

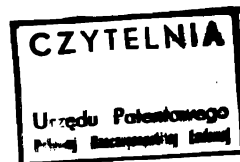
POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

109387



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 20.06.77 (P. 199011)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 12.02.79

Opis patentowy opublikowano: 15.05.1981

Int. Cl.² C07D 261/20
C07D 263/58
C07D 405/06
C07D 405/14

Twórcy wynalazku: Eugenia Domagalina, Zdzisław Kleinrok, Irena Bień,
Krystyna Kolasa

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Lublin (Polska)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych N-aminometylowych benzoksazolinonu-2 i benzoizoksazolinonu-3

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych N-aminometylowych benzoksazolinonu-2 o wzorze ogólnym 1 oraz benzoizoksazolinonu-3 o wzorze ogólnym 2, w których to wzorach R oznacza atom wodoru, chloru, bromu lub dwa atomy bromu, a R_1 oznacza rodnik o wzorach 3—10, przy czym podstawnik R zajmuje pozycję 5 lub w przypadku pochodnych dwubromowych pozycje 5 i 7.

Z powyższych związków znane są 3-piperydyno i 3-morfolinometylobenzoksazolinon-2 oraz ich 5-chlorowe pochodne, badane na działanie bakterio-bójcze (R. S. Varma, W. L. Nobles; J. Pharm. Sci. tom 57, str. 39 (1968)).

Według wynalazku, otrzymywanie wszystkich połączeń polega w pierwszym etapie na rozpuszczeniu składnika kwasowego o wzorze 11 lub 12, w którym R ma podane wyżej znaczenie, w niezbędnej ilości gorącego bezwodnego etanolu i 30-minutowym ogrzewaniu z formaliną celem wytworzenia pochodnej N-hydroksymetylowej w większości wypadającej już w czasie tego procesu lub ochłodzenia roztworu. Po dodaniu w temperaturze pokojowej drugorzędowej aminy, w wyniku szybko przebiegającej kondensacji powstają z wydajnością 70—95% żądane produkty, które po odsączeniu i odmyciu zimnym etanolem z reguły nie wymagają oczyszczenia, a w razie potrzeby rekrytalizowuje się je z rozpuszczalnika organicz-

2

nego, najlepiej z etanolu, dioksanu lub cykloheksanu. Zgodnie ze zróżnicowaną strukturą tych produktów, będącą wynikiem stosowania jedno- lub dwuaminy, ilość użytych w reakcji substratów to jest kwasowego, formaldehydowego i aminowego wyrażona jest stosunkiem molowym odpowiednio 1:1:1 dla związków w których R_1 ilustrowany jest wzorami 3—6 lub stosunkiem molowym 2:2:1 dla związków o R_1 odpowiadającemu wzorom 7—10.

Postępując według sposobu ogólnie stosowanego w otrzymywaniu różnych zasad N-aminometylowych, polegającego na jednoetapowej reakcji substratów w zimnym lub ogrzewanym roztworze etanolowym otrzymywano bez względu na jej czas związki zanieczyszczone składnikiem kwasowym, nieraz o konsystencji mazistej i/lub o niższej wydajności.

W związkach ilustrowanych wzorami 1—2 i badanych pod kątem wpływu na ośrodkowy układ nerwowy stwierdzono słabe działanie hamujące, silniejsze w szeregu benzoksazolinonu, zbliżone do 5-chlorobenzoksazolinonu-2 (Chloroxazon, Paraflex), leku ataraktycznego rozluźniającego napięcie mięśni szkieletowych i nasilającego działanie środków przeciwréumatycznych. Nieoczekiwany, silny efekt pobudzający wykazał 5-chloro-3-piperydynometylobenzoksazolinon-2, który z uwagi na poznane w pogłębionych badaniach farmakologicznych właściwości, jak się wydaje korzystniejsze

od amfetaminy, może znaleźć zastosowanie w leczeniu.

W badaniach na aktywność przeciwpasożytniczą stwierdzono u 5-chloro-2-morfolinometylobenzoizoksazolinonu-3 działanie przeciworobacze wobec nicienia *Rhabdilis strongyloides* oraz przeciwrzęsistkowe wobec szczepu *Trichomonas vaginalis*, określone jako około 30 razy silniejsze od znanego leku, Metronidazolu.

Poniższe przykłady ilustrują sposób postępowania według wynalazku, nie ograniczając jednak jego zakresu.

Przykład I. 21,5 g (0,1 mola) 5-bromobenzoizoksazolinonu-2 ogrzewano przez 30 minut na wrzącej łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną w 100 ml bezwodnego etanolu z 9,5 ml 40% formaliny. Do wytworzonej gęstej zawiesiny wkroplono w temperaturze pokojowej przy energicznym mieszaniu 10 ml (0,1 mola) piperydyny i klarowny roztwór z wypadającym stopniowo osadem pozostawiono do następnego dnia. Po odsączeniu i odmyciu etanolem otrzymano 25 g 5-bromo-3-piperydynometylobenzoizoksazolinonu-2 o temperaturze topnienia 119°, co stanowi 81% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Postępując identycznie jak w przykładzie I z tym, że zamiast 5-bromobenzoizoksazolinonu-2 stosuje się 13,5 g (0,1 mola) benzoizoksazolinonu-3, a zamiast piperydyny 10 ml (0,1 mola) morfoliny, otrzymuje się 18,5 g 2-morfolinometylobenzoizoksazolinonu-3 o temperaturze topnienia 130°C, co stanowi 79% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Postępując identycznie jak w przykładzie I z tym, że zamiast piperydyny stosuje się 5,8 g (0,05 mola) 2,5-trans-dwumetylopiperazyny, otrzymuje się po krystalizacji z dioksanu z dodatkiem węgla aktywnego 21 g N,N'-bis-/5-bromo-3-benzoksazolinonometylo/-2,5-trans-dwumetylopiperazyny o temperaturze topnienia 195°, co stanowi 75% wydajności teoretycznej.

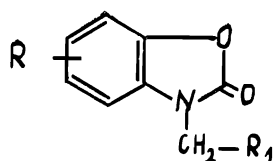
Przykład IV. Postępując identycznie jak w przykładzie I z tym, że zamiast 5-bromobenzoizoksazolinonu-2 stosuje się 17 g (0,1 mola) 5-chlorobenzoizoksazolinonu-3, a zamiast piperydyny 4,5 g

(0,05 mola) piperazyny lub 10 g (0,05 mola) sześciowodnej piperazyny rozpuszczonej w 10 ml bezwodnego etanolu, otrzymuje się 22 g N,N'-bis-/5-chloro-2-benzoizoksazolinonometylo/-piperazyny o temperaturze topnienia 201—202°, co stanowi 100% wydajności teoretycznej.

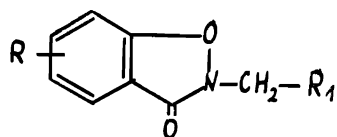
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych N-aminometylowych benzoizoksazolinonu-2 o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, chloru lub bromu w pozycji 5 albo dwa atomy bromu w pozycji 5 i 7, a R₁ oznacza rodnik o wzorach 3—8, **znamienny tym**, że związek o wzorze 11 w którym R ma wyżej podane znaczenie ogrzewa się przez 30 minut w bezwodnym etanolu z formaliną i powstającą w tych warunkach pochodną N-hydroksymetylową kondensuje się bezpośrednio po ochłodzeniu roztworu do temperatury pokojowej z jednoaminą, zachowując stosunek molowy substratów reakcji 1:1:1 dla otrzymania produktów w których R₁ zilustrowany jest wzorami 3—6, lub z dwuaminą (stosunek molowy substratów odpowiednio 2:2:1) dla wytworzenia produktów w których R₁ odpowiada wzorom 7—8.

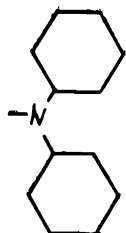
2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych N-aminometylowych benzoizoksazolinonu-3 o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru, chloru lub bromu w pozycji 5 albo dwa atomy bromu w pozycji 5 i 7, a R₁ oznacza rodnik o wzorach 3—6 i 9—10, **znamienny tym**, że związek o wzorze 12 w którym R ma wyżej podane znaczenie ogrzewa się przez 30 minut w bezwodnym etanolu z formaliną i powstającą w tych warunkach pochodną N-hydroksymetylową kondensuje się bezpośrednio po ochłodzeniu roztworu do temperatury pokojowej z jednoaminą, zachowując stosunek molowy substratów reakcji 1:1:1 dla otrzymania produktów w których R₁ zilustrowany jest wzorami 3—6, lub z dwuaminą (stosunek molowy substratów odpowiednio 2:2:1) dla wytworzenia produktów w których R₁ odpowiada wzorom 9—10.



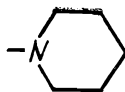
Wzór 1



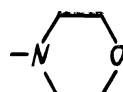
Wzór 2



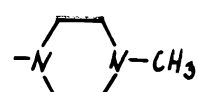
Wzór 3



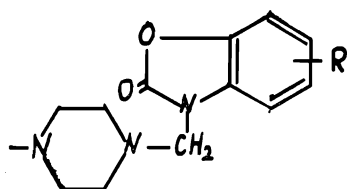
Wzór 4



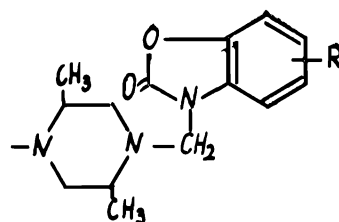
Wzór 5



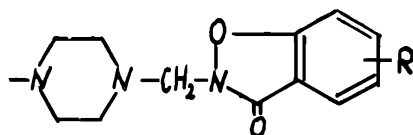
Wzór 6



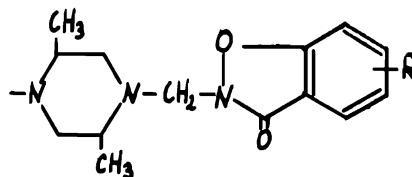
Wzór 7



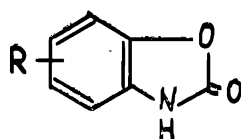
Wzór 8



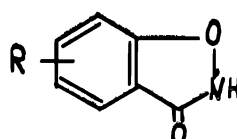
Wzór 9



Wzór 10



Wzór 11



Wzór 12