



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 22.02.80 (P. 222228)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 18.09.81

Opis patentowy opublikowano: 28.02.1985

Int. Cl.³
C07D 273/06



Twórcy wynalazku: Barbara Kotełko, Krzysztof Krakowiak, Ryszard Glinka

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Łódź (Polska)

Sposób otrzymywania nowych pochodnych heksahydro-1,4,7-oksadiazepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych pochodnych heksahydro-1,4,7-oksadiazepiny o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik metylowy, fenyłowy i dwufenylo-metyłowy. Są to związki nowe nie opisane w piśmiennictwie chemicznym.

Stwierdzono, że związki o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R ma wyżej podane znaczenie można otrzymać w prosty sposób przez kondensację eteru 2,2'-dichlorodietyłowego N,N'-dwupodstawionymi pochodnymi hydrazyny z N,N'-diacetylohydrazyną, N,N'-dibenzoilohydrazyną i N,N'-di-(difenylaoacetylo)hydrazyną. Kondensację tę prowadzi się w temperaturze 50—150°C w czasie 2—100 godzin wobec zasad organicznych korzystnie butanolanu sodowego, stosując jako rozpuszczalniki węglowodory aromatyczne i dwumetyloformamid. Produkt finalny wyodrębnia się przez krystalizację z alkoholi lub estrów.

Nowe związki, otrzymane sposobem według wynalazku, we wstępnych badaniach scriningowych wykazały działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Nasilają ośrodkowe działanie L-Dopa. Stosowane w dawkach 1/12 LD₅₀ hamują ruchliwość spontaniczną myszy nasilanych amfetaminą. Wymieniona wyżej dawka powoduje przedłużenie snu heksobarbitalowego i obniża drgawki kardiozłowe.

Ponadto związki otrzymane sposobem według wynalazku zostały zbadane na materiale roślin-

2

nym pod kątem ich ewentualnego działania antymitotycznego. W stosunku do wzorcowego preparatu kwietidyny wykazały korzystne działanie:

Sposób według wynalazku ilustrują następujące przykłady, w których części wagowe oznaczają gramy, a części objętościowe centymetry sześciennne.

Przykład I. W kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną umieszczono 14,3 części wagowych (0,1 mola) eteru 2,2'-dichlorodietyłowego, 9,6 części wagowych (0,1 mola) butanolanu sodowego i 24 części wagowych (0,1 mola) N,N'-dibenzoilohydrazyny w 500 częściach objętościowych dimetyloformamidu. Mieszaninę ogrzewano przez 15 godzin w temperaturze 140°C. Po oziębieniu wytworzony osad odsączono, a z przesączu oddestylowano rozpuszczalnik. Powstały osad rozpuszczono w mieszaninie 150 części objętościowych toluenu i 50 części objętościowych chloroformu. nierozpuszczalny osad odsączono, z przesączu oddestylowano rozpuszczalnik. Pozostałość poddano krystalizacji z octanu etylu. Otrzymano związek o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik fenyłowy o temperaturze topnienia 174—175°C z wydajnością 40%.

Przykład II. W kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną umieszczono 14,3 części wagowych (0,1 mola) eteru 2,2'-

3
-dichlorodietylowego, 19,2 części wagowych (0,2 mola) butanolanu sodowego i 11,6 części wagowych (0,1 mola) N,N'-diacetylohydrazyny w 500 częściach objętościowych dimetyloformamidu. Mieszaninę ogrzewano przez 15 godzin w temperaturze 140°C. Po oziębieniu wytworzony osad odsączono, a z przesączu oddestylowano rozpuszczalnik. Pozostałość destylowano, zbierając frakcję 160-170/1 mmHg. Frakcję krystalizowano z metanolu. Otrzymano 5,2 części wagowych związku o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik metylowy o temperaturze topnienia 95-96°C z wydajnością 28%.

Przykład III. W kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną umieszczono 14,3 części wagowych (0,1 mola) eteru 2,2'-dichlorodietylowego, 19,2 części wagowych (0,2 mola) butanolanu sodowego i 42 części wagowych (0,1 mola) N,N'-di-/difeniloacetylo/hydrazyny w 500 częściach objętościowych dimetyloformamidu. Mieszaninę ogrzewano przez 15 godzin w temperaturze 140°. Po oziębieniu wytworzony osad

4
odsączono, a z przesączu oddestylowano rozpuszczalnik. Powstały osad rozpuszczono w mieszaninie 150 części objętościowych toluenu i 50 części objętościowych chloroformu. Nierozpuszczalny osad odsączono, a z przesączu oddestylowano rozpuszczalnik. Pozostałość poddano krystalizacji z octanu etylu. Otrzymano 21 części wagowe związku o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik difenylometylowy o temperaturze topnienia 181-182° z wydajnością 42%.

Zastrzeżenie patentowe

15 Sposób otrzymywania nowych pochodnych heksahydro-1,4,7-oksadiazepiny o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik metylowy, fenylowy i dwumetylometylowy, **znamienny tym**, że eter 2,2'-dichlorodietylowy kondensuje się z N,N'-dwupodstawionymi pochodnymi hydrazyny, szczególnie z N,N'-diacetylohydrazyną, N,N'-dibenzoiłohydrazyną i N,N'-di-/difeniloacetylo/hydrazyną.

