

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

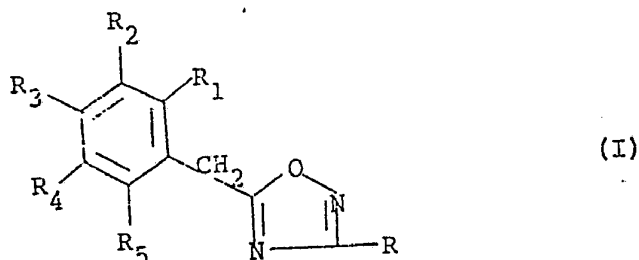
19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	478527		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			12. MAR 1979		

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
77/21447	12-7-77	Francia
78/17114	8-6-78	"
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Co7D271/06/A61K31/42	No. 471:609
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE OXADIAZOL"		
71 SOLICITANTE (S)		
SYNTHELABO		SET 14 Div.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1 avenue de Villars, 75007 Paris, Francia		
72 INVENTOR (ES)		
Michael, John Dimsdale		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		(P.- 71.136)

Los compuestos de la invención responden a la fórmula (I)



en la que

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 representan cada uno, independientemente unos de otros, un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical alcohilo, o bien dos de los radicales R adyacentes forman conjuntamente un puente $-CH = CH - CH = CH -$, completando así un radical naftilo, siendo dos de los radicales R_1 a R_5 diferentes de H cuando R es NH_2 , y R representa

- un radical $NR'R''$ en el que
 - R' representa un átomo de hidrógeno, un radical dialcoholaminoalcohilo, un radical hidroxialcohilo, un radical dialcoholaminoalcoxicarbonilo, un radical piridinoalcohilo o un radical alcohilo,
 - y R'' representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo, ó
 - $NR'R''$ forman conjuntamente un heterociclo que puede contener otro heteroátomo, pudiendo llevar este último un alcohilo
 - un radical $-N = CR'_3 - N \begin{matrix} \swarrow R'_1 \\ \searrow R'_2 \end{matrix}$ en el que
 - R'_3 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo, arilo o aralcohilo,

1

. R'_1 y R'_2 representan, independientemente uno del otro, un radical alcohilo, un radical hidroxialcohilo o un radical dialcoholaminoalcohilo, ó

5

. N, R'_1 y R'_2 forman conjuntamente un heterociclo que puede contener otro heteroátomo, pudiendo llevar este último un sustituyente alcohilo,

teniendo los radicales alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono.

10

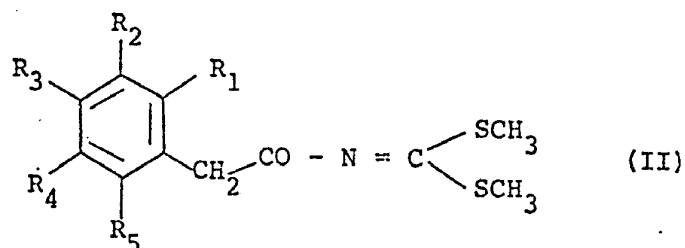
Algunos compuestos de la invención forman sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables; estas sales forman parte de la invención.

15

Un grupo particular de compuestos está formado por aquellos para los que R_1 y R_5 representan cada uno, independientemente uno del otro, un átomo de cloro, un átomo de flúor o un radical metilo.

Según la invención, se preparan los compuestos haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II

20



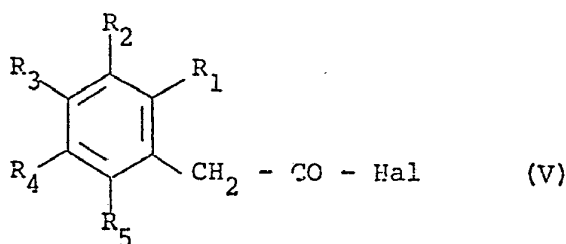
25

con amoníaco o una amina $HR'R''$ (III), y después el compuesto intermedio obtenido con hidroxilamina, La reacción se efectúa en un disolvente tal como un alcohol inferior, acetona, benceno, un éter, cloroformo, pero preferiblemente en metanol.

30

También se pueden preparar los compuestos (I) de

la invención en los que $R = NH_2$ haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)

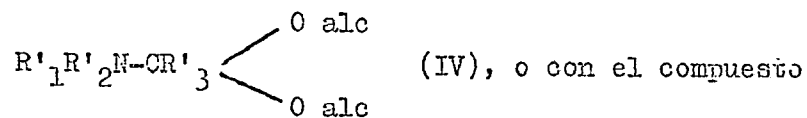


con cianamida NH_2CN , y después el compuesto intermedio obtenido con hidroxilamina.

La primera parte de la reacción se efectúa en una mezcla alcalinizada de agua y acetona, a una temperatura entre 0 y 10°C.

La segunda parte de la reacción se realiza en un disolvente polar, tal como un alcohol, en presencia de una base terciaria, sin aislamiento del compuesto intermedio.

Los compuestos en los que $R = -N=CR'_3N \begin{matrix} \swarrow R'_1 \\ \searrow R'_2 \end{matrix}$ se preparan a partir del compuesto (I) correspondiente en el que $R = NH_2$, bien por reacción con un compuesto



$(alc \ O)_3CR'_3$ y después con una amina $R'_1R'_2NH$.

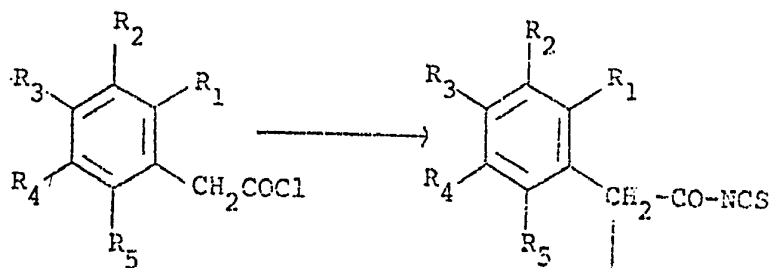
La reacción con el compuesto (IV) se efectúa en un disolvente tal como un éter, cloroformo, un hidrocarburo tal como benceno, un alcohol inferior, pero preferiblemente en cloroformo.

Los esquemas de reacción son los siguientes:

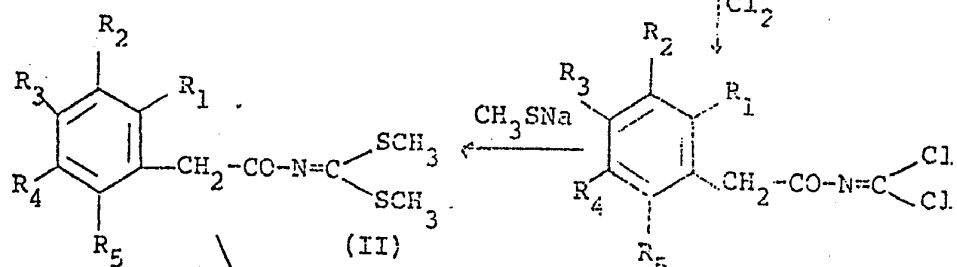
1

Esquema 1

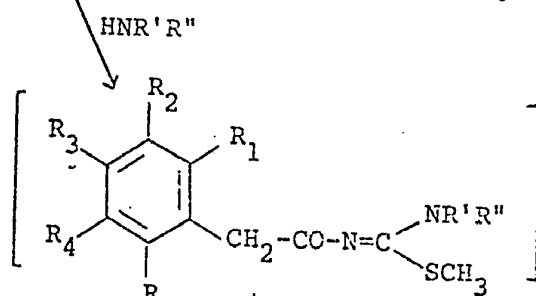
5



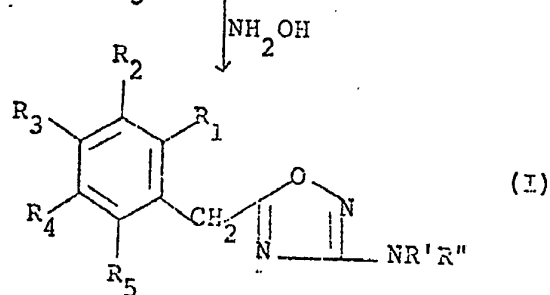
10



15



20



25

Los compuestos (II) son nuevos y forman parte de la invención. Se obtienen por el método de F. Eloy y A. Van Oventraeten [Chimie Théor., 4, 9 (1969)] a partir del cloruro de ácido correspondiente.

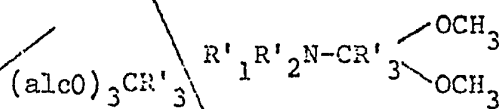
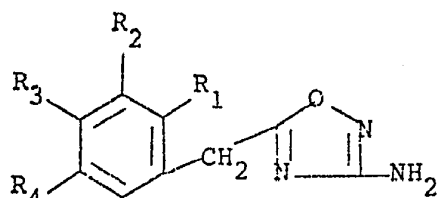
30

030778

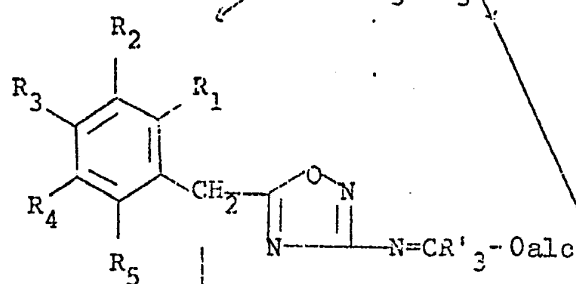
1

Esquema 3

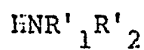
5



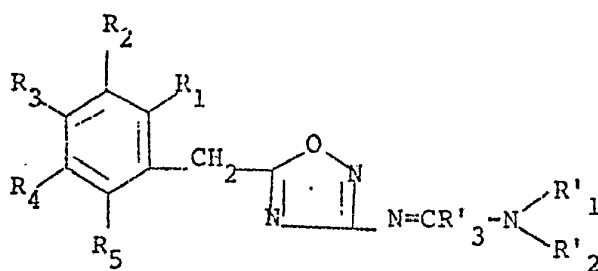
10



15



20



25

30

030778

1

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Los análisis y los espectros de IR y RMN han confirmado la estructura de los compuestos.

5

Ejemplo 1 (Metil-4-piperazinil-1)-3-(dicloro-2,6-bencil)-
-5-oxadiazol-1,2,4 y su metanosulfonato.

10

1. N-diclorometilen(dicloro-2,6-fenil)-acetamida.

Se calientan 40,26 g (0,18 moles) de cloruro de (dicloro-2,6-fenil)-acetilo y 15 g (0,198 moles) de tiocianato de amonio, durante unos 10 minutos en 500 ml de acetona. Se filtra la mezcla enfriada, se lava el sólido con acetona y se evapora el filtrado hasta sequedad. Se añade éter seco al residuo oleoso. Se forma un sólido cristalino amarillo. Se filtra. Se evapora el filtrado hasta sequedad. Se obtiene el isotiocianato de dicloro-2,6-fenacilo, en forma de un aceite rojo anaranjado.

15

Se disuelve este compuesto en 300 ml de disulfuro de carbono y se hace pasar una corriente por la disolución bajo irradiación UV. Se elimina el disolvente y se destila el aceite residual bajo vacío.

20

El producto, un aceite amarillo pálido, hierve a 122-4°C/0,15 mm de Hg.

2. N-bis(metiltio)-metilen-(dicloro-2,6-fenil)-acetamida.

25

Se trata una disolución de metanotiol (0,2 moles) en 100 ml de benceno con 8,8 g (0,22 moles) de hidróxido de sodio en polvo.

30

Se añade lentamente una disolución de 26,4 g (0,1 mol) del compuesto obtenido anteriormente en 50 ml de benceno, en unos 15 minutos. Se lleva a reflujo durante 3/4 de hora con adición continua de metanotiol.

030778

1

Se filtra la disolución enfriada y se evapora el filtrado hasta sequedad. Se obtiene un aceite que cristaliza rápidamente. El producto se recristaliza en hexano. P. de f. = 86,5-87°C.

5

3. (Metil-4-piperazinil-1)-3-(dicloro-2,6-bencil)-5-oxadiazol-1,2,4, su metanosulfonato y su clorhidrato.

10

Se llevan a la temperatura de reflujo 6,16 g (0,02 moles) del producto anterior y 2,0 g (0,02 moles) de N-metilpiperazina, durante 2 horas, en 60 ml de metanol. Se añade a la disolución enfriada 6,96 g (0,1 mol) de clorhidrato de hidroxilamina, 19 ml (0,1 mol) de una disolución 5,29 molar de metóxido de sodio, 50 ml de metanol y 50 ml de agua. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche.

15

Se concentra la disolución transparente y se lleva el pH a 5 con ácido clorhídrico. Se filtra la sal cristalina. Se lava con un poco de agua, y se seca. Se recristaliza el clorhidrato obtenido en una mezcla de metanol/éter. P. de f. 273-5°C (con descomp.).

20

La base libre se obtiene a partir de esta sal por adición de hidróxido de sodio 2N seguida de una extracción con cloruro de metileno.

P. de f. = 121,5-122,5°C.

25

El metanosulfato funde a 193,7°C.

Ejemplo 2 Metilamino-3-(dicloro-2,6-bencil)-5-oxadiazol-1,2,4.

A una disolución de 6 g (0,019 moles) de N-bis-dimetiltio-7-metilen(dicloro-2,6-fenil)-acetamida en 15 cm³ de metanol se añaden 12 cm³ de metilamina en disolución en

30

1 metanol.

Se agita 2 horas. Se vierte esta disolución en una disolución de 6,75 g (0,097 moles) de clorhidrato de hidroxilamina y 19 cm³ de una disolución 5,08 molar de metanolato de sodio.

Se deja 48 horas a temperatura ambiente. Se concentra hasta sequedad. Se recoge con CH₂Cl₂ el sólido formado. Se cromatografía el producto sobre una columna de sílice. P. de f. = 128,9°C.

10 Ejemplo 3 N,N-bis(hidroxi-2-etil)-formamidino-3-(dicloro-2,6-bencil)-5-oxadiazol-1,2,4 y su clorhidrato.

1. (Etoximetilen-amino)-3-(dicloro-2,6-bencil)-5-oxadiazol-1,2,4.

15 Se calienta al aire libre a 150°C, durante 3 horas, 1 g de amino-3-(dicloro-2,6-bencil)-5-oxadiazol-1,2,4, y unos cuantos ml de ortoformiato de etilo, en cantidad justamente suficiente para asegurar una ligera agitación. Se expulsa bajo presión reducida el exceso de ortoformiato de etilo. El residuo se cristaliza en éter.

20 P. de f. 75°C.

2. N,N-bis(hidroxi-2-etil)-formamidino-3-(dicloro-2,6-bencil)-5-oxadiazol-1,2,4 y su clorhidrato.

25 Se disuelven 5 g de (etoximetilen-amino)-3-(dicloro-2,6-bencil)-5-oxadiazol-1,2,4 y 2 g de dietanolamina en 70 ml de THF (tetrahidrofurano). Después de reposar una noche, el THF se evapora. El residuo se tritura en éter que contiene 10% de cloruro de metileno.

30 El sólido obtenido se cristaliza en una mezcla de éter isopropílico/isopropanol 70/30.

030778

1 P. de f. = 106,8°C.

El monoclóridato funde a 257°C.

Ejemplo 4 Amino-3-(dicloro-2,6-bencil)-5-oxadiazol-1,2,4.

5 Se disuelven 4,2 g (0,1 mol) de cianamida en 96 ml de agua y 9,6 ml de sosa concentrada. Se enfría a 0-5°C en un baño de hielo y de sal, y se añade lentamente una disolución de 23,5 g (0,1 mol) del cloruro de ácido (dicloro-2,6-
-fenil)-2-acético en 50 ml de acetona, de modo que la temperatura interior de la mezcla permanezca inferior a 5°C. Se
10 mantiene el pH de la disolución entre 10 y 11 con ayuda de una gotas de sosa concentrada.

Cuando se ha añadido todo el cloruro de ácido, se agita durante 1 hora la mezcla de reacción comprobando que el pH y la temperatura ya no se modifican. Se acidifica entonces con ácido clorhídrico 6N a 0°C; el compuesto intermedio precipita; se filtra con succión o se disuelve en cloroformo. En este caso, se lava la disolución con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad.

20 El compuesto intermedio bruto se disuelve en 60 ml de etanol y se añade la disolución obtenida a una suspensión de 10,75 g (0,15 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 25 ml de piridina. La reacción es lenta y muy ligeramente exotérmica. Se deja que la reacción transcurre durante una noche. La temperatura se estabiliza en general en alrededor de 40°C. Se filtra con succión el producto precipitado, después se lava con etanol y con éter.

25 El filtrado se concentra hasta sequedad, y después se recoge en agua y se alcaliniza con sosa 2N. Precipita un segundo lote de oxadiazol; se filtra con succión y
30

1 y se lava con etanol y éter. Se recristaliza en etanol el
amino-3-(dicloro-2,6-bencil)-5-oxadiazol-1,2,4, que funde
a 185°C.

5 En la tabla I siguiente se representan los compues-
tos de la invención que se han preparado como ejemplos se-
gún uno de los métodos descritos anteriormente.

HCl = clorhidrato

MeSO₃H = metanosulfonato

10

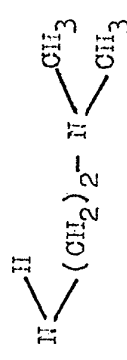

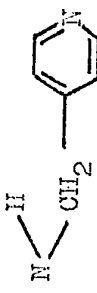
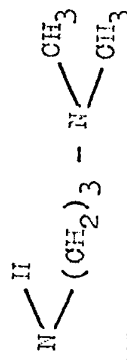
15

20

25

30
030778

TABLA I

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R	P. def. (°C)
1	Cl	H	H	H	Cl	N(CH ₃) ₂	110,3
2 (ej. 2)	Cl	H	H	H	Cl	NHCH ₃	128,9
3	Cl	H	H	H	Cl		193
4 (ej. 1)	Cl	H	H	H	Cl		121,5-122,5 HCl=273,5-5 MeSO ₃ H=193,7
5	Cl	H	H	H	Cl		114,5-116,5 HCl=206-7
6	Cl	H	H	H	Cl		HCl=173,5-175

(continúa)

TABLA I (continuación)

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R	P.de f. (°C)
7	Cl	H	H	H	Cl		72-74
8	Cl	H	H	H	Cl		HCl=190,3
9	Cl	H	H	H	Cl		138,5-139,5 HCl=208-12
10	Cl	H	H	H	Cl		113 HCl=257
11 (ej. 3)	Cl	H	H	H	Cl		108,8
12	Cl	H	H	H	Cl		103,5 HCl=220

(continúa)

1
5
10
15
20
25
30
030788

TABLA I (continuación 2)

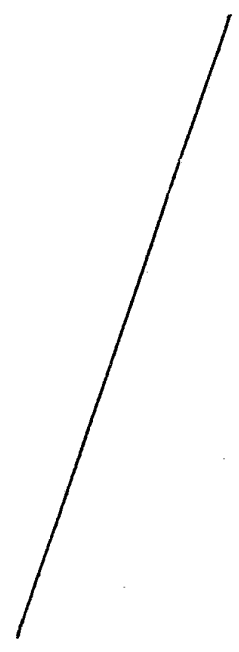
Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R	P. de f. (°C)
13	Cl	H	H	H	Cl	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N}=\text{CH}-\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3 \end{array}$	144,6
14	CH ₃	H	H	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N}=\text{CH}-\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	89,1
15	Cl	H	H	H	F	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N}=\text{CH}-\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	91
16	F	H	H	H	F	NH ₂	169
17	F	H	H	H	F	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N}=\text{CH}-\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	75,2
18 (ej. 4)	Cl	H	H	H	Cl	NH ₂	185

(continúa)

TABLE I (continuación 3)

1
5
10
15
20
25
30
300778

Compuesto n.º	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R	P. de f. (°C)
19	Cl	H	H	Cl	H	NH ₂	153-5
20	H	Cl	Cl	H	H	NH ₂	113-113,5
21	Cl	H	Cl	H	H	NH ₂	177
22	CH ₃	H	H	-CH=CH-CH=CH-		NH ₂	210-212
23	Cl	H	H	H	F	NH ₂	170



1 Los compuestos de la invención se han sometido a ensayos farmacológicos que han demostrado su actividad como antihipertensivos.

5 La toxicidad de los compuestos (I) se ha determinado por vía i.p. (intraperitoneal) en ratas machos CDL (Charles River) de 100 a 120 g, mantenidas en ayuno 18 horas.

La dosis letal 50% (DL 50) se indica en la tabla II.

10 La actividad antihipertensiva se ha evaluado en ratas machos hipertensas espontáneamente según el método de Gerold y Tschirky (Arzneim. Forsch. 1968, 18, 1285). La presión sistólica se mide por captación del pulso al nivel de la arteria caudal.

15 A una dosis de 10 mg/kg (5 mg/día administrados 2 días seguidos por vía oral) se observan las disminuciones de la presión sanguínea, y se determinan al cabo de 4 y 24 horas.

Los resultados obtenidos para ciertos compuestos representativos de la invención se indican en la tabla II.

20

TABLA II

Compuesto	DL 50 (mg/kg) i.p. rata	Actividad antihipertensiva %		
		dosis (mg/kg) p.o.	4h	24 h
1	-	20	- 33	- 14
2	-	20	- 18	- 9
6	< 250	20	- 5	- 7
9	> 500	20	- 29	- 15

30

(continúa)

030778

TABLA II (continuación 1)

Compuesto	DL 50 (mg/kg) i.p. rata	Actividad antihipertensiva %		
		dosis (mg/kg) p.o.	4h	24 h
10	< 500	20	- 29	
11	≥ 500	20	- 32	
14		20	- 22	- 13
15	≤ 500	5	- 26	- 6
16		5	- 18	- 1
18	250	5	- 18	- 3
19	≥ 500	5	- 18	- 3

Ha de advertirse que, en la prueba de actimetría en el ratón, la acción sedante de los compuestos de la invención se ha mostrado despreciable.

Los resultados de los ensayos farmacológicos muestran que los compuestos de la invención son utilizables como medicamentos, en terapéutica humana y veterinaria, en el campo cardiovascular, como antihipertensivos.

Se emplean particularmente en el tratamiento de todas las formas de hipertensión esencial o secundaria.

La invención comprende, por consiguiente, todas las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos (I) como principio activo, en asociación con cualquier excipiente apropiado para su administración, principalmente por vía oral, pero también por vía endorrectal o parenteral. La posología diaria por vía oral puede variar entre 4 y 100 mg.

1

REIVINDICACIONES

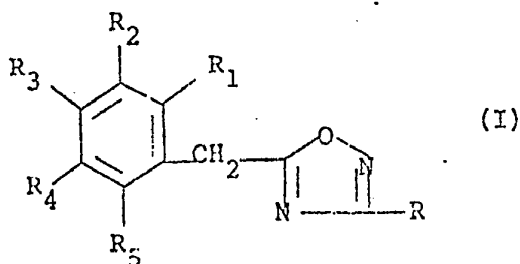
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTI años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de oxadiazol que responden a la fórmula (I)

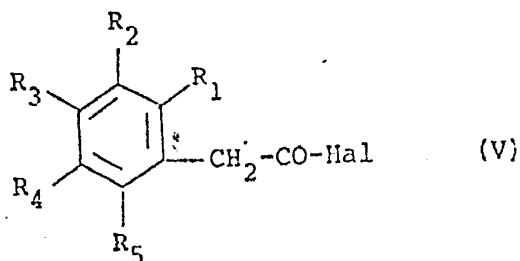
15



20

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 representan cada uno, independientemente unos de otros, un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical alcohilo, o bien dos de los radicales R adyacentes forman conjuntamente un puente $-CH = CH-$ completando así un radical naftilo, siendo dos de los radicales R_1 a R_5 diferentes de H, y R representa un radical NH_2 , teniendo los radicales alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto (V)

25



30

06039

1 con cianamida, y después el compuesto intermedio obtenido
con hidroxilamina.

2ª.- Un procedimiento de preparación de derivados
de oxadiazol.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de DIECINUEVE hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, 12. MAR 1979

10

P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Poder.

15

20

25

30

06039