

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 09.II.1965 (P 107 378)

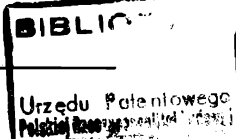
Pierwszeństwo: 11.II.1964 Szwajcaria

Opublikowano: 25.I.1967

Kl. 12 p, 3

MKP C 07 d 85/48

UKD



Właściciel patentu: I. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych skondensowanych związków heterocyklicznych o dwóch pierścieniach posiadających wspólny atom azotu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych skondensowanych związków heterocyklicznych o dwóch pierścieniach posiadających wspólny atom azotu.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że heterocykliczne związki o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza resztę fenyłową lub 2-tienylową ewentualnie podstawioną przez niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkilotio, alkilosulfonylową, alkiloaminową, dwualkiloaminową, alkanoiloaminową, alkilosulfamoilową lub dwualkilosulfamoilową, grupą hydroksylową, nitrową, aminową, sulfamoilową lub trójfluorometylową i (albo) atomem chlorowca, A oznacza resztę etylenową lub resztę trójmetylenową ewentualnie podstawioną resztą alkilową i (albo) fenyłową, a B oznacza resztę alkilenową o 2—7 atomach węgla, przy czym nienasycone wiązanie występuje między atomami węgla w położeniu 2 i 3, wytwarza się przez reakcję kwasu γ - lub δ -ketonokarboksylowego lub jego pochodnej o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza grupę hydroksylową, chlor, brom lub niższą grupę alkoksylową lub alkanoilooksylową, zwłaszcza grupę acetooksylową, a R i A mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1, przy czym związki te mogą również całkowicie lub częściowo występować w postaci tautomerycznej, odpowiadającej wzorowi ogólnemu 3, ze związkiem o wzorze ogólnym 4, w którym B ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1.

2

Wytworzone sposobem według wynalazku z dobrą wydajnością, nowe związki nieoczekiwanie odznaczają się wartościowymi właściwościami farmakologicznymi. Związki te posiadają zwłaszcza działanie hamujące stany zapalne, potęgujące narcozę, przeciwkonwulsyjne i analgetyczne przy jednocześnie stosunkowo małej toksyczności.

Działanie hamujące stany zapalne wykazywane przez związki o wzorze ogólnym 1 potwierdzają np. badania na zwierzętach doświadczalnych u których wywołano zapalenie otrzewnej za pomocą formaliny. Przy stosowaniu doustnie szczurom 200 mg na 1 kg wagi ciała na przykład 9a-fenylo-heksahydro-2H,6H-pirydo[2,1-b][1,3]oksazyn-6-onu i 8a-(m-nitrofenylo)-tetrahydro-2H-piolo[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-onu, związki te powodowały zmniejszenie pocenia się w stosunku do zwierząt kontrolnych o więcej niż 45%. Przy stosowaniu myszom do otrzewnowo 2,5 mg strychniny na 1 kg wagi ciała, bez zastosowania wstępnie związku o wzorze 1 zawsze występują śmiertelne drgawki. Uzyskuje się przedłużenie życia conajmniej o 200% w stosunku do zwierząt kontrolnych, jak i pewien procent jeszcze dłużej żyjących zwierząt, gdy na 60 minut przed podaniem strychniny zastosuje się doustnie 200 mg/kg 7a-(p-chlorofenylo)-tetrahydro-piolo[2,1-b]oksazol-5(6H)-onu, 8a-fenylo-heksahydro-5H-oksazolo[3,2-a] pirydyn-5-onu, 8a-(m-chlorofenylo)-(tetrahydro-2H-piolo[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-onu, 8a-(o-hydroksyfe-

nylo)-tetrahydro-2H-pirololo[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-onu lub 9a-fenilo-heksahydro-2H,6H-pirydo[2,1-b][1,3]oksazyn-6-onu.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 o działaniu terapeutycznym stosuje się głównie doustnie lub do odbyticy. Ponieważ związki te odznaczają się dość dobrą rozpuszczalnością w wodzie, można je stosować w postaci wodnych roztworów lub w razie potrzeby w postaci wodnych zawiesin, sporządzanych za pomocą środków ułatwiających rozpuszczenie i (albo) środków emulgujących, również pozajelitowo.

Związki o wzorze ogólnym 1, zwłaszcza takie, które jako podstawnik R posiadają grupę hydroksylową i aminową również mogą być stosowane jako produkty pośrednie np. do wytwarzania dalszych wartościowych pod względem farmakologicznym substancji.

W związkach o wzorze ogólnym 1 i w odpowiednich produktach wyjściowych R oznacza, na przykład grupę fenylową, o-, m- i p-tolilową, 2,3-, 2,4-, 3,4-, 2,5- i 2,6-ksylilową, o-, m- i p-etylofenylową, n-propylofenylową, p-izopropilo-fenylową, p-butylofenylową, p-izobutylofenylową, p-tert-butylofenylową, o-, m- i p-fluorofenylową, o-, m- i p-chlorofenylową, o-, m- i p-bromofenylową, 2,4-dwuchlorofenylową, 2,5-dwuchlorofenylową, 3,4-dwuchlorofenylową, 2-metylo-4-chlorofenylową, 2-metylo-5-chlorofenylową, α,α,α-trójkfluoro-m-tolilową, α,α,α-trójkfluoro-p-tolilową, 2,4,6-trójmetylofenylową, m-metoksyfenylową, p-metoksyfenylową, m-etoksyfenylową, p-etoksyfenylową, p-metylotiofenylową, o-hydroksyfenylową, m-hydroksyfenylową, p-hydroksyfenylową, 2-hydroksy-4-metylofenylową, 2-hydroksy-5-metylofenylową, p-metylosulfonofenylową, p-acetamidofenylową, m-acetamidofenylową, m-aminofenylową, m-nitrofenylową, 3-acetamido-4-chlorofenylową, 3-amino-4-chlorofenylową, 2-hydroksy-4-chlorofenylową, 2-hydroksy-5-chlorofenylową, 2-hydroksy-5-metoksyfenylową, 3-sulfamilo-4-chlorofenylową, m-dwumetylosulfamilo-fenylową, 3-nitro-4-aminofenylową, 3-nitro-4-metylotiofenylową lub 2-tienylową.

A oznacza, na przykład grupę etylenową, trójmetylenową, feniloetylenową, 2,2-dwumetylo-trójmetylenową, 1,2-dwufenylo-trójmetylenową.

B oznacza, na przykład grupę etylenową, metyloetylenową, 1,1-dwumetyloetylenową, 1,2-dwumetyloetylenową, etyloetylenową, trójmetylenową, 1-metylo-trójmetylenową, 2,2-dwumetylo-trójmetylenową, 1,3-dwumetylo-trójmetylenową lub 2,2-dwuetylo-trójmetylenową.

Wymienione dla A i B niesymetryczne dwuwartościowe reszty mogą w cząsteczce produktu końcowego występować zasadniczo w różnych możliwych rozmieszczeniach.

Wiele ze stosowanych jako produkty wyjściowe związków o wzorach ogólnych 2, 3 i 4 jest znanymi związkami, inne można wytwarzać ogólnie znanymi sposobami. Przykładami produktów wyjściowych o wzorach ogólnych 2 i 3 są następujące związki: kwas 3-benzoilopropionowy, kwas 3-(m-fluorobenzoil)-propionowy, kwas 3-(p-fluorobenzoil)-propionowy, kwas 3-(m-chlorobenzo-

ilo)-propionowy, kwas 3-(p-chlorobenzoil)-propionowy, kwas 3-(p-bromobenzoil)-propionowy, kwas 3-(m-nitrobenzoil)-propionowy, kwas 3-(m-toluiloil)-propionowy, kwas 3-(p-toluiloil)-propionowy, kwas 3-(p-etylobenzoil)-propionowy, kwas 3-(p-tert-butylobenzoil)-propionowy, kwas 3-(α,α,α-trójkfluoro-m-toluiloil)-propionowy, kwas 3-salicyloilopropionowy, kwas 3-(m-hydroksybenzoil)-propionowy, kwas 3-(p-anizoil)-propionowy, kwas 2-fenylo-3-benzoil-propionowy, kwas 2-fenylo-3-(p-anizoil)-propionowy, kwas 4-benzoil-masłowy, kwas 3,3-dwumetylo-4-benzoil-masłowy, kwas 3,3-dwumetylo-4-(p-chlorobenzoil)-masłowy, kwas 2,3-dwufenylo-4-benzoil-masłowy, kwas 2,3-dwufenylo-4-(p-anizoil)-masłowy, kwas 3-(2'-tenoiloil)-propionowy, kwas 2-fenylo-3-(2'-tenoiloil)-propionowy, kwas 4(2'-tenoiloil)-masłowy, ester metylowy kwasu 3-benzoil-propionowego, 4-chloro-4-fenylo-γ-butyrolakton, 4-acetoksy-4-fenylo-γ-butyrolakton.

Produktami wyjściowymi o wzorze ogólnym 4 są następujące związki: 2-aminoetanol, 1-amino-2-propanol, 2-amino-1-propanol, 2-amino-2-metylo-1-propanol, 2-amino-1-butanol, 3-amino-1-propanol, 3-amino-1-butanol, 3-amino-2,2-dwumetylopropanol.

W celu wytworzenia związków według wynalazku działa się aminą o wzorze ogólnym 4, w obecności lub nieobecności rozpuszczalnika, takiego jak na przykład toluen, chlorobenzen, ksylen, o-chlorotoluen, o-dwuchlorobenzen, nitrobenzen, alkohol amylowy, w temperaturach 100–250°C na kwas ketono-karboksylowy lub jego pochodną, o wzorze ogólnym 2 i (lub) 3. Kondensację sposobem według wynalazku prowadzi się przy od-szczepieniu równoważnikowych ilości związku H—X i wody ewentualnie za pomocą czynnika odszczepiającego wodę, takiego jak np. chlorek cynku lub za pomocą azeotropowego oddestylo-wywania wody powstającej w reakcji ewentualnie uwolnionego alkanolu lub uwolnionego kwasu octowego.

W niektórych przypadkach sposób według wynalazku prowadzi się dwustopniowo.

Najpierw powstaje przy odszczepieniu związku X—H, to znaczy wody, chlorowocowodoru, niższego alkanolu lub niższego kwasu alkanowego, jako produkt pośredni amid kwasu ketonokarboksyłowego o wzorze ogólnym 5 w którym R, A i B mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1, przy czym w niektórych przypadkach amid ten występuje całkowicie lub częściowo w postaci tautomerycznej, odpowiadającej wzorowi ogólnemu 6, w którym wszystkie symbole mają takie same znaczenie jak we wzorze 1. Przez odszczepienie wody w wyżej podanych warunkach powstaje według wynalazku produkt końcowy o wzorze ogólnym 1. Wynalazek obejmuje również swym zakresem wytwarzanie tych produktów końcowych z produktów pośrednich o wzorze ogólnym 5 i (albo) 6.

W tym celu omawiane wyżej związki o wyżej podanych wzorach ogólnych poddaje się zabiegom, w których następuje odszczepienie wody, najprościej ogrzewaniu w rozpuszczalniku destylującym

azeotropowo z wodą, takim jak na przykład chlorobenzen lub dwuchlorobenzen lub ogrzewaniu w obecności czynnika odszczepiającego wodę, takiego jak na przykład chlorek cynku lub nadchloran magnezu.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, jednakże w żadnej mierze nie stanowią jedynych postaci przeprowadzania sposobu. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza. Części są częściami wagowymi i mają się do części objętościowych jak g do cm³.

Przykład I. Ogrzewa się 17,8 części kwasu 3-benzoilo-propionowego, 7 części aminoetanolu i 250 części chlorobenzenu do wrzenia i oddestylowuje w ciągu 3/4 godziny mieszaninę wody i chlorobenzenu. Następnie odparowuje się resztę rozpuszczalnika w próżni, pozostałość ekstrahuje się kilkakrotnie gorącą ligroiną, oczyszcza połączone wyciągi węglem i zateża. Wytrącające się przy tym kryształy przekształca się z mieszaniny eteru i eteru naftowego. Otrzymuje się czysty 7a-fenylotetrahydro-pirol[2,1-b]oksazol-5(6H)-on o wzorze 7, który topnieje w temperaturze 88°.

W analogiczny sposób wytwarza się następujące związki:

7a-(p-tolilo)-tetrahydro-pirol[2,1-b]oksazol-5(6H)-on, o temperaturze topnienia 78,5°;

7a-(p-chlorofenyl)-tetrahydro-pirol[2,1-b]oksazol-5(6H)-on, o temperaturze topnienia 83,5°;

6,7a-dwufenylotetrahydro-pirol[2,1-b]oksazol-5(6H)-on, o temperaturze topnienia 141,5° i

7a-(2'-hydroksyfenyl)-tetrahydro-pirol[2,1-b]oksazol-5(6H)-on, o temperaturze topnienia 155°.

Przykład II. Ogrzewa się 19,2 części kwasu 4-benzoilo-masłowego i 7 części 2-aminoetanolu w 189 częściach chlorobenzenu do wrzenia z oddestylowywaniem wody i chlorobenzenu. Usuwa się resztę chlorobenzenu w próżni. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni. Destylat zostawia się po czym przekształca się go z mieszaniny pentanu i eteru. Otrzymuje się czysty 8a-fenylotetrahydro-5H-oksazolo[3,2-a]pirydyn-5-on, o wzorze 8, który topnieje w temperaturze 76,5°.

W analogiczny sposób wytwarza się 7,7-dwumetylo-8a-fenylotetrahydro-5H-oksazolo[3,2-a]pirydyn-5-on, o temperaturze topnienia 98°.

Przykład III. 17,8 części kwasu 3-benzoilo-propionowego i 8 części 3-amino-1-propanolu ogrzewa się w ciągu 1 1/2 godziny do temperatury 150°. Produkt reakcji oczyszcza się wstępnie przez destylację w wysokiej próżni i przekształca się następnie z eteru naftowego. Otrzymuje się 8a-fenylotetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-on o wzorze 9, który topnieje w temperaturze 80°.

W analogiczny sposób wytwarza się następujące związki:

8a-(p-chlorofenyl)-tetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-on, o temperaturze topnienia 62°,

8a-(p-tolilo)-tetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-on, o temperaturze topnienia 56°,

8a-(p-metoksyfenyl)-tetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-on, o temperaturze topnienia 65,8°,

8a-(p-izopropylfenyl)-tetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-on, o temperaturze wrzenia 132—136° przy ciśnieniu 0,1 mm Hg,

8a-(2'-tienyl)-tetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-on, o temperaturze topnienia 114°,

8a-(p-fluorofenyl)-tetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-on, o temperaturze topnienia 86,5°,

8a-(p-tert.butylofenyl)-tetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-on, o temperaturze topnienia 88,5°,

8a-(m-tolilo)-tetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-on, o temperaturze topnienia 86,5°,

8a-(m-chlorofenyl)-tetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-on, o temperaturze topnienia 99°,

8a-(m-fluorofenyl)-tetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-on, o temperaturze topnienia 87,5°,

8a-(m-metoksyfenyl)-tetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-on, o temperaturze wrzenia 134—135°, przy 0,04 mm Hg,

7,8a-dwufenylotetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-on, o temperaturze topnienia 82,5°,

8a-(o-hydroksyfenyl)-tetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-on, o temperaturze topnienia 118,5°,

8a-(α,α,α-trófluoro-m-tolilo)-tetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-on, o temperaturze topnienia 74°,

7-fenyl-8a-(2'-tienyl)-tetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-on, o temperaturze topnienia 127,5°,

8a-(m-nitrofenyl)-tetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-on, o temperaturze topnienia 133° i

7-fenyl-8a-(p-metoksyfenyl)-tetrahydro-2H-pirol[2,1-b][1,3]oksazyn-6(7H)-on, o temperaturze topnienia 93°.

Przykład IV. 19,2 części kwasu 4-benzoilo-masłowego, 9 części 3-amino-1-propanolu i 250 części chlorobenzenu ogrzewa się do takiej temperatury, żeby w ciągu 1 godziny oddestylowała się mieszanina wody i chlorobenzenu. Następnie oddestylowuje się w próżni resztę chlorobenzenu i pozostałość destyluje w wysokiej próżni. Po przekształceniu już wykrystalizowanego destylatu, z mieszaniny pentenu i eteru otrzymuje się czysty 9a-fenylotetrahydro-2H-6H-pirydo[2,1-b][1,3]oksazyn-6-on o wzorze 10, który topnieje w temperaturze 83°.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki:

8,8-dwumetylo-9a-fenylotetrahydro-2H,6H-pirydo[2,1-b][1,3]oksazyn-6-on, o temperaturze topnienia 97,5° i

7,8,9a-trójfenylotetrahydro-2H,6H-pirydo[2,1-b][1,3]oksazyn-6-on, o temperaturze topnienia 217,5°.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki:

8,8-dwumetylo-9a-fenylotetrahydro-2H,6H-pirydo[2,1-b][1,3]oksazyn-6-on, o temperaturze topnienia 97,5° i

7,8,9a-trójfenylotetrahydro-2H,6H-pirydo[2,1-b][1,3]oksazyn-6-on, o temperaturze topnienia 217,5°.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki:

8,8-dwumetylo-9a-fenylotetrahydro-2H,6H-pirydo[2,1-b][1,3]oksazyn-6-on, o temperaturze topnienia 97,5° i

7,8,9a-trójfenylotetrahydro-2H,6H-pirydo[2,1-b][1,3]oksazyn-6-on, o temperaturze topnienia 217,5°.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki:

8,8-dwumetylo-9a-fenylotetrahydro-2H,6H-pirydo[2,1-b][1,3]oksazyn-6-on, o temperaturze topnienia 97,5° i

7,8,9a-trójfenylotetrahydro-2H,6H-pirydo[2,1-b][1,3]oksazyn-6-on, o temperaturze topnienia 217,5°.

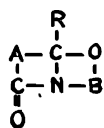
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych, skondensowanych heterocyklicznych związków o dwóch pierścieniach posiadających wspólny atom azotu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza resztę fenylową lub tienylową ewentualnie podstawioną przez grupę alkilową, alkoksyłową, alkilotio, alkilosulfonyłową, alkiloaminową, dwu-

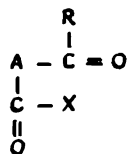
alkiloaminową, alkanoiloaminową, alkilosulfamoiłową lub dwualkilosulfamoiłową, hydroksylową, nitrową, aminową, sulfamoiłową lub trójfluorometylową i (albo) atomem chlorowca, resztę fenyłową lub 2-tienylową, A oznacza resztę etylenową lub trójmetylenową ewentualnie podstawioną resztą alkilową i (lub) fenyłową. B oznacza resztę alkilenową o 2—7 atomach węgla, przy czym nienasycone wiązanie występuje między atomami węgla w położeniu 2 i 3, **znamienny tym**, że kwas γ - lub δ -ketonokarboksylowy lub jego pochodną, o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza grupę hydroksylową, chlor, brom lub niższą grupę alkoksylową lub alkanoilooksylową, a R i A

mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1, przy czym związek ten może występować całkowicie lub częściowo w tautomerycznej postaci o wzorze ogólnym 3, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 4, w którym B ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1.

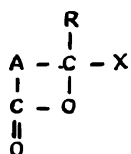
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 5, w którym R, A i B mają znaczenie podane w zastrz. 1, który może również całkowicie lub częściowo występować w postaci tautomerycznej o wzorze ogólnym 6 poddaje się zabiegom, w których zachodzi odszczepienie wody.



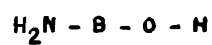
wzór 1



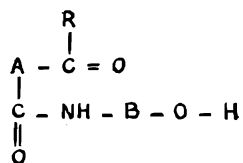
wzór 2



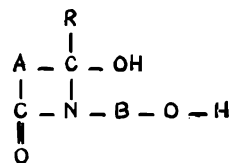
wzór 3



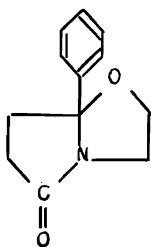
wzór 4



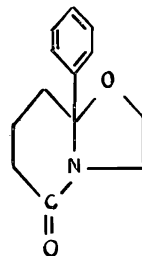
wzór 5



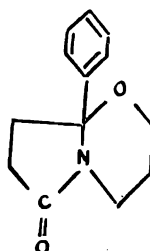
wzór 6



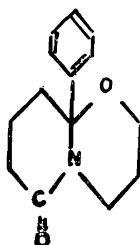
wzór 7



wzór 8



wzór 9



wzór 10