

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN—POLONIA

VOL. XXXV, 17

SECTIO D

1980

Zakład Chemii Farmaceutycznej, Instytut Analizy i Technologii Farmaceutycznej,
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr Eugenia Domagalina

Eugenia DOMAGALINA, Zbigniew MARZEC,
Paweł ZAWISZA

Nowe pochodne karbamidowe benzoksazolinonu-2 *

Новые карбамидные производные бензоксазолинона-2

New Derivatives of the Carbamidobenzoxazolin-2-ones

W latach czterdziestych ukazały się pierwsze doniesienia na temat depresyjnego działania benzoksazolinonu-2 (BO) oraz jego pochodnych na ośrodkowy układ nerwowy. Od tego czasu związki te stały się obiektem wielu prac syntetycznych i badań farmakologicznych, ujętych w artykułach przeglądowych [1—3]. Wyrazem ich głównego działania jest antagonizm w stosunku do leków powodujących stany spastyczne, jak strychnina, czy też drgawkowe, jak pentetrazol. Tak na przykład działanie rozluźniające wykazują szczególnie pochodne zawierające halogen (Cl, Br) w pierścieniu benzenowym i (lub) grupę CH_3 przy azocie, natomiast związki alkilowane w obu pierścieniach charakteryzują się działaniem analgetycznym. Wśród podstawowych 5- i 6-aminowych oraz karbamidowych stwierdzono u 6-karbamido-BO aktywność zbliżoną do 3,5,5-trójmetylo-2,4-oksazolidynodionu (trimetadionu), stosowanego w terapii padaczki *petit mal*. Do leczenia wprowadzono 5-Cl-B0 (Chlorzoxazone, Paraflex) i 2-NH₂-5-Cl-BO (Zoxazolamine) jako środki miorelaksujące i wzmacniające działanie leków przeciwrheumatycznych. Z ostatnio badanych N-podstawnych Paraflexu najlepsze właściwości miorelaksujące i przeciwpadaczkowe wykazał N-acetono-5-Cl-BO i jego oksym [4].

W poszukiwaniu dalszych związków o spodziewanym działaniu centralnym otrzymano w niniejszej pracy, nie opisane dotąd, pochodne 5-, 6- lub 7-karbamidowe benzoksazolinonu, zawierające podstawniki (Cl, Br, CH_3 , C_6H_5), z reguły pogłębiające hamujący wpływ na o.u.n.

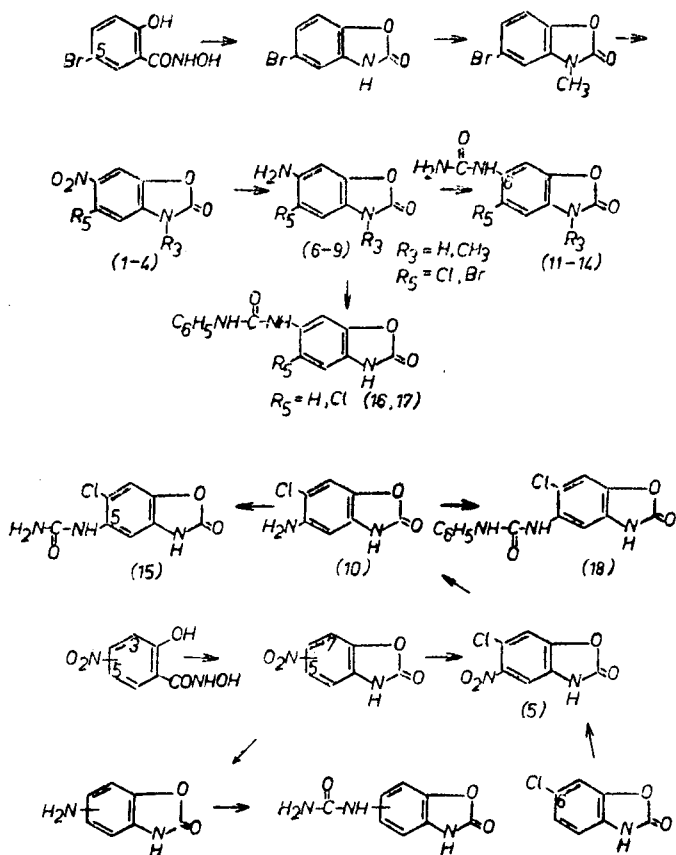
* Praca koordynowana i subsydiowana przez Instytut Przemysłu Farmaceutycznego.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Reakcje monosubstytucji benzoksazolonu w pierścieniu benzenowym zachodzą zawsze w poz. 6 [3]. Wyjściowe więc produkty podstawione w poz. 5 lub 7, tj. 5-Br-BO (5-Cl-BO otrzymano z Z.P.F. „Pofa”) oraz 5- i 7-NO₂BO, uzyskiwane dotąd działaniem fosgenu na 2-NH₂-4-Br-fenol [5], 2-NH₂-4-NO₂-fenol [6] lub 2-NH₂-6-NO₂-fenol [7] otrzymaliśmy przez cyklizację odnośnych kwasów salicylohydroksamowych wobec SOCl₂ we wrzącym dioksanie lub benzenie, związaną z przegrupowaniem typu Lossena [8].

Etapy syntezy prowadzącej do żądanych pochodnych 6-, 5- i 7-karbamidowych BO przedstawiono na schemacie, a dane dotyczące poszczególnych związków przejściowych i końcowych w tab. 1.

SCHEMAT SYNTETY



5 - Bromobenzoksazolinon

23,2 g (0,1 mola) kwasu 5-Br-salicylohydroksamowego [8] ogrzewano przez 6 godz. pod chłodnicą zwrotną z 71,4 g (0,6 mola) SOCl_2 w 200 cm^3 benzenu, otrzymując 10,8 g (50%) krystalicznego produktu o temp. topn. 215—217°C, zgodnej z podaną w pracy [5].

3 - Metylo - 5 - chloro (5 - bromo) - benzoksazolinon

Do 0,1 mola 5-Cl-BO lub 5-Br-BO rozpuszczonego w 200 cm^3 0,5 N NaOH, wkropiono przy mechanicznym mieszaniu 15,2 g (0,12 mola) $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ i ogrzewano na łaźni wodnej do uzyskania odczynu obojętnego. Surowy produkt, odmyty wodą, rekrystalizowano z MeOH, otrzymując 13 g (72%) 3- CH_3 -5-Cl-BO o t.t. zgodnej z [5] i 19 g (82%) nowego związku 3- CH_3 -5-Br-BO o t.t. 133—135°C.

Dla wzoru $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}_2$ (m. cz. 227,98) obliczono: 6,14% N, 35,05% Br;

otrzymano: 6,19% N, 35,04% Br.

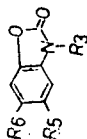
6 - Nitrobenzoksazolinony

0,01 mola odczynu BO ($\text{R}_3=\text{H}$, CH_3 ; $\text{R}_5=\text{Cl}$, Br) wsypano porcjami do 20 cm^3 HNO_3 ($d=1,41$) przy mechanicznym mieszaniu, utrzymując temperaturę reakcji ok. 80°C przez dalsze 30 min. Wypadający już w toku procesu krystaliczny osad po ochłodzeniu odsączono i odmyto wodą (związki 1—4). Z 6-Cl-BO otrzymanego w reakcji chlorowania BO za pomocą HClO_3 [9] i nitrowanego HNO_3 ($d=1,45$) w temp. 25°C uzyskano po rozcieńczeniu wodą 5- NO_2 -6-Cl-BO (5), identyczny ze związkiem otrzymanym przez chlorowanie j.w. 5- NO_2 -BO.

6 - Aminobenzoksazolinony

0,05 mola związków 1—5 wsypano porcjami do 37,8 g (0,2 mola) bezw. SnCl_2 rozpuszczonego w 75 cm^3 stęż. HCl. Mieszaninę ogrzewano 30 min. w 60°C, uzyskując po oziębieniu chlorowoderek łatwo hydrolizujący w gorącej wodzie do wolnej aminy (związki 6, 7, 10). Aminy pochodne N- CH_3 -BO (8, 9) wyzwalano z ich trwałych soli nasyconym roztworem NaHCO_3 . W przypadku zanieczyszczeń związkami cyny chlorowoderek krystalizowano z 25% HCl i ługowano bezw. etanolem lub acetonem.

Tabela 1



Związek nr	R ₃	R ₅	R ₆	Wyd. %	t.t. °C rekryst.	Wzór sumaryczny	Analiza	
							obliczono	otrzymano
1.	H	Cl	NO ₂	87	208–209 [12]	—	—	—
2.	H	Br	NO ₂	73	209–210 50% EtOH	C ₇ H ₅ BrN ₂ O ₄ 259,03	N 10,82 Br 30,85	10,72 30,78
3.	CH ₃	Cl	NO ₂	75	161–163 50% kw. oct.	C ₈ H ₆ ClN ₂ O ₄ 228,60	N 12,22 Cl 15,51	11,93 15,63
4.	CH ₃	Br	NO ₂	85	155–157 EtOH	C ₈ H ₅ BrN ₂ O ₄ 272,95	N 10,26 Br 29,27	10,22 29,25
5.	H	NO ₂	Cl	84	243–245 EtOH	C ₇ H ₅ ClN ₂ O ₄ 214,57	N 13,05 Cl 16,53	12,87 16,55
6.	H	Cl	NH ₂	61	217–218 70% EtOH	C ₇ H ₆ ClN ₂ O ₂ 184,58	N 15,17 Cl 19,06	14,96 19,22
7.	H	Br	NH ₂	55	206–208 25% EtOH	C ₇ H ₅ BrN ₂ O ₂ 228,96	N 12,23 Br 34,90	12,39 34,78
8.	CH ₃	Cl	NH ₂	34	228–229 EtOH	C ₈ H ₇ ClN ₂ O ₂ 198,62	N 14,10 Cl 17,86	14,12 17,67

9.	CH ₃	Br	NH ₂	217—218 30% EtOH	76	C ₈ H ₇ BrN ₂ O ₃ 242,97	N 11,52 Br 32,89	11,76 32,85
10.	H	NH ₂	Cl	223 50% EtOH	80	C ₇ H ₅ ClN ₂ O ₂ 184,58	N 15,17 Cl 19,21	14,88 19,00
11.	H	Cl	NHCONH ₂	260 (rozktł) 80% dioksan	74	C ₈ H ₆ ClN ₂ O ₃ 227,62	N 18,46 Cl 15,58	18,33 15,39
12.	H	Br	NHCONH ₂	309 (rozktł) 80% dioksan	53	C ₈ H ₆ BrN ₂ O ₃ 272,08	N 15,44 Br 29,25	15,74 29,31
13.	CH ₃	Cl	NHCONH ₂	nie topi się 80% dioksan	80	C ₉ H ₈ ClN ₂ O ₃ 241,45	N 17,39 Cl 14,68	17,46 14,63
14.	CH ₃	Br	NHCONH ₂	325 (rozktł) 80% dioksan	72	C ₉ H ₈ BrN ₂ O ₃ 286,11	N 14,68 Br 27,93	14,95 27,85
15.	H	NHCONH ₂	Cl	nie topi się 80% dioksan	50	C ₈ H ₆ ClN ₂ O ₃ 227,62	N 18,46 Cl 15,58	18,23 15,23
16.	H	H	NHCO- NHC ₆ H ₅	nie topi się 80% dioksan	73	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₃ 269,27	N 15,61	15,85
17.	H	Cl	NHCO- NHC ₆ H ₅	nie topi się 80% dioksan	55	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₂ O ₃ 303,71	N 13,83 Cl 11,67	13,80 11,76
18.	H	NHCO- NHC ₆ H ₅	Cl	346 (rozktł) 80% dioksan	60	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₂ O ₃ 303,71	N 13,83 Cl 11,67	13,67 12,22

6 - Karbamidobenzoksazolinony

0,01 mola związków 6—10 rozpuszczono w odpowiedniej ilości 10% HCl i gotowano 30 min. pod chłodnicą z 0,5 mola mocznika albo w roztworze 10% CH_3COOH zadawano w temp. pokojowej ekwimolową ilość KOCN rozpuszczonego w 10 cm^3 wody. Wytrącone po chwili produkty (związki 11—15) w przypadku zabarwienia krystalizowano z dodatkiem węgla.

Do 0,03 mola 6- NH_2 -BO [6], 5-Cl-6- NH_2 -BO (6) lub 6-Cl-5- NH_2 -BO (10) rozpuszczonego w 30 cm^3 bezw. gorącej pirydyny wkroplono ekwimolową ilość (4 cm^3) izocyjanianu fenylu i ogrzewano 2 godz. pod chłodnicą zabezpieczoną rurką osuszającą. Po ochłodzeniu dodano 50 cm^3 eteru naftowego celem całkowitego wytrącenia osadu, który odmyto gorącym EtOH (związki 16—18).

Kwasy 5- i 3-nitrosalicylohydroksamowe

Do oziębionego roztworu 15 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ w 125 cm^3 wody wkroplono zimny roztwór 20,8 g NaOH w 125 cm^3 wody, a następnie przy energicznym mieszaniu i utrzymywaniu temperatury w granicach 25—30°C dodano wolno 23,5 g 5- lub 3-nitrosalicylanu metylu [10] w 150 cm^3 dioksanu. Czerwony roztwór poreakcyjny pozostawiono w zamkniętym naczyniu na 24 godz. i zagęszczono w wyparce próżniowej do 1/2 objętości. Po zakwaszeniu stęż. HCl krystaliczny jasnożółty osad odmyto wodą, otrzymując ok. 20 g (85%) pochodnej 5- NO_2 o t.t. 221—222°C, zgodnie z [8] i nie opisanego jeszcze izomerycznego kwasu 3-nitrosalicylohydroksamowego o t.t. 152—154°C.

Dla wzoru $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_5$ (198,13) obliczono: 14,13% N

otrzymano: 13,94% N.

5- i 7-Nitrobenzoksazolinony

20 g kwasu 5- lub 3-nitrosalicylohydroksamowego z 47 ml SOCl_2 (stos. mol. 1 : 6) ogrzewano pod chłodnicą przy lekkim wrzeniu w 170 cm^3 bezw. dioksanu przez 1,5 godz. (cyklizacja w benzenie wymaga dłuższego czasu) i wypadający po oziębieniu osad krystalizowano z ok. 5% dioksanu. Uzyskano 6,35 g (32%) 5- NO_2 -BO o t.t. 232—233°C zgodnie z [6] i 14,4 g (79%) 7- NO_2 -BO o t.t. 235—237°C (wg [7] 225°C).

5- i 7-Aminobenzoksazolinony

5- lub 7-NO₂-BO redukowano bezw. SnCl₂, jak podano wyżej. Po usunięciu domieszki związków cyny, wyzwoleniu zasady z jej chlorowodoru i krystalizacji z 30% EtOH otrzymano 30% 5-NH₂-BO o t.t. 223°C i 65% 7-NH₂-BO o t.t. 188—190°C, zgodnie z produktami otrzymanymi w toku redukcji katalitycznej [6, 11].

5- i 7-Karbamidobenzoksazolinony

Chlorowodorki 5- lub 7-NH₂-BO poddano, jak w przypadku 6-izomerów, reakcji z mocznikiem albo KOCN, uzyskując ok. 70% krystalicznych połączeń. Pochodna 5-NHCONH₂ po rekrytalizacji z wody wykazuje t.t. 359°C, zgodnie z [6], a nowy związek 7-NHCONH₂-BO nie topi się do 360°C.

Dla wzoru C₈H₇N₃O₃ (193,16) obliczono: 21,76% N
otrzymano: 21,46% N.

Według testów screeningowych, przeprowadzonych na myszach w Zakładzie Farmakologii Akademii Medycznej, na uwagę zasługuje 5-Cl-6-karbamido-BO (związek 11) o wskaźniku LD₅₀=840 mg/kg, dający po dawce s.c. 1/5 LD₅₀ 100% ochronę przed drgawkami penterazolowymi klonicznymi i tonicznymi (słabą, podobnie jak 7-karbamido-BO przed drgawkami elektrycznymi). Po dawce i.p. 2-krotnie niższej (związek 11) wykazuje też 4-krotne wydłużenie snu ewipanowego i działanie hipotermiczne (obniżenie temperatury ciała po 30 min. ok. 2°C), podobnie jak pochodne fenylokarbamidowe 16, 17 o LD₅₀>2000.

PIŚMIENNICTWO

1. Cain C. K., Roszkowski A. P.: *Psychopharmacological Agents*. Vol. I, M. Gordon, Ed. Academic Press, New York 1964.
2. Lespagnol Ch., Marcincal Lefebvre A.: *Chim. Ther.* **2**, 395 (1967).
3. Sam J., Valentine J. L.: *J. Pharm. Sci.* **58**, 1043 (1969).
4. Pashov D. i in.: *Farmatsiya (Sofia)* **25**, 61 (1975); *C. A.* **84**, 69467 (1976).
5. Sam J., Plampin J. W.: *J. Pharm. Sci.* **53**, 538 (1964).
6. Clark R. L., Pessolano A. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 1062, (1958).
7. Zinner H., Herbig H., Wistup J., Wigert H.: *Chem. Ber.* **92**, 407 (1959).
8. Böshagen H.: *Chem. Ber.* **100**, 954 (1967).
9. Eckstein Z., Żukowski E.: *Przemysł Chem.* **37**, 418 (1958).
10. Meldrum A. N., Hirve N. W.: *J. Indian Chem. Sci.* **5**, 95 (1928); *Chem. Zentr.* **1928**, I, 2388.
11. Zinner H., Wigert H.: *Chem. Ber.* **93**, 1331 (1960).
12. Ransford A. J., Carpmael A.: *Brit. pat.* 240969 (1924); *Chem. Zentr.* **1926**, II, 1696.

Otrzymano 21 VIII 1979.

РЕЗЮМЕ

Получено 9 новых производных 5,-6- или 7-карбомидо-бензоксазолинона содержащих галоген (Cl, Br) в бензольном кольце. Замещенные производные в поз. 5 или 7 получено через циклизацию соответствующих салицилогидроксамовых кислот, связанную с перегруппировкой Лоссена.

В фармакологических исследованиях на крысах обнаружено слабое центральное действие этих производных. Только 5-Cl-6-карбамидо-BO ($LD_{50}=840$ мг/кг) проявлял 100% защиту от кардиазоловых клонических и тонических доз.

SUMMARY

Nine new 5-, 6- or 7-carbamidobenzoxazolinone derivatives with halogen (Cl, Br) in benzene nucleus have been synthesized. The compounds substituted in 5- or 7-position were obtained by cyclisation of the relative salicylohydroxamic acids, connected with Lossen rearrangement.

The pharmacological screening in mice gave evidence of a weak central effectiveness of the compounds. Only 5-Cl-6-carbamido-BO ($LD_{50}=840$ mg/kg) has been shown to prevent a 100 per cent clonic and tonic cardiazol-induced convulsions.