3). Ambii compuși reprezintă toxicitate mică.

Invenția prezintă avantaje, prin aceea că realizează un procedeu, pentru prepararea unor compuși, având proprietăți pentru scăderea tensiunii arteriale.

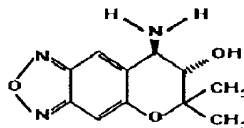
Revendicare

Procedeu pentru prepararea unor derivați de piranobenzodiazol cu formula generală I:



Președintele comisiei de invenții: **ing. Barbu Mara**
Examinator: **ing. Panin Elena**

în care R reprezintă o grupă metil, clormetil, brommetil, trifluormetil, etil, izopropil sau *t*-butil, caracterizat prin aceea că se tratează un compus cu formula generală II:



cu 1-1,5 moli dintr-un compus selecționat dintr-o grupă formată din halogenură de acetyl, anhidridă acetică, halogenură de cloracetyl, halogenură de bromacetyl, anhidridă trifluoracetică, halogenură de propionil, halogenură de izobutiril și halogenură de pivaloil, 1-2 moli dintr-un agent captator de acid la 0°C până la temperatura de reflux a soluției de reacție într-un solvent inert.