

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

54033

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 07. I. 1965 (P 119 275)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 25. IX. 1967

Kl. 12 p, 3

MKP C 07 d

87/06

GŁOSZENIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej

Współtwórcy wynalazku: Tadeusz Urbański, Daniela Gürne, Ireneusz Szczerek, Marian Mordarski

Właściciel patentu: Grodziskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”, Grodzisk Mazowiecki (Polska)

Sposób otrzymywania nowych pochodnych 5-nitrotetrahydro-1, 3-oksazyny podstawionych w pozycji 3 i 5

1

Dotychczasowe badania nad poszukiwaniem nowych środków biologicznie czynnych w grupie 5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyn wykazały, że pochodne podstawione alkilami o różnej długości łańcucha od $C_1 - C_{15}$ w pozycji 3,5 posiadają właściwości onkostatyczne zarówno in vitro jak i in vivo (hamują wzrost guza u myszy białych w granicach 45-70%).

Do grupy znanych już związków o właściwościach onkostatycznych należą oksazyny o wzorze 2, w którym Et oznacza grupę etylową, o wzorze 3, w którym R oznacza grupę CH_3 , R' oznacza grupę alkilową, aralkilową, cykloalkilową, 3,5-dioksacykloheksylową lub 3,5-diaza-cykloheksylową, o wzorze 3, w którym R oznacza grupę alkilową lub CH_2OH , R' oznacza rodnik $CH_2C_6H_5$, i oksazyny o wzorze 4, w którym R oznacza propyl lub izopropyl, R' oznacza H. Oksazyny te otrzymuje się kondensując nitroparafiny z formaliną i odpowiednimi aminami.

Stwierdzono, że nowe pochodne 5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyn podstawione w pozycji 3 i 5 o wzorze 1 w którym R oznacza grupę metylową, etylową, n-propylową, n-butyłową lub n-pentylową, R' oznacza grupę $COOC_2H_5$ lub grupę CH_2CH_2X w której X oznacza chlor lub grupę OH , $N(C_2H_5)_2$ lub $NHCOCH_3$ wykazują lepsze właściwości onkostatyczne od dotychczas znanych..

Badania właściwości przeciwrakowych prowadzono zmodyfikowaną metodą Miyamury opisaną przez S. Słopka, H. Mordarską, i innych.

2

Sposobem według wynalazku oksazyny o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a $R' = CH_2CH_2X$, przy czym X oznacza grupę OH , $N(C_2H_5)_2$ lub $NHCOCH_3$, otrzymuje się poddając reakcji pierwszorzędowe nitroparafiny takie jak nitroetan, 1-nitropropan, 1-nitrobutan, 1-nitropentan, 1-nitroheksan lub 2-alkilo-2-nitropropanodiol-1,3 z paraformaldehydem i taką aminą, jak etanoloamina, N,N-dwuetyloetylenodwuamina lub N-acetyloetylenodwuamina w roztworze butanolu z dodatkiem trójetiloaminy, którą stosuje się w celu rozpuszczenia paraformaldehydu w butanolu. Otrzymane produkty reakcji wydziela się następnie w postaci chlorowodorów, dwuchlorowodorów lub pikrynianów. Produkt reakcji w którym R' oznacza grupę CH_2CH_2OH można ewentualnie przeprowadzić w związek o wzorze 1 w którym R' oznacza grupę CH_2CH_2Cl przez wymianę grupy OH na chlor działaniem tlenochloru fosforu lub chloru tionylu, po czym mieszaninę poreakcyjną alkalinizuje się, a produkt oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oksazyny o wzorze 1, w których R' oznacza grupę $COOC_2H_5$ otrzymuje się ze znanych oksazyn o wzorze 3, w których R' oznacza grupę $CH_2C_6H_5$ lub H działaniem chloromrówczanu etylu. Produkt destyluje się bez rozkładu pod zmniejszonym ciśnieniem.

Przykład I. 0,5 mola 2-n-propylo-2-nitropropanodiolu-1,3 rozpuszcza się w n-butanolu i miesza z 0,5 mola etanoloaminy i 0,5 mola paraformaldehy-

du z dodatkiem trójetiloaminy. Mieszaninę ogrzewa się przez 2 godziny, po czym butanol oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w etanolu i dodaje eterowego roztworu chlorowodoru w niewielkim nadmiarze. Chlorowodorek 5-n-propylo-3-(β -hydroksyetylo)-5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyny o temperaturze topnienia 156°C krystalizuje się z metanolu i etanolu. Wydajność wynosi 80%.

Przykład II. Do 0,2 mola chlorowodoru 5-etylo-3-(β -hydroksyetylo)-5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyny (otrzymanej z 1-nitropropanu, etanoloaminy i paraformaldehydu) dodaje się 0,25 mola tlenochlorku fosforu, ogrzewa do temperatury wrzenia, oziębia do temperatury pokojowej i pozostawia przez kilka godzin. Nadmiar POCl_3 oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymany osad przemycza benzenem i zobojętnia roztworem węglanu sodu. Olej ekstrahuje się chloroformem i suszy nad siarczanem sodu. Temperatura wrzenia 5-etylo-3-(β -chloroetylo)-5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyny wynosi 139°C/2 mm Hg. Wydajność wynosi 50%.

Przykład III. 0,38 mola paraformaldehydu rozpuszcza się w 100 ml butanolu z dodatkiem trójetiloaminy i miesza się z 0,19 mola 1-nitrobutanu i 0,19 mola N,N-dwuetiloetylenodwuaminy oraz roztworem 0,19 mola paraformaldehydu w butanolu z dodatkiem trójetiloaminy. Całość ogrzewa się do temperatury 100°C. Butanol oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a do produktu rozpuszczonego w bezwodnym etanolu dodaje się eterowy roztwór chlorowodoru. Chlorowodorek 5-n-propylo-3-(β -dwuetiloaminoetylo)-5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyny krystalizuje się z etanolu. Temperatura topnienia produktu wynosi 188°C, wydajność 88%.

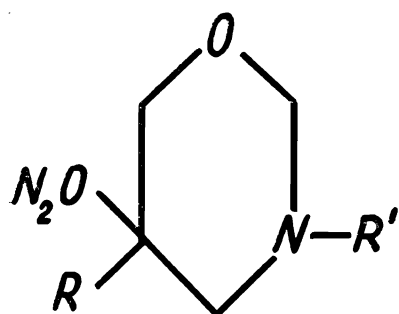
Przykład IV. 1,5 mola paraformaldehydu rozpuszczonego w n-butanolu z dodatkiem trójetiloaminy miesza się z 0,5 mola 1-nitrobutanu i 0,5 mola N-acetyloetylenodwuaminy. Całość ogrzewa się przez 2 godziny w temperaturze do 100°C. Butanol oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zadaje się nasyconym roztworem chlorowodoru w eterze. Otrzymuje się chlorowodorek 5-n-propylo-3-(β -acetyloaminoetylo)-5-nitrotetrahydro-

-1,3-oksazyny o temperaturze topnienia 182°C. Produkt krystalizuje się z bezwodnego etanolu. Wydajność surowego produktu wynosi 70%.

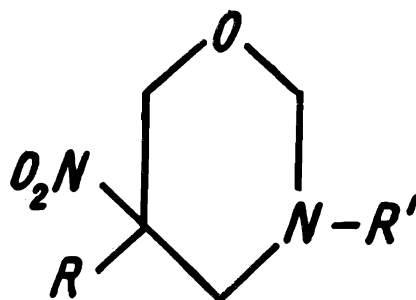
Przykład V. 0,05 mola 5-etylo-3-benzyl-5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyny (otrzymanej z 1-nitropropanu, paraformaldehydu i benzyloaminy) i 0,06 mola chloromrówczanu etylu ogrzewa się do wrzenia przez 20 godzin w roztworze benzeny, po czym dodaje się eteru etylowego i wytrząsa z 2n roztworem wodorotlenku sodu. Suszy się bezwodnym siarczanem sodu i oddestylowuje rozpuszczalniki oraz chlorek benzyli pod zmniejszonym ciśnieniem. 5-etylo-3-karboetoksy-5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyna destyluje w 129°C/0,2 mm Hg. Wydajność wynosi 41%.

Zastrzeżenie patentowe

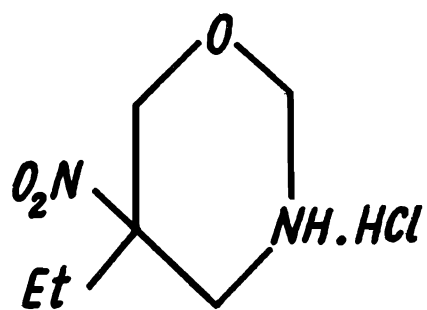
Sposób otrzymywania nowych pochodnych 5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyny podstawionych w pozycji 3 i 5 o wzorze 1, w którym R oznacza grupę metylową, etylową, n-propylową, n-butyliową, lub n-pentylową, R' oznacza grupę COOC_2H_5 lub grupę $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$, w której X oznacza chlor lub grupę OH, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, NHCOCH_3 , znamienny tym, że pierwszorzędowe nitroparafiny takie jak nitroetan, 1-nitropropan, 1-nitrobutan, 1-nitropentan, 1-nitroheksan lub 2-alkilo-2-nitropropanodiole-1,3- poddaje się reakcji z paraformaldehydem i taką aminą jak etanoloamina. N,N-dwuetiloetylenodwuamina lub N-acetyloetylenodwuamina w roztworze n-butanolu z dodatkiem trójetiloaminy, a otrzymane związki, w których R' oznacza grupę $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$, w której X oznacza grupę OH, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ lub NHCOCH_3 , wydziela się ze środowiska reakcji w postaci chlorowodorków, dwuchlorowodorków lub pikrynianów, po czym w celu otrzymania oksazyny w której R' oznacza grupę $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, działa się tlenochlorkiem fosforu lub chlorkiem tionylu na oksazynę o wzorze 1, w której R' oznacza grupę $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, albo na znaną oksazynę o wzorze 3, w którym R' oznacza grupę $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ lub H działa się chloromrówczanem etylu otrzymując oksazynę o wzorze 1, w którym R' oznacza grupę COOC_2H_5 .



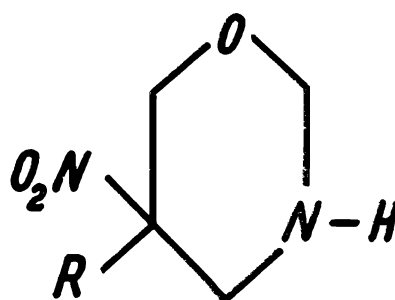
Wzór 1



Wzór 3



Wzór 2



Wzór 4