



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 22.02.08 (P. 222227)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 18.09.81

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1984

Int. Cl.³
C07D 273/06



Twórcy wynalazku: Barbara Kotelko, Krzysztof Krakowiak
Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Łódź (Polska)

Sposób otrzymywania nowych pochodnych dihydro-1,4,7-oksadiazepinodionu 3,5

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych pochodnych dihydro-1,4,7-oksadiazepinodionu 3,5 podstawionych przy obu azotach o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku w którym R oznacza rodnik fenyłowy i dwufenylometyłowy. Są to związki nowe nieopisane w piśmiennictwie chemicznym.

Stwierdzono, że związki o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku można otrzymać w prosty sposób przez kondensację dichloru kwasu diglikolowego z N,N'-dwupodstawionymi pochodnymi hydrazyny korzystnie z N,N'-dibenzozoiłohydrazyną, N,N'-di(difenyloacetylo)hydrazyną. Kondensację tę prowadzi się w temperaturze 50—130°C w czasie 2—50 godzin wobec zasad organicznych korzystnie wobec butanolanu sodowego stosując jako rozpuszczalniki węglowodory aromatyczne i dwumetyloformamid. Produkt finalny wyodrębnia się przez krystalizację z estrów i alkoholi.

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 dawka powoduje przedłużenie snu heksobarbitalowego i obniża drgawki kardiozolowe.

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

2

nym pod kątem ich ewentualnego działania antymitotycznego i wykazały korzystne działanie w stosunku do wzorcowego preparatu kwietidyny. Sposób według wynalazku ilustrują następujące przykłady, w których części wagowe oznaczają gramy a części objętościowe centymetry sześciennie.

Przykład I. W kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną umieszczono 17,1 części wagowych (0,1 mola) dichloru kwasu diglikolowego, 9,6 części wagowych (0,1 mola) butanolanu sodowego i 24 części wagowych (0,1 mola) N,N'-dibenzozoiłohydrazyny w 500 częściach objętościowych dimetyloformamidu. Mieszaninę ogrzewano przez 10 godzin w temperaturze 130°C. Po oziębieniu wytrącony osad 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 11,8 części wagowych związku o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku w którym R oznacza rodnik fenyłowy o temperaturze topnienia 158—159°C z wydajnością 35%.

Przykład II. W kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę umieszczono 17,1 części wagowych (0,1 mola) dichloru kwasu

diglikolowego, 9,6 części wagowych (0,1 mola) butanolanu sodowego i 42 części wagowych (0,1 mola) N,N'-difenyloacetylohydrazyny w 500 częściach objętościowych dimetyloformamidu. Mieszaninę ogrzewano przez 10 godzin w temperaturze 130°C. Po oziębieniu wytrącony osad 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 dwukrotnej krystalizacji z octanu etylu. Otrzymano 15,5 części wagowych związku o wzorze ogólnym przedstawionym

na rysunku, w którym R oznacza rodnik difenylometylowy o temperaturze topnienia 158—159°C z wydajnością 30%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania nowych pochodnych dihydro-1,4,7-oksadiazepinodionu 3,5 o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku w którym R oznacza rodnik fenyłowy i dwumetylometyłowy, **znamienny tym**, że dichlorek kwasu diglikolowego kondensuje się z N,N'-dwupodstawionymi pochodnymi hydrazyny, szczególnie z N,N'-dibenzoilohydrazyną i N,N'-di/difenyloacetylohydrazyną.

