



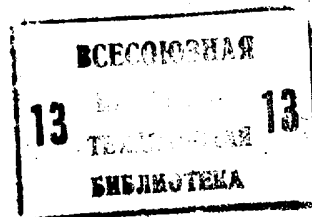
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1241989** **A3**

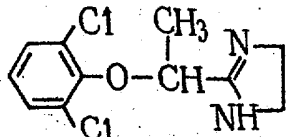
(51) 4 C 07 D 233/22//A 61 K 31/415

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 3521885/23-04
(22) 09.12.82
(31) Р 31 49 009.3
(32) 10.12.81
(33) DE
(46) 30.06.86. Бюл. № 24
(71) А. Наттерманн унд Ко, ГмбХ (DE)
(72) Юрген Бидерманн, Геррит Проп,
Илле-Штефание Доппельфельд (DE)
(53) 547.781/.785(088.8)
(56) Патент ФРГ № 1795843,
кл. С 07 D 233/22, опублик. 1977.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (-)-2-[1-
-(2,6-ДИХЛОРФЕНОКСИ)ЭТИЛ]-1,3-ДИАЗА-
ЦИКЛОПЕНТЕНА-2 ИЛИ ЕГО ГИДРОХЛОРИДА
(57) Способ получения (-)-2-[1-
-(2,6-ДИХЛОРФЕНОКСИ)ЭТИЛ]-1,3-ди-
азаацетопентена-2 формулы

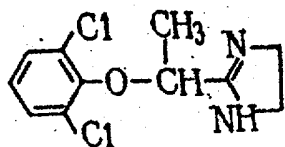


или его гидрохлорида, заключающийся
в том, что C_4-C_4 -алкиловый эфир (-)

-2-оксипропионовой кислоты обра-
батывают хлористым тионилем в при-
сутствии каталитических количеств
диметилформамида при кипячении,
полученный при обращении configura-
ции C_4-C_4 -алкиловый эфир (+)-2-хлор-
пропионовой кислоты подвергают вза-
имодействию с 2,6-дихлорфенолом в
среде бутанона в присутствии метила-
та калия при кипячении, образованный
с обращением конфигурации C_4-C_4 -ал-
киловый эфир (-)-2-(2,6-дихлорфенок-
си)пропионовой кислоты обрабатывают
1,2-диаминоэтаном при комнатной тем-
пературе, образующийся N-(2-амино-
этил)амид (-)-2-(2,6-дихлорфенокси)
пропионовой кислоты циклизуют в при-
сутствии комплекса четыреххлористый
титан - тетрагидрофуран в среде аб-
солютного хлороформа в присутствии
4-диметиламинопиридина при 0-30°C и
полученный целевой продукт вы-
деляют хроматографически в сво-
бодном виде или в виде гидро-
хлорида.

(19) **SU** (11) **1241989** **A3**

Изобретение относится к синтетической органической химии, а именно к способу получения $(-)-2-[1-(2,6-дихлорфенокси)-этил]-1,3-диазациклопентена-2$ формулы



или его гидрохлорида, обладающего ярко выраженной и сохраняющей про-должительное время способностью понижать давление крови.

Цель изобретения - получение соединения формулы I, обладающего ценным фармакологическим действием.

Пример 1. Синтез гидрохлорида $(-)-2-[1-(2,6-дихлорфенокси)этил]-1,3-диазациклопентена-2$.

Метиловый эфир $(+)-2$ -хлорпропионовой кислоты, 250 г (2,119 моль) этилового эфира $(-)-2$ -оксипропионовой кислоты $[\alpha]_D^{20} = -11,0^\circ$ (неразбавленный) хлорируют с применением 264,0 г (2,218 моль) хлористого тио-нила в присутствии 1,5 мл диметил-формамида при температуре кипения реакционной смеси. В результате получают 93,0 г этилового эфира $(+)-2$ -хлорпропионовой кислоты $C_5H_9ClO_2$ (136,6) с т.кип. $143^\circ C$ $[\alpha]_D^{20} = +19,8^\circ$ (неразбавленный).

Этиловый эфир $(-)-2-(2,6-дихлорфенокси)пропионовой$ кислоты.

65,5 г (0,402 моль) 2,6-дихлорфенола в 300 мл бутанона нагревают при перемешивании в течение 48 ч при температуре кипения реакционной смеси с обратным холодильником с 38,0 г (0,542 моль) метилата калия и 76,0 г (0,556 моль) этилового эфира $(+)-2$ -хлорпропионовой кислоты. После обработки реакционной смеси получают 62,0 г этилового эфира $(-)-2-(2,6-дихлорфенокси)пропионо-$ вой кислоты $C_{11}H_{12}Cl_2O_3$ (263,1), т.кип. $0,3:115-117^\circ C$; $[\alpha]_D^{20} = -37,1^\circ$ (неразбавленный).

N-(2-аминоэтил)амид $(-)-2-(2,6-дихлорфенокси)пропионовой$ кислоты.

46,0 г (0,1748 моль) этилового эфира $(-)-2-(2,6-дихлорфенокси)про-$ пионовой кислоты в течение 6 ч пере-мешивают при комнатной температуре с 212,0 г (3,527 моль) 1,2-диамино-

этана. После обработки реакционной смеси получают 38,0 г N-(2-амино-этил)амида $(-)-2-(2,6-дихлорфенокси)пропионовой$ кислоты, $C_{11}H_{14}Cl_2N_2O_2$ (277,2), в виде вязкого маслообраз-ного вещества, $[\alpha]_D^{20} = -5,8^\circ$ (с=1 (этиловый спирт)).

$(-)-2-[1-(2,6-дихлорфенокси)этил]-1,3-диазациклопентен-2$.

58,6 г (0,3089 моль) четыреххло-ристого титана при температуре $0^\circ C$ растворяют в смеси, состоящей из 700 мл хлороформа (абс.) и 25 мл тетрагидрофурана, после чего раствор смешивают с 35,0 г (0,1263 моль) N-(2-аминоэтил)амида $(-)-2-(2,6-ди-$ хлорфенокси)пропионовой кислоты. После этого при температуре $0^\circ C$ и перемешивании к смеси очень мед-ленно прибавляют по каплям раствор 74,0 г (0,6056 моль) 4-диметиламино-пиридина, причем после завершения прибавления реакционную смесь допол-нительно перемешивают в течение 36 ч при комнатной температуре. Пос-ле обработки реакционной смеси и очистки продукта с помощью хромато-графии на колонке (колонка, заполнен-ная сухим силикагелем, элюирующее средство: хлороформ/тетрагидрофуран 3:1) получают 21,0 г $(-)-2-[1-(2,6-дихлорфенокси)этил]-1,3-диазацикло-$ пентена-2, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O$ (259,1), т.пл. $126-127^\circ C$, $[\alpha]_D^{20} = -80,2^\circ$ (с=1 (этиловый спирт)).

$(-)-2-[1-(2,6-дихлорфенокси)этил]-1,3-диазациклопентен-2$ гидрохлорид.

10,0 г $(-)-2-[1-(2,6-дихлорфенок-$ си)этил]-1,3-диазациклопентена-2 растворяют в 40 мл пропанола-2 и при-готовленный раствор смешивают с 40 мл насыщенного раствора хлористого во-дорода в пропаноле-2. После соответ-ствующей обработки реакционной смеси получают 7,8 г гидрохлорида $(-)-2-[1-(2,6-дихлорфенокси)этил]-1,3-диза-$ циклопентена-2, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O \cdot xHCl$ (295,6), т.пл. $229-230^\circ C$, $[\alpha]_D^{20} = -33,2^\circ$ (с=1 (этиловый спирт)).

В табл. 1 представлены данные био-логических испытаний соединения I $[(-)-\text{лофексидин}]$ в сравнении с данны-ми для известного ранее рацемата $[(+)\text{-лофексидин}]$

Т а б л и ц а 1

Эффект внутривенного назначения (-)-лофексидина и его рацемической формы при кровяном давлении крыс с умеренной анестезией. Вычислено максимальное падение при низком артериальном давлении (низкой $\pm S EM$, $n=5$)

Доза, мг/кг	ΔMAP (мм рт.ст.)	
	($\pm$)-лофексидин	(-)-лофексидин (соединение 1)
0,561		-22,6 $\pm$ 7,1
1,0	-13,8 $\pm$ 1,9	-26,8 $\pm$ 4,1
3,16	-29,8 $\pm$ 4,2	-37,6 $\pm$ 3,6
5,61	-41,6 $\pm$ 8,6	-48,8 $\pm$ 6,6
10,0	-53,0 $\pm$ 4,3	-54,2 $\pm$ 5,7

Т а б л и ц а 2

Эффект внутривенного назначения (-)-лофексидина и его рацемической формы при сердечном ритме крыс с умеренной анестезией. Вычислено максимальное падение при сердечном ритме (низкой $\pm S EM$, $n=5$)

Доза, мг/кг	Δ сердечный ритм (б/м)	
	($\pm$)-лофексидин	(-)-лофексидин
0,561		-52 $\pm$ 5
1,0	-46 $\pm$ 5	-83 $\pm$ 6
3,16	-97 $\pm$ 12	-137 $\pm$ 12
5,61	-96 $\pm$ 5	-132 $\pm$ 9
10,0	-134 $\pm$ 20	-138 $\pm$ 13

Т а б л и ц а 3

Эффект внутривенного назначения (-)-лофексидина и его рацемической формы при низком артериальном кровяном давлении убитых посредством прокалывания спинного мозга крыс. Вычислено максимальное повышение

кровяного давления после инъекции лекарства (низкой $\pm SEM$, $n=5-6$)

Доза, мг/кг	ΔMAP (мм рт.ст.)	
	($\pm$)-лофексидин	(-)-лофексидин
0,1	7,6 $\pm$ 2,6	6,6 $\pm$ 1,4
0,316	12,2 $\pm$ 2,1	10,7 $\pm$ 3,1
1,0	21,4 $\pm$ 3,2	30,8 $\pm$ 8,6
3,16	34,4 $\pm$ 7,5	40,6 $\pm$ 3,7
5,61	46,6 $\pm$ 8,2	59,2 $\pm$ 7,0
10,0	58,6 $\pm$ 7,6	81,7 $\pm$ 7,3

Т а б л и ц а 4

Сердечно-сосудистая активность (-)-лофексидина и его рацемической формы. Вычислены ED_{25} - величины (ED_{25} - доза, которая даёт на 25% снижение давления у крыс с умеренной анестезией), ED_{45} - величины (ED_{45} - доза, которая даёт на 15% снижение сердечного ритма у крыс с умеренной анестезией) и ED_{60} - величины (ED_{60} - доза, которая даёт на 60 мм рт.ст. повышение кровяного давления у крыс, убитых посредством прокалывания спинного мозга)

Соединение	Гипотензивная активность (ED_{25})	Брадикардическая активность (ED_{45})	Активность давления (ED_{60})
($\pm$)-лофексидин	3,0	1,2	12,5 (мг/кг)
(-)-лофексидин	1,5	0,7	5,0

П р и м е р 3. Фармацевтическая форма соответствующего настоящему изобретению соединения.

Таблетки по 150 мг с содержанием биологически активного вещества

0,1 мг, кг:

Гидрохлорид (-)-2-[1-(2,6-дихлорфенокси)-этил]-1,3-диазациклопентена-2	0,006
Авицел	7,584
Лимонная кислота	1,200
Аэрозил	0,120
Стеарат магния	0,090

Таким образом, предлагаемым способом получено соединение I, обладаю-

щие понижающим кровяное давление действием.

Составитель Н. Пивницкая
Редактор А. Лежнина Техред И. Попович Корректор Т. Колб

Заказ 3619/60 Тираж 379 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

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

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4