

(19)



(10) **LT 3054 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3054**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 273/00**

(21) Paraiškos numeris: **IP816**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 07 23**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 05 15**

(45) Patent paskelbimo data: **1994 10 25**

(31,32,33) Prioritetas: **1003/92, 1992 08 10, DK**

(72) Išradėjas:

Gunnar Leo Karup, DK
Herbert Fritz Preikschat, DK
Soeren Bols Pedersen, DK
Tim Niss Corell, DK
Boerge Ingvar Frisch Alhede, DK

(73) Patent savininkas:

A/S GEA FARMACEUTISK FABRIK, Holger Danskes Vej 89, DK-2000 Frederiksberg, DK

(74) Patentinis patikėtinis:

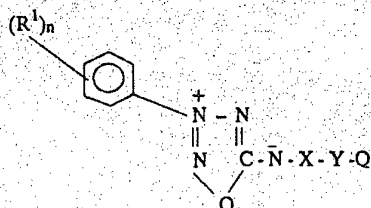
Marlus Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

3-ir 5-pakeisti 1,2,3,4-oksatriazol-5-imino junginiai, jų gavimo būdas, farmacinis preparatas, turintis savo sudėtyje tokių junginių, ir minėtų junginių panaudojimas vaistų gamyboje

(57) Referatas:

3- ir 5- pakeisti 1,2,3,4-oksatriazol -5-imino junginiai su bendrąja formule I,



(I)

kurioje

R^1 yra tos pačios ar kitos grupės ir yra alkilo arba alkoksi grupės, turinčios nuo 1 iki 3 anglies atomų, halogeną, trifluormetilą, nitro, ciano, fenilo arba alkilsulfonilo grupes, ir n yra nuo 1 iki 3, o R^1 yra ne halogenas ir ne alkilas, kai $n=1$, X yra $-SO_2$ arba $-C(O)NH-$, Y yra $-(CHP_2)_m-$, kur $m =$ nuo 1 iki 4, o R^2 reiškia $-CH_2$ -arilą, alkilą, vandenilio ar tiesioginę jungtį, o Q reiškia 10-kamparilą, $-C(O)O$ -alkilą, arilą, $-SO_2$ -alkilą arba $-SO_2$ -arilą, kur arilas reiškia fenilą arba 4-alkil-1,3-tiazol-5-ilą, ir arilo grupė yra pakeista nuo 1 iki 3 grupių Z , kur Z reiškia $-NH-C(O)-C_{1-6}$ alkilą, $-C(O)O-C_{1-6}$ alkilą arba $-O-(CHR_3)_p-OH$, kur $p =$ nuo 1 iki 4, o R^3 reiškia H arba OH , o Z gali dar reikšti metoksi, kai arilo grupė $-SO_2$ -arilas yra fenilo grupė, ir šie junginiai yra gaunami ciklizuojant tiose mikarbazido darinį su bendrąja formule II,



kurioje R^1 ir n turi tą pačią reikšmę kaip ir formulėje I, veikiant alkilo nitritu, turinčiu nuo 1 iki 6 anglies atomų, arba šarminių metalų nitritu esant rūgštinei aplinkai ir temperatūrai nuo 0 iki $10^\circ C$, o po to gauta druska yra paverčiama laisvu junginiu, kuris vėliau yra paveikiamas $ClSO_2-Y-Q$ arba $O=C=N-Y-Q$ tipo junginiu, kur Y ir Q turi tą pačią reikšmę kaip formulėje I. Junginiai su bendrąja formule I gali sudaryti farmacinio preparato dalį kartu su su farmacijoje priimtu nešėju arba skiedikliu. Junginiai su bendrąja formule I gali būti naudojami gaminant vaistą astmai gydyti, vaistą, slopinantį kraujo plokštelių konglomeravimą, vaistą nuo impotencijos ir vaistą nuo preeklampsijos.

Šis išradimas yra susijęs su iki šiol nežinomais 3- ir 5- pakeistais 1, 2, 3, 4-oksatriazol-5-imino junginiais, kurie dėl savo biologinio poveikio tinka gydyti širdies kraujagyslių ligas (kraujo trombus) ir astmą, jų gavimo būdu ir farmaciniu preparatu, turinčiu minėtų junginių. Be to, šis išradimas yra susijęs su minėtu junginių panaudojimu vaistų gamybai.

10 N.G. Finnegan ir kt., J. Org. Chem., 567-575 psl. (1965), atskleidžia junginį 3-cikloheksil-1, 2, 3, 4-oksatriazol-5-imino hidrochloridą. Tačiau nėra paminėta apie minėto junginio biologinį aktyvumą.

15 K. Masuda ir kt., Chem. Pharm. Bull 19(3), 559-563 psl. (1971), atskleidžia 3-aril-1, 2, 3, 4-oksatriazol -5-imino junginius ir jų acilo darinius, kuriuose arilo grupė gali būti monopakeista metilu arba halogenu. Net ir tuo atveju, jei šie junginiai buvo susintetinti tikintis surasti naujus įtampą mažinančius agentus, vis 20 tik šių junginių biologinis poveikis nėra aprašytas.

C. Christophersen ir kt. ž. Acta Chemica Scandinavica, 25, 625-630 psl. (1971), atskleidžia 3-pakeistus 1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5-imino junginius, kuriuose 3-substituentu gali būti propilas arba fenilas arba 25 cikloheksilas. Tačiau minėtų junginių biologinis aktyvumas nėra aprašytas.

30 Hanley ir kt., J.C.S. Perkin Trans J., 736-740 (1979) atskleidžia 3-aril-1, 2, 3, 4-oksatriazol-5-imino junginius, kuriuose arilo grupė gali būti minopakeista metilu arba halogenu. Tačiau šių junginių biologinis aktyvumas nėra aprašytas.

35 Japonų patentai Nr. 20904/70 ir 21102/70 atskleidžia 3-pakeistas 1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5-imino druskas ir jų acilo darinius, kuriuose 2-substituentu gali būti

arilas, monopakeistas pasirinktinai chloru arba metilu. Minėtų junginių vazodėpresorinė veikla yra konstatuojama kaip biologinis aktyvumas.

- 5 Didžiosios Britanijos išradimo Nr. 2015878 aprašymas atskleidžia 3-fenil -1,2, 3, 4 -oksatriazol -5-imino junginius, kuriuose buvo aptiktas pesticidinis ir/arba kenkėjų atžvilgiu ovicidinis ir/arba herbicidinis aktyvumas.

10

JAV patentas Nr. 4329355 atskleidžia anhidro -5-imin-1, 2, 3, 4-oksatriazolio hidroksidus, kurių struktūra yra panaši į šio išradimo junginių struktūrą. Tačiau, junginiai, žinomi iš šio išradimo aprašymo, yra tik

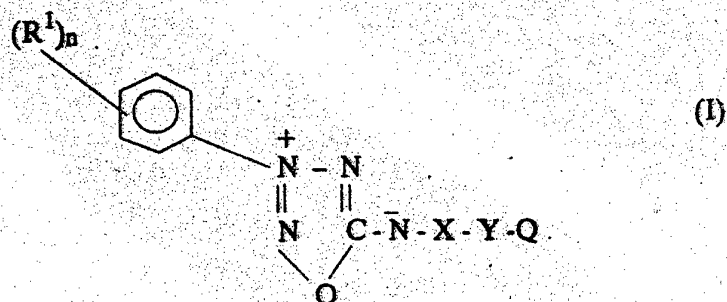
15

Be to, iš J.C.S. Perkin Trans 1, 747-751 psl. (1979) yra žinomi junginiai, turintys panašią struktūrą į šio išradimo junginių struktūrą. Tačiau nėra pranešama apie

20

Šis išradimas yra susijęs su iki šiol nežinomais 3- ir 5- pakeistais 1, 2, 3, 4 -oksatriazol-5-imino junginiais, kurių bendroji formulė I yra

25



30

- ir kurie išsiskiria tuo, kad R^1 yra tos pačios arba skirtingos grupės ir vaizduoja alkilo arba alkoksi grupes, turinčias nuo 1 iki 3 anglies atomų, halogeną, trifluormetilo, nitro, ciano, fenilo ir alkilsulfonilo

35

grupės, ir n yra nuo 1 iki 3, o R₁ yra ne halogenas arba ne alkilas, jei n=1,

X yra -SO₂ arba -C(O)NH-,

5

Y yra -(CHR²)_m-, kur m=1 iki 4, o R² reiškia -CH₂-arila, alkilą vandenilį arba jungtį, o Q reiškia 10-kamparilą, -C(O)O-alkilą, arilą, -SO₂-alkilą arba -SO₂-arilą, kur arilas yra fenilas arba 4-alkil-1, 3 -tiazol-5-ilas, ir
10 arilo grupė yra pakeista grupėmis Z, nuo 1 iki 3, kur Z reiškia -NH-C(O)-C₁₋₆ alkilą arba -O-(CHR³)_p-OH, kur p=1 iki 4 ir R³ reiškia H arba OH, kur Z gali toliau reikšti metoksi, jei arilo grupė -SO₂-arile yra fenilo grupė.

15

Junginiai pagal išradimą skiriasi nuo ankstesnio techninio lygio junginių savo chemine sudėtimi, nes jie turi skirtingą pakaitą 3- ir/arba 5- padėtyje oksatriazolio žiede ir skiriasi nuo junginių, žinomų iš
20 anksčiau minėtų patentų savo biologiniu poveikiu, kaip stabdantys kraujo trombocitų konglomeravimą ir atpalaiduojamai veikiantys trachėją.

25

Išradimas, be to, yra susijęs su farmaciniu preparatu, išsiskiriančiu tuo, kad jis turi kaip aktyvų ingredientą, I formulės junginį kartu su nešėju arba skiedikliu, priimtinu farmaciniu požiūriu.

30

Be to, išradimas siejasi su minėtų 3- ir 5- pakeistų 1, 2, 3, 4- oksatriazol-5-imino junginių su I bendrąja formule gavimo būdu, kuris išsiskiria tuo, kad 1-aril-tio-semikarbazido darinys su II bendrąja formule yra ciklizuojamas,

35



5

ir čia R^1 ir n turi tą pačią reikšmę kaip formulėje I,
 10 o ciklizavimas vyksta veikiant alkilo nitritais, turinčiais nuo 1 iki 6 anglies atomų, arba šarminių metalų nitritais rūgštinėje aplinkoje, esant nuo 0 iki 10°C, ir po to gauta druska yra paverčiama į atitinkamą laisvą junginį, kuris yra po to paveikiamas $\text{ClSO}_2\text{---Y---Q}$ arba O=C=N---Y---Q tipo junginiu, kuriame Y ir Q turi tą
 15 pačią reikšmę kaip ir I formulėje.

Ciklo uždarymo reakcija, naudojanti alkilo nitritą su 1-6 anglies atomais, yra iki šiol nežinoma ir yra
 20 pageidaujama ruošiant junginius pagal šį išradimą, nes tokiu būdu yra gaunama kiekybinė išeiga prieš gryninimą.

Būde pagal šį išradimą yra pageidautina, kaip alkilo
 25 nitritą, naudoti etilo nitritą, turintį nuo 1 iki 6 anglies atomų, o šarminio metalo nitritu yra pageidautinas natrio nitritas.

Iš esmės, yra žinoma kaip ciklizuoti 1, 4-pakeistus
 30 tiosemikarbazidus su azoto rūgštimi (natrio nitritu ir rūgštimi), norint sudaryti 3-pakeistus 1, 2, 3, 4 - oksatriazol-5-iminus. Yra teigiama, kad išeigos šios reakcijos metu yra tarp 18 ir 57 %.

Norint, kad 1-aril-tiosemikarbazido darinio 1
 35 ekvivalentas reaguotų su alkilo nitritu, turinčiu nuo 1 iki 6 anglies atomų, pageidautina naudoti nuo 2 iki 2,5

ekvivalento alkilo nitrito tinkamame tirpiklyje, tokiam kaip alkilo alkoholis, kuris turi nuo 1 iki 6 anglies atomų, kad būtų gaunamas 3-aril pakeistos 1, 2, 3, 4 -oksatriazol-5-imino druskos reali kiekybinė išėiga. Nufiltravus nusėdusią sierą ir išgarinus tirpiklį, produktas, jei yra reikalas, yra iš naujo kristalizuojamas iš, pavyzdžiui, alkilo alkoholio, turinčio nuo 1 iki 6 anglies atomų, acetonitrilo ar nitrometano, kur gryo gauto produkto išėiga paprastai būna tarp 60 ir 95 %.

Alkilo alkoholiu, turinčiu nuo 1 iki 6 anglies atomų, yra pageidautinas metanolis arba etanolis.

Reikalingi pradiniai junginiai su II bendrąja formule gali būti gauti iš esmės žinomu būdu, reaguojant atitinkamam arilhidrazino hidrochloridui su šarminiu tiocianatu arba amonio tiocianatu tinkamame tirpiklyje, tokiam kaip alkoholis arba vanduo, naudojant kaitinimą su grįžtamu šaldymu nuo 6 iki 18 valandų, pavyzdžiui, kaip yra aprašyta Houben-Weyl "Organinės chemijos metoduose E4" (Methoden Der Organischen Chemie E4), 513 psl.

PRADINIŲ MEDŽIAGŲ GAVIMAS

1-(3-chlor-2-metilfenil) tiosemikarbazido gavimas

19.3 g (0.1 molio) 3-chlor-2-metilfenilhidrazin-hidrochlorido ištirpinta 200 ml gryo etanolio. 11.64 g (0.12 molio) kalio tiocianato buvo pridėta į tirpalą, ir mišinys kaitinamas su grįžtamu šaldymu 16 valandų. Tada mišinys buvo ataušintas, ir ataušinimo metu produktas galutinai iškrito nuosėdomis, po to mišinys buvo išgarintas iki sausumo rotoriniame garintuve. Produktas buvo iš naujo kristalizuotas iš 200 ml

vandens ir 250 ml metanolio, atskirtas filtruojant ir kruopščiai perplautas vandeniu.

Išeiga: 17.8 g=82.5 %

5 Lydymosi temperatūra: 192-193°C

Elementų analizė: $C_8H_{10}ClN_3S$:

Apskaičiuota: C:44,54% H:4,67% N:19,48% S:14,86%

Rasta: C:44,22% H:4,58% N:19,60% S:14,67%

500 MHz¹-H NMR (d6-DMSO):

10 δ9.33 (br s, 1H, NH), δ7.80 (br s, 1H, NH), δ7.72 (br s, 1H, NH), δ7.52 (br s, 1H, NH), δ6.80 (m, 3H, ArH), δ2.18 (s, 3H, CH₃).

15 3-(3-chlor-2-metilfenil) -1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5-imino hidrochlorido gavimas

8.6 g (40 milimolių) 1-(3-chlor-2- metilfenil) tiosemikarbazido buvo ištirpinta 100 ml metanolio ir 5 ml 37 % druskos rūgšties maišant kambario temperatūroje. Mišinys buvo ataušintas iki 0-5°C ledo vonelėje, ir po to pridėta 6.3 g (7 ml) etilo nitrito mažais kiekiais per maždaug 5 minučių laikotarpį. Mišinys patamsėja nuo azoto garų, bet po kelių minučių pašviesėja, nusėdus laisvajai sierai. Mišinys buvo 20 maišomas 10 minučių, ir tada buvo papildomai pridėta 0.9 g (1 ml) etilo nitrito, ir reakcijos mišinys buvo paliktas 20 minučių maišant. Siera atskirta filtruojant, o mišinys išgarintas rotoriniame garintuve esant 30°C vonios temperatūrai. Jei yra reikalas, mišinys yra 30 dehidratuojamas, išgarinant kartu su toluolu/etanoliu. Kristalai maišomi su dietilo eteriu, atskiriami filtruojant ir toliau plaunami mažais dietilo eterio kiekiais.

35 Išeiga: 9.2 g=94 %

Lydimosi temperatūra: 194-195°C (skyla)

IR: 1700 cm^{-1} .

Elementų analizė $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}$, HCl, $1/4\text{H}_2\text{O}$:

Apskaičiuota: C:38.19% H:3.41% N:22.28% Cl:28.18%

Rasta: C:38.07% H:3.19% N:22.30% Cl:28.58%

5

500 MHz ^1H NMR(D_2O):

δ 7.52 (m, 3H, ArH), δ 2.38 (s, 3H, CH_3)

1 pavyzdys

10

3-(3-chlor-2-metilfenil) -1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5-
(N-fenilsulfonilkarbomoil) iminas

15

4.94 g (20 milimolių) 3-(3-chlor-2-metilfenil) -1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5-imino hidroklorido ištirpinta 100 ml vandens, ir po to maišant pridėta 2.1 g (25 milimoliai) natrio hidrokarbonato. Užsibaigus anglies dioksido išsiskyrimui, pridėta 100 ml chloroformo, po to iškritusi nuosėdomis medžiaga ištirpinta. Energingai maišant į mišinį pridėta 3.85 g (21 molis) benzolsulfonilizocianato, ir maišymas tęsėsi 60 minučių, tokiu būdu susidarant nuosėdoms. Šios nuosėdos atskirtos filtruojant, o chloroformo fazė tris kartus perplauta su 50 ml 1N druskos rūgšties ir po to su vandeniu ir koncentruota. Koncentruojant susidaręs produktas sumaišytas su nuosėdomis, atskirtomis filtruojant, ir šis mišinys po to sumaišytas su nedideliu eterio kiekiu, o po to mišinys atskirtas filtruojant ir išdžiovintas.

30

Išeiga: 6.7 g=84.6 %

Lydimosi temperatūra: 163-165°C

IR: 1695 cm^{-1} , 1685 cm^{-1} , 1330 cm^{-1} , 1160 cm^{-1} (N- SO_2 -);
1650 cm^{-1} (N-CO-NH).

35

Elementų analizė $C_{15}H_{22}ClN_5SO_4$:

Apskaičiuota: C:45.46% H:3.07% N:17.79% S:8.14%

Rasta: C:45.46% H:3.14% N:17.31% S:7.92%

2 pavyzdys

5 3-(3-chlor-2-metilfenil)-1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5-(N-2-acetamid-4-metil-5-tiazolsulfamoil) iminas

1.95 g (7.9 milimolio) 3-(3-chlor-2-metilfenil)-1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5-imino hidrochlorido ištirpinta/suspenduota 30 ml piridino, ir po to 2.0 g (7.9 milimolio) 2-acetamid-4-metil-5-tiazolsulfonilo chlorido pridėta maišant. Mišinys maišomas 75 minutes kambario temperatūroje, o po to išpilta į 350 ml vandens energingai maišant. Nusėdęs produktas atskirtas filtruojant, kruopščiai perplautas su vandeniu ir dietilo eteriu ir išdžiovintas vakuume.

Išeiga: 1.71 g=50.4 %

Lydymosi temperatūra: 158-159°C

20 IR=1690 cm^{-1} (-NH-CO-); 1610 cm^{-1} , 1320 cm^{-1} , 1155 cm^{-1} (N-SO₂-)

Elementų analizė $C_{14}H_{12}ClN_6O_4S_2 \cdot H_2O$:

Apskaičiuota: C:37.61% H:3.38% N:18.81% S:14.34%

Rasta: C:37.63% H:3.32% N:18.84% S:14.60%

25 3 pavyzdys

3-(3-chlor-2-metilfenil)-1, 2, 3, 4-oksatriazol-5-(N-4-acetil-aminfenilsulfamoil) iminas

30 4.94 g (20 milimolių) 3-(3-chlor-2-metilfenil)-1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5-imino hidrochlorido ištirpinta/suspenduota 70 ml piridino, o 4.67 g (20 milimolių) N-acetil sulfanilo chlorido po to pridėta maišant. Tada

mišinys maišomas 75 minutes, esant kambario temperatūrai, ir po to išpiltas į 900 ml vandens energingai maišant. Iškritęs nuosėdomis produktas atskirtas filtruojant, po to kruopščiai perplautas su vandeniu ir dietilo eteriu ir išdžiovintas vakuume.

Išeiga: 6.87 g=84.2 %

Lydymosi temperatūra: 224-225°C

IR: 1700 cm^{-1} (-NH-CO-); 1630 cm^{-1} , 1320 cm^{-1} , 1155 cm^{-1} (N-SO₂-)

Elementų analizė C₁₆H₁₄ClN₅SO₄:

Apskaičiuota: C:47.12% H:3.46% N:17.18% S:7.86%

Rasta: C:47.10% H:3.28% N:16.83% S:7.98%

4 pavyzdys

15

3-(2-chlor-2-metilfenil)-1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5-(N-(1S)-(+)-10-kamparilsulfamoil) iminas

4.94 g (20 milimolių) 3-(2-chlor-2-metilfenil)-1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5-imino hidrochlorido ištirpinta 70 ml vandens, ir po to 4.2 g (50 milimolių) natrio hidrokarbonato pridėta maišant. Baigus išsiskirti anglies dioksidui, pridėta 70 ml dichlormetano, o po to produktas, iškritęs nuosėdomis, buvo ištirpintas. 5.02 g (20 milimolių) (1S)-(+)-kampar-10 -sulfoninės rūgšties chlorido pridėta į mišinį energingai maišant, o mišinys po to maišomas 16 valandų. Organinė fazė atskirta ir po to plaunama su 1N druskos rūgštimi, o po to su vandeniu, tada koncentruojama iki alyvos ir paliekama nusistovėti mažame etanolio kiekyje. Minėta alyva sudarė nuosėdas, kurios buvo atskirtos filtruojant ir po to išdžiovintos vakuume.

Išeiga: 3.76 g=43.0 %

Lydymosi temperatūra: 126-128°C

IR: 1740 cm^{-1} ($-\text{CO}-$); 1630 cm^{-1} , 1315 cm^{-1} , 1150 cm^{-1}
($\text{N}-\text{SO}_2-$)

Elementų analizė $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{SO}_4$:

Apskaičiuota: C:50.88% H:4.98% N:13.19% S:7.55%

Rasta: C:50.80% H:4.96% N:13.14% S:7.69%

5

5 pavyzdys

3-(3-chlor-2-metilfenil)-1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5-(N-4-karbetoksi-fenilkarbamoil) iminas

10

4.9 g (20 milimolių) 3-(3-chlor-2-metilfenil)-1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5- imino hidrochlorido ištirpinta 50 ml vandens, į kuri po to maišant pridėta 2,0 g (24 milimoliai) natrio hidrokarbonato. Baigus išsiskirti anglies dioksidui, pridėta 50 ml dichlormetano, o po to iškritęs nuosėdomis produktas ištirpintas. 3.82 g (20 milimolių) 4-izocianato-benzoinės rūgšties etilo esterio pridėta į minėtą mišinį energingai maišant, ir tokiu būdu galutinis produktas beveik staiga iškrito nuosėdomis. Mišinys dar maišomas 30 minučių, po to iškritęs nuosėdomis produktas atskirtas filtruojant, kruopščiai perplautas vandeniu, o po to dietilo eteriu ir išdžiovintas vakuume.

25

Išeiga: 7.07 g=88.0 %

Lydomosi temperatūra: 183-185°C

IR: 1680 cm^{-1} ; 1270 cm^{-1} , 1110 cm^{-1} (esteris); 1635 cm^{-1} ($\text{N}-\text{CO}-\text{NH}$).

30

Elementų analizė $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_4$, $1/3 \text{H}_2\text{O}$:

Apskaičiuota: C:53.01% H:4.12% N:17.18%

Rasta: C:53.03% H:4.04% N:16.83%

6 pavyzdys

3-(3-chlor-2-metilfenil)-1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5-(N-4-metoksi-fenilsulfonilkarbamoil) iminas

5 4.94 g (20 milimolių) 3-(3-chlor-2-metilfenil)-1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5-imino hidrochlorido ištirpinta 70 ml vandens, į kuri po to pridėta 2.5 g (30 milimolių) natrio hidrokarbonato maišant. Baigus išsiskirti anglies dioksidui, pridėta 70 ml dichlormetano, o po to nusėdęs produktas ištirpintas. 4.5 g (21 milimolis) 4-metoksibenzolsulfonilizocianato pridėta į mišinį energingai maišant, o mišinys maišomas 2 valandas, o po to atskiriama organinė fazė. Organinė fazė perplauta 10 tris kartus su 50 ml 1N druskos rūgšties ir po to su vandeniu, paskui mišinys koncentruojamas. Nuosėdos kruopščiai maišomos 100 ml dietilo eterio, po to produktas atskirtas filtruojant ir išdžiovintas.

20 Išeiga: 6.34 g=72.7 %

Lydomosi taškas: 135°C

IR: 1690 cm⁻¹; 1330 cm⁻¹, 1160 cm⁻¹ (N-SO₂); 1620 cm⁻¹ (N-CO-NH); 1260 cm⁻¹ (OCH₃).

25 Elementų analizė C₁₆H₁₄ClN₅O₅S:

Apskaičiuota: C:45.34% H:3.33% N:16.53% S:7.36%

Rasta: C:45.05% H:3.34% N:16.38% S:7.23%

7 pavyzdys

30 3-(3-chlor-2-metilfenil)-1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5-(N-karbetoksi karbamoil) iminas

2.47 g (10 milimolių) 3-(3-chlor-2-metilfenil)-1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5-imino hidrochlorido ištirpinta 30 ml vandens ir 0.9 g (10.7 milimolių) natrio hidrokarbonato po to pridėta maišant. Baigus išsiskirti anglies

- dioksidui, pridėta 30 ml dichlormetano, o po to nusėdęs produktas ištirpinta. 1.15 g (10 milimolių) karbetoksietilizocianato pridėta į mišinį energingai maišant, o po to mišinys maišomas 30 minučių. Organinė fazė atskirta ir perplauta su vandeniu, o po to mišinys sukonzentruotas, ir nuosėdos perplautos su eteriu. Po to produktas atskirtas filtruojant ir išdžiovintas.

Išeiga: 2.55 g=78.3 %

- 10 Lydymosi temperatūra: 123 iki 127°C

IR: 1770 cm⁻¹; 1200 cm⁻¹ (esteris); 1640 cm⁻¹ (N-CO-NH).

Elementų analizė C₁₂H₁₂ClN₅O₄:

Apskaičiuota: C:44.25% H:3.71% N:21.50%

Rasta: C:44.18% H:3.72% N:21.08%

- 15 8 pavyzdys

3-(3-chlor-2-metilfenil)-1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5-(N-karbetoksi-metilkarbamoil) iminas

- 20 4.9 g (20 milimolių) 3-(3-chlor-2-metilfenil)-1, 2, 3, 4-oksatriazol-5-imino hidrochlorido ištirpinta 60 ml vandens ir 1.8 g (21 milimolis) natrio hidrokarbonato po to pridėta maišant. Baigus išsiskirti anglies dioksidui, pridėta 60 ml dichlormetano, o po to
- 25 iškritęs nuosėdomis produktas ištirpintas. 2.5 g (20 milimolių) etoksikarbonilmetilizocianato pridėta į mišinį energingai maišant, paskui mišinys maišomas 30 minučių, ir tokiu būdu susidarė nuosėdos. Buvo pridėta dichlormetano nuosėdoms ištirpinti. Organinė fazė
- 30 atskirta ir po to perplauta su vandeniu ir koncentruojama, po to nuosėdos maišomos su mažu eterio kiekiu, atskiriamas filtruojant ir išdžiovinamos.

Išeiga: 5.9 g=86.8 %

- 35 Lydymosi temperatūra: 163-165°C

IR: 1775 cm^{-1} , 1200 cm^{-1} (esteris); 1645 cm^{-1} , 1635 cm^{-1} (N-CO-NH).

Elementų analizė $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_4$:

Apskaičiuota: C:45.96% H:4.15% N:20.61%

Rasta: C:46.10% H:4.22% N:20.36%

5

9 pavyzdys

3-(3-chlor-2-metilfenil)-1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5-(N-2karbamoil-3-fenilpropioninės rūgšties etilo esterio) iminas

10

4.9 g (20 milimolių) 3-(3-chlor-2-metilfenil)-1, 2, 3, 4-oksatriazol-5-imino hidrochlorido ištirpinta 60 ml vandens ir po to pridėta 1.8 g (24 milimolis) natrio hidrokarbonato maišant. Baigus išsiskirti anglies dioksidui, pridėta 60 ml dichlormetano, o po to iškritęs nuosėdomis produktas ištirpintas. 2.58 g (20 milimolių) 2-izocianato propioninės rūgšties metilo esterio pridėta į mišinį energingai maišant, o po to mišinys maišomas 30 minučių. Organinė fazė atskirta ir tada perplaunama su 1N druskos rūgštimi ir po to su vandeniu, o vėliau koncentruojama. Likutis plaunamas su nedideliu kiekiu dietilo eterio, po to atskiriamas filtruojant ir džiovinamas vakuume.

25

Išeiga: 5.0 g=58.2 %

Lydimosi temperatūra: 127-128°C

IR: 1745 cm^{-1} , 1190 cm^{-1} (esteris); 1670 cm^{-1} , 1630 cm^{-1} (N-CO-NH).

30

Elementų analizė $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_4$:

Apskaičiuota: C:55.88% H:4.69% N:16.29%

Rasta: C:55.79% H:4.53% N:16.04%

10 pavyzdys

3-(3-chlor-2-metilfenil)-1, 2, 3, 4 -oksatriazol -5-(N-2-karbamoil-propioninės rūgšties metilo esterio) iminas

5

4.9 g (20 milimolių) 3-(3-chlor-2-metilfenil)-1, 2, 3, 4-oksatriazol -5-imino hidrochlorido ištirpinta 60 ml vandens ir po to maišant pridėta 1.8 g (24 milimoliai) natrio hidrokarbonato. Baigus skirtis anglies dvideginiui, pridėta 60 ml dichlormetano, tada iškritęs nuosėdomis produktas ištirpo. 2.58 g (20 milimolių) 2-izocianato propioninės rūgšties metilo esterio pridėta į mišinį energingai maišant, o po to mišinys maišomas 30 minučių. Organinė fazė atskirta ir tada plaunama su 15 1N druskos rūgštimi, o po to su vandeniu, ir po to sukoncentruojama. Likutis perplautas nedideliu dietilo eterio kiekiu, o po to atskirtas filtruojant ir išdžiovintas vakuume.

20

Išeiga: 3.5 g=51.5 %

Lydimosi temperatūra: 66-69°C

IR: 1745 cm^{-1} , 1200 cm^{-1} (esteris); 1670 cm^{-1} , 1635 cm^{-1} (N-CO-NH).

25

Elementų analizė $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_4$:

Apskaičiuota: C:45.96 % H:4.15 % N:20.61 %

Rasta: C:45.54 % H:4.14 % N:20.11 %

FARMAKOLOGINIAI TESTAI

1. Trombocitų konglomeravimo slopinimas

30

Junginiai pagal išradimą buvo testuoti pagal jų sugebėjimą slopinti kraujo plokštelių (trombocitų) sukibimą (konglomeravimą), kuris yra kraujo trombu susidarymo pirmoji fazė. Toks slopinimas gali užkirsti 35 kelią kraujo gumulų susidarymui ir neleisti vystytis naujiems trombams, diagnozavus vieną iš jų.

Būdas, demonstruojantis tokį poveikį, yra vadinamas konglomeriniu matavimu, kurį pirmasis aprašė Born (ž. Nature (Lond.) 194, 927-929, 1962). Buvo naudotas veninis kraujas iš sveikų tiriamųjų asmenų, kurie buvo nenaudoję vaistų bent 8 dienas. Tas kraujas stabilizuotas citratu (0.38 % natrio citratu, galutinė koncentracija). Lengvas centrifūgavimas (160 x g 10 minučių) davė kraujo plazmą su daugybe plokštelių, PRP, kuri paimta į pipetę. Kraujo plazma su mažu plokštelių kiekiu, PPP, buvo gauta intensyviai centrifūguojant (3000 x g 10 minučių) likusį kraują. Šviesos pralaidumas išmatuotas konglomerometru (CHRONOLOG). PRP beveik nepraleidžia šviesos, tuo tarpu PPP visiškai praleidžia šviesą. PRP idėta į konglomerometrą esant 37°C ir maišant magnetu. Pridėjus konglomeruojančios medžiagos, PRP laipsniškai konglomeruoja ir tuo pačiu metu didėja šviesos pralaidumas. Esant visiškam konglomeravimui, šviesos pralaidumas prilygsta PPP. Konglomeruojančia medžiaga naudojama adenosino difosfatas (ADP), kuris ir buvo pagrindiniu biocheminiu mechanizmu kraujo plokštelėms konglomeruoti. Testo medžiagos praėjo inkubacinį 3 minučių laikotarpį PRP, idėtoje į konglomerometrą, esant 37°C ir maišant su magnetu. Tada pridėta iš anksto nustatyta teigiamai konglomeruojanti adenosino difosfato (ADP) dozė (2-4 μ M). Buvo išbandytos bent trys skirtingos testuojamų medžiagų koncentracijos, norint pademonstruoti konglomeravimo slopinimo priklausomybę nuo dozės. Taip vadinama IC_{50} -vertė (tai - koncentracija, slopinanti konglomeravimą 50% lyginant su kontroliniu konglomeravimu) yra apskaičiuojama kiekvienai testuojamai medžiagai linijinės regresijos analizės būdu (koncentracijos μ M logaritmas, kaip nuolatinis dydis, ant abscisų ašies, %, kaip kintamas dydis, ant ordinačių ašies. Buvo naudotos šios žinomos etaloninės medžiagos: nitroglicerinas (GTN), natrio nitroprusidas (NNP) ir SIN-1 (aktyvusis molsidomino metabolitas).

Dešimties junginių pagal išradimą ir trijų etaloninių junginių rezultatai yra duoti I lentelėje.

- 5 Iš I lentelės matyti, kad junginiai pagal išradimą yra iš esmės geresni už etalonines medžiagas. Nitroglicerinas pasirodė besas neaktyviu šiame teste.

I lentelė. KRAUJO PLOKŠTELIŲ KONGLOMERAVIMO SLOPINIMAS

Junginys	IC ₅₀ , μM
GTN	100
NNP	2.7
SIN-1	3.9
Junginys paruoštas pagal pavyzdį Nr.	
1	0.49
2	0.37
3	1.01
4	0.08
5	2.98
6	0.67
7	0.16
8	7.60
9	7.90
10	2.31

10

2. Atpalaiduojantis poveikis trachėjai

- 15 Junginiai pagal išradimą ištirti pagal jų pajėgumą atpalaiduoti sutrauktą trachėją. Kvėpavimo takų susitraukimas drauge su gleivinės membranų ištinimu sudaro gyvybinį veiksnį astmatinėmis sąlygomis. Susiaurėjusių kvėpavimo takų atpalaidavimas arba išplėtimas gali palengvinti astminę būseną.

- 20 Būdas, demonstruojantis, kaip yra atpalaiduojama sutraukta trachėja, yra aprašytas Emmerson ir Mackay

(J. Pharm. Pharmacol 31, 798, 1979). Yra naudojama atskira jūrų kiaulytės trachėja. Išpreparavus juostelę su apvaliaisiais raumenimis, ši organo juostelė yra padalinama į dvi vienodo dydžio dalis. Abi trachėjos juostelės yra pakabintos atitinkamo organo vonioje ir sujungtos su davikliu, registruojančiu organo susitraukimą ir atsipalaidavimą užrašomojo prietaiso pagalba. Abi trachėjos juostelės yra nuolatinai pamerktos į 37°C temperatūros Krebso buferį nuolatos aeruojamą karbogenu (95% O₂ ir 5% CO₂). Po išlyginamojo laikotarpio, trukusio 3 valandas, ištirtas organo juostelių jautrumas (susitraukimas) karbamilcholinui, pridėdant jo didelę piliulę tiesiog į vonią (0.3 μM). Jei susitraukimas yra pakankamo dydžio, tada organo juostelės yra perkeliamos į Krebso buferį su ta pačia karbamilcholino koncentracija. Organų juostelės dabar nuolatinai koncentruoja su karbamilcholinu, ir taip palaipsniui išsivysto nuolatinis susitraukimas ("astma"). Testuojamų junginių yra pridėdama tiesiog į organo vonią piliulių pavidalu. Padarę maksimalų poveikį (atpalaiduojamąjį), pridėtosios medžiagos yra išskalaujamos iš sistemos, o trachėjos juostelė grįžta į nuolatinę susitraukimo būseną. Yra išbandomos bent trys skirtingos testuojamų junginių koncentracijos, siekiant pademonstruoti nuo dozės priklausančią organo atpalaidavimą. EC₅₀-reikšmė (tai-koncentracija, atpalaiduojanti organą 50% lyginant su maksimaliu atpalaidavimu) yra paskaičiuojama kiekvienam junginiui linijinės regresijos analizės būdu (koncentracijos (μM) logaritmas, kaip nuolatinis dydis, ant abscisių ašies ir atpalaidavimo %, kaip krintantis dydis, ant ordinačių ašies). Natrio nitroprusidas (NNP) ir SIN-1 yra naudojami kaip etaloniniai junginiai.

Dešimties junginių pagal išradimą ir dviejų etaloninių junginių rezultatai yra 2 lentelėje.

Iš 2 lentelės matyti, kad junginiai pagal išradimą turi stiprų atpalaiduojantį poveikį sutrauktos trachėjos juostelėms, panašų į NNP ir SIN-1 poveikį. Be to, junginiai pagal išradimą turi ilgiau trunkantį poveikį negu etaloniniai junginiai.

2 lentelė. TRACHĖJOS ATPALAIIDAVIMAS

Junginys	IC ₅₀ , μM
NNP	2.5
SIN-1.	18.3
Junginys, paruoštas pagal pavyzdį Nr.	
1	3.9
2	13.9
3	11.01
4	0.90
5	34
6	3.9
7	3.0
8	11
9	37
10	23

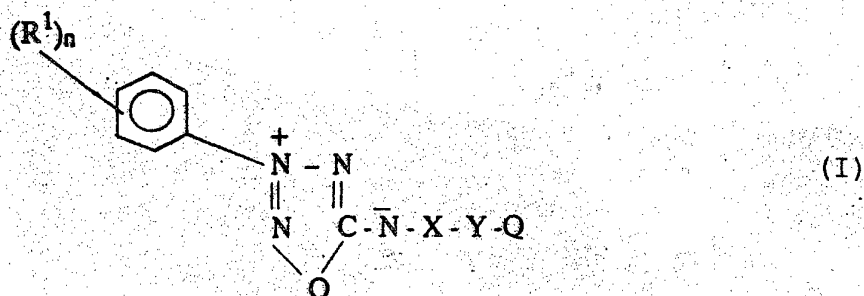
10. Išradimas yra aprašytas su nuorodomis į siūlomus įgyvendinimo variantus. Gali būti atlikta ir daugelis pakeitimų, nenukrypstant nuo išradimo apimties.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 3- ir 5- pakeisti 1,2,3,4-oksatriazol -5-imino junginiai I formulės,

5

10



15 kurioje R¹ yra tos pačios arba skirtingos grupės ir yra alkilo arba alkoksi grupės su 1-3 anglies atomais, halogenu, trifluormetilo, nitro, fenilo ar alkilsulfonilo grupėmis, kur n yra nuo 1 iki 3, o R¹ yra ne halogenas ir ne alkilas, kai n=1,

20

X yra -SO₂ arba -C(O)NH-,

Y yra -(CHR²)ₘ-, kur m = nuo 1 iki 4, o R² reiškia -CH₂-arilą, alkilą, vandenilį arba jungtį, ir

25

Q reiškia 10-kamparilą, -C(O)O₂-alkilą, arilą, -SO₂-alkilą arba -SO₂-arilą, kur arilas reiškia fenilą arba 4-alikil-1,3-tiazol-5-ilą, o arilo grupė yra pakeista Z grupėmis, nuo 1 iki 3, kur Z reiškia -NH-C(O)-C₁-₆ alkilą, -C(O)O-C₁-₆ alkilą arba -O-(CHR³)ₚ-OH, kur p= nuo 1 iki 4, o R³ reiškia H arba OH, o Z gali, be to, reikšti metoksi, kai arilo grupė -SO₂-arile yra fenilo grupė.

35

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s

tuo, kad jis yra 3-(3-chlor-2-metilfenil)-1,2,3,4-oksatriazol-5-(N-(1S)-(+)-10-kamparilsulfamoil) iminas.

5 3 Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 3-(3-chlor-2-metilfenil)-1,2,3,4-oksatriazol-5-(N-2-acetamid-4-metil-5-tiazolsulfamoil) iminas.

10 4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 3-(3-chlor-2-metilfenil)-1,2,3,4-oksatriazol-5-(N-4-(metoksifenilsulfonilkarbamoil) iminas.

15 5. Farmacinis preparatas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame yra junginys bendros formulės I, nurodytas 1 punkte, kaip aktyvus ingredientas, kartu su farmacijoje priimtu nešėju arba skiedikliu.

20

6. 3- ir 5- pakeistų 1,2,3,4-oksatriazol-5-imino junginių formulės I, nurodytų 1 punkte, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ciklizuoja 1-ariltiosemikarbazido darinį bendros formulės II,

25



30

kurioje R¹ ir n turi tą pačią reikšmę kaip ir formulėje I, veikiant alkilo nitritu, turinčiu nuo 1 iki 6 anglies atomų, arba šarminių metalų nitritu, esant rūgštinei aplinkai ir temperatūrai nuo 0 iki 10°C, o po to gautą druską paverčia atitinkamu laisvuju junginiu,

35

kuri vėliau paveikia ClSO_2 -Y-Q arba $\text{O}=\text{C}=\text{N}-\text{Y}-\text{Q}$ tipo junginiu, kur Y ir Q turi tą pačią reikšmę kaip formulėje I.

- 5 7. 3- ir 5- pakeistų 1,2,3,4-oksatriazol-5-imino junginių bendros formulės I, nurodytų 1 punkte, panaudojimas gaminant vaistus nuo astmos.
- 10 8. 3- ir 5- pakeistų 1,2,3,4-oksatriazol-5-imino junginių bendros formulės I, nurodytų 1 punkte, panaudojimas gaminant vaistą, turintį slopinamojo poveikio kraujo plokštelių konglomeravimui.
- 15 9. 3- ir 5- pakeistų 1,2,3,4-oksatriazol-5-imino junginių bendros formulės I, nurodytų 1 punkte, panaudojimas gaminant vaistą nuo impotencijos.
- 20 10. 3- ir 5- pakeistų 1,2,3,4-oksatriazol-5-imino junginių bendros formulės I, nurodytų 1 punkte, panaudojimas gaminant vaistą nuo preeklampsijos.