



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

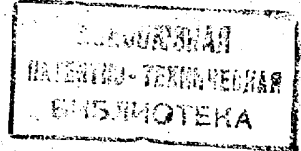
(19) SU (11) 1757464 A3

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГКНТ СССР

(51)5 C 07 D 235/26, 263/58, 277/68,  
209/32 // A 61 K 31/415

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

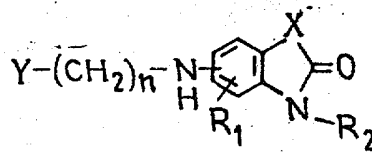
К ПАТЕНТУ



1

- (21) 4202723/04  
(22) 08.06.87  
(31) 61-133470  
(32) 09.06.86  
(33) JP  
(46) 23.08.92. Бюл. № 31  
(71) Пфайзер Корпорейшн (РА)  
(72) Иесихико Китауа, Фумитака Ито (JP),  
Родни Уильям Ставенс (AU) и Новуко Асаи (JP)  
(56) Гейлорд Н. Восстановление комплексными гидридами металлов. - Изд-во И. П. М., 1959, с. 92.  
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОКСАЗОЛОНА  
(57) Изобретение относится к гетероциклическим соединениям и, в частности к получению аминопроизводных бензоксазолон ф-лы

2

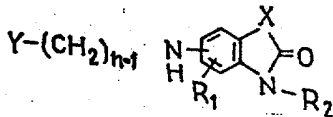


где R<sub>1</sub> - H, метоксигруппа, метил, фтор;  
R<sub>2</sub> - H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил; X - O; n = 1-7; Y - метил, стирил, фениламино, фенокси или фенил, которые являются ингибиторами как циклооксигеназы, так и липоксигеназы и могут найти применение при лечении или подавлении аллергических или воспалительных реакций у млекопитающих. Цель - разработка способа получения более активных соединений. Получение ведут восстановлением соответствующего производного бензоксазолон боргидридом натрия. 3 табл.

Изобретение относится к способу получения новых гетероциклических соединений, а именно новых производных бензоксазолон, которые являются ингибиторами как циклооксигеназы, так и липоксигеназы и могут найти применение при лечении или уменьшении аллергических или воспалительных реакций у млекопитающих, в том числе у человека.

Цель изобретения - синтез новых соединений в ряду бензоксазолонов, превосходящих по биологической активности структурный аналог, обладающий тем же видом активности.

Пример 1. 7-Хлор-6-фенилимино-2-бензоксазолон, соединение формулы



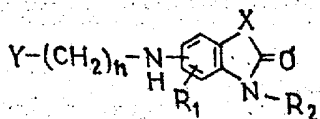
6,10 г 6-амино-7-хлор-2-бензоксазолон совместили с 4,00 мл бензальдегида и смесь выдержали при температуре 100°C в течение 1 ч, затем разбавили 60 мл этанола и сконцентрировали под пониженным давлением с получением маслоподобного остатка. Этот остаток кристаллизовали из этанола, получив указанное в заголовке соединение в виде коричневого порошка (ЯМР-спектрограмма (DMCO-d<sub>6</sub>, дельта): 7,13 (м., 2H), 7,55 (м., 3H), 7,97 (м., 2H), 8,61 (с., 1H).

Реакцией соответствующего 2-бензоксазолон с необходимыми альдегидами в соответствии с той же процедурой получены следующие соединения: 5-этил-6-(3-толил)-имино-2-бензоксазолон (ЯМР-спектрограмма (DMCO-d<sub>6</sub>, дельта): 1,12 (т., 3H, 7 Гц), 2,39 (с., 3H), 2,80 (к., 2H, 7 Гц), 6,97 (с., 1H), 7,21 (с., 1H), 7,35 (т., 1H, 7 Гц), 7,41 (т., 1H, 7 Гц).

(19) SU (11) 1757464 A3

7,73 (д., 1H, 8 Гц), 7,74 (с., 1H), 8,55 (с., 1H) и 6-(пиридин-3-ил)-имино-2-бензоксазолон (ЯМР-спектрограмма (DMSO-d<sub>6</sub>, дельта): 7,13 (д.о 1H, 8 Гц), 7,19 (д., 1H, 8 Гц), 7,41 (с., 1H), 7,55 (д.д., 1H, 5 Гц, 8 Гц), 8,30 (д., 1H, 8 Гц), 8,70 (д., 1H, 5 Гц), 8,77 (с., 1H), 9,05 (с., 1H).

Пример 2. 7-Хлор-6-бензил-амин-2-бензоксазолон, соединение формулы



770 мг соединения (II) растворили в 10 мл метанола. 100 мг боргидрида натрия добавили в раствор и перемешивали его при комнатной температуре. Затем смесь разбавили 5%-ным раствором бикарбоната натрия и продукт экстрагировали дихлорметаном. Дихлорметановый слой отделили, промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и выпарили с получением сырого продукта. В результате перекристаллизации получили очищенное соединение (I).

Температура плавления 199–201°C.

ИК-спектрограмма (вазелиновое масло): 3410, 3270, 1800, 1735 см<sup>-1</sup>.

ЯМР-спектрограмма (270 МГц): 4,38 (д., 1H, 5,83 Гц), 6,00–6,04 (н., 1H), 6,29 (д., 1H, 8,79 Гц), 6,77 (д., 1H, 8,06 Гц), 7,20–7,55 (м., 5H), 11,34 (широкий с., 1H).

Восстановление 5-этил-6-(3-толил)-имино-2-бензоксазолон и 6-(пиридин-3-ил)-имино-2-бензоксазолон в присутствии боргидрида натрия в основном в соответствии с вышеприведенной процедурой позволило получить следующие соединения: 5-этил-6-(3-толилметил)-амино-2-бензоксазолон с температурой плавления 161–163°C и 6-(пиридин-3-илметил)-амино-2-бензоксазолон с температурой плавления 184–186°C.

Соединения, приведенные в табл. 1, получены согласно способу примеров 1 и 2.

Согласно примерам 1 и 2 получены соединения, приведенные в табл. 2 и 3.

Соединения настоящего изобретения представляют собой ингибиторы как циклооксигеназного (CO), так и липоксигеназного (LO) ферментов. Именно благодаря этому механизму они обладают не только противовоспалительным, но также антиаллергическим действием. Это действие изучено в лабораторных условиях в отношении ингибирования CO- и LO-ферментов. Для сопоставления ранее известных соединений с предлагаемыми соединениями в отношении ингибирующего действия на указанные

ферменты, применяют метод испытания клеточной культуры с использованием клеток, обитающих в брюшной полости крысы (RPC). Типичные результаты, полученные с использованием различных соединений настоящего изобретения, приведены в сравнении с 5-хлор-6-бензоил-2-бензоксазолином.

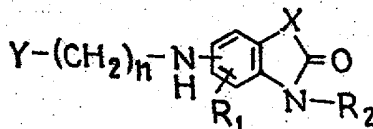
У сравнительного соединения ингибирующая концентрация IC<sub>50</sub> составляет 1,3 М против CO-фермента и величина свыше 30 М против LO-фермента. В отличие от этого предлагаемые соединения характеризуются IC<sub>50</sub> (CO) в интервале 3–30 и IC<sub>50</sub> (LO) в интервале 0,1–10 соответственно. Действие соединений в данном случае выражено как ингибирующая молярная концентрация (IC<sub>50</sub>, М), которая способна ингибировать действие каждого фермента на 50% от его действия в обычных условиях. Несмотря на то, что сравнительные соединения проявляют несколько более сильное ингибирующее CO-действие, чем соединения формулы (I), они фактически не обладают никаким LO-ингибирующим действием, поэтому можно предположить, что они могут оказаться неэффективными в отношении антиаллергических показаний. Благодаря своему ингибирующему CO-действию предлагаемые соединения способны выполнять функции противовоспалительных агентов аналогично тому, как и действие сравнительного соединения. Тем не менее вполне возможно, что они в меньшей степени вызывают побочные желудочно-кишечные действия, чем это сравнительное соединение, но не в такой же степени проявляют ингибирующее CO-действие. В общем предполагается, что они в равной мере характеризуются как противовоспалительные и антиаллергические агенты.

В отношении токсичности предлагаемые соединения можно классифицировать как соединения средней токсичности.

Величины ингибирования CO (in vitro циклооксиназы) и LO (липоксигеназы) – IC<sub>50</sub>, концентрации (μМ) для 50%-ного ингибирования приведены.

Формула изобретения

Способ получения аминопроизводных бензоксазолон общей формулы



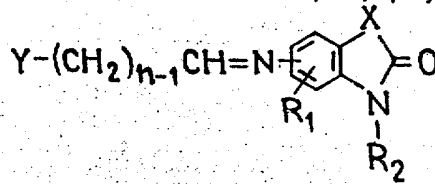
где R<sub>1</sub> – водород, метоксигруппа, метил, фтор;

R<sub>2</sub> – водород, C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-алкил;

X – кислород;

$n = 1-7$ ;  
 $Y$  - метил, стирил, фениламино, фенокси или фенил,

отличающийся тем, что соединение общей формулы

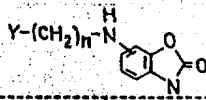


где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $Y$  и  $n$  имеют указанные значения, подвергают восстановлению боргидридом натрия.

подвергают восстановлению боргидридом

Таблица 1

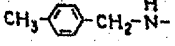
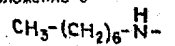
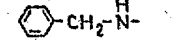
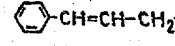
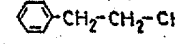
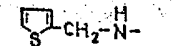
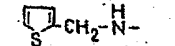
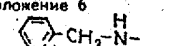
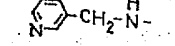
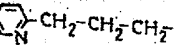
10

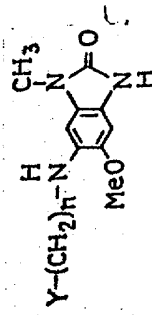


Пример	$Y-(CH_2)_n-N$	форма	Т.пл., °С	ИК, см <sup>-1</sup>	ЯМР, м.м.ч.
1	2	3	4	5	6
3		Свободная	139-141	3220, 1765, 1730	4,15 (д., 2H, J = 4H, Гц), 5,60-5,90 (м., 1H), 6,38-6,50 (м., 3H), 6,78-7,03 (м., 1H), 7,30 (с., 8H), 12,19 (с., 1H)
4		Свободная	77-79	3420, 3150, 1750, 1620, 1610	1,25 (шпр., 1H), 1,60-2,20 (м., 2H), 2,75 (м., 2H, Гц, J = 7 Гц), 3,10 (т., 2H, J = 7 Гц), 6,10-6,45 (м., 2H), 6,90 (д., 1H, J = 9 Гц), 7,25 (с., 5H), 8,50-10,50 (м., 1H)
5		НС1	248-249	3250, 2700, 1770, 1745	1,85-2,00 (м., 2H), 2,61 (м., 2H, J = 7,3 Гц), 3,19-3,25 (м., 2H), 3,72 (с., 3H), 6,85 (д., 2H, J = 8,8 Гц), 7,11 (д., 2H, J = 8,8 Гц), 7,18 (д., 1H, J = 8,1 Гц), 7,29 (д., 1H, J = 8,1 Гц), 7,47 (с., 1H), 11,93 (с., 1H)
6		Свободная	113-114	3300, 1750, 1630	1,20-2,00 (м., 6H), 2,40-2,80 (м., 2H), 2,85-3,30 (м., 2H), 3,40-3,90 (м., 1H), 6,10-6,50 (м., 2H), 6,95 (д., 1H, J = 7 Гц), 7,20 (с., 5H), 9,00-9,90 (м., 1H)
7		Свободная	115-116	3420, 3200, 1570, 1635	1,00-2,10 (м., 6H), 2,30-3,90 (м., 5H), 6,20-7,70 (м., 8H), 8,50-9,60 (м., 1H)
8		НС1	153-155	3230, 3210, 2650, 2600, 2520, 2430, 2370, 1780, 1740, 1630	1,10-2,10 (м., 6H), 2,40-2,80 (м., 2H), 3,00-3,48 (м., 2H), 7,00-7,60 (м., 8H), 11,70-12,00
9		Свободная	102-103	Нужль 3100, 2950, 2850, 1750	При 270 МГц 1,36-1,37 (м., 6H), 1,57-1,65 (м., 4H), 2,60 (м., 3H), 3,06 (м., 3H), 3,56 (шпр., с., 1H), 6,37 (д., 1H, J = 8,8, 2,2 Гц), 6,50 (д., 1H, J = 2,2 Гц), 6,83 (д., 1H, J = 8,8 Гц), 7,14-7,30 (м., 5H), 8,21 (шпр.с., 1H)
10		Свободная	168-170	3350, 1830, 1760, 1720	4,26 (д., 2H, J = 6 Гц), 5,99-6,18 (м., 1H), 6,34-6,86 (м., 3H), 7,32 (с., 5H), 10,80-11,0 (м., 1H)
11		Свободная	185-186	3150, 1823, 1770 (КВТ)	4,42 (с., 2H), 7,05 (с., 1H), 7,17-7,69 (м., 7H), 8,08 (с., 1H), 11,58 (с., 1H)
12		Свободная	141-142	3450, 3200, 1760, 1740, 1620	4,25 (д., 2H, J = 6 Гц), 5,70-6,10 (д., 1H), 6,10-6,40 (м., 3H), 6,85 (д., 1H, J = 9 Гц), 7,30 (с., 5H), 10,80-11,20 (м., 1H)
13		Свободная	164-165,5	3300, 1720, 1690	3,76-3,94 (т., 2H), 5,68-5,88 (м., 2H), 6,35-6,89 (м., 4H), 7,33 (с., 5H), 11,00 (с., 1H)
14		НС1	166-168	3220, 1862, 1765, 1730	4,05 (д., 2H, J = 6 Гц), 6,20-6,47 (м., 2H), 6,64 (с., 1H), 6,90-7,52 (с., 8H), 8,00 (с., 1H), 11,67 (с., 1H)
15		Свободная	201-203	3400, 3180, 3100, 1770, 1710, 1640, 1620	3,83 (с., 3H), 4,33 (д., 2H, J = 6 Гц), 5,90-6,90 (м., 4H), 7,45 (д., 2H, J = 8 Гц), 7,90 (д., 2H, J = 8 Гц)

BU

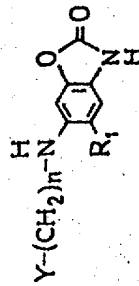
Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6
16		Свободная	151 разл.	3410, 1740, 1640 (Нуйоль)	При 270 МГц, 2,35 (с., 3H), 4,0 (с., 1H), 4,26 (д., 2H, J = 5,1 Гц), 6,42 (ад., 1H, J = 8,8, 2,2 Гц), 6,54 (д., 1H, J = 2,2 Гц), 6,84 (д., 1H, J = 8,8 Гц), 7,14-7,30 (м., 4H)
17	положение 6 	Свободная	101-103	3420, 3200, 1760, 1640, 1620 (Нуйоль)	0,65-2,00 (м., 3H), 2,80-3,30 (м., 2H), 3,40-3,80 (м., 1H), 6,20-6,65 (м., 2H), 6,85 (д., 1H, J = 8 Гц), 8,50-9,20 (м., 1H)
18	положение 6 	Свободная	193,5-196	3200, 1760, 1650 (КВХ)	3,42 (шир.с., 1H), 4,42 (д., 2H, J = 7 Гц), 6,25-6,38 (м., 2H), 6,7-7,0 (м., 1H), 7,34 (с., 5H), 11,38 (шир.с., 1H)
19	положение 7 	Свободная	173,5-175	3320, 1750, 1640	4,0 (м., 2H), 5,92 (м., 1H), 6,25-6,60 (м., 4H), 6,86 (д., 1H, J = 8 Гц), 7,34 (с., 5H), 11,25 (шир.с., 1H)
20	положение 7 	НС1	181-183	3450, 1800, 1770	1,94 (м., 2H), 2,72 (т., 2H, J = 7 Гц), 3,22 (т., 2H, J = 7 Гц), 5,18 (шир.с., 2H), 6,4-6,6 (м., 2H), 6,92 (д., 1H, J = 9 Гц), 7,25 (с., 5H), 11,45 (шир.с., 1H)
21		Свободная	166-168	3380, 1835, 1750, 1716	4,42 (д., 2H, J = 6 Гц), 5,90-6,10 (т., 1H), 6,34-7,00 (м., 5H), 7,29 (ад., 1H), 10,93 (шир.с., 1H)
22	положение 6 	Свободная	142-144	3350, 3000, 1750, 1710	При 270 МГц СДС1, 4,40 (с., 1H), 4,30 (с., 2H), 6,25 (с., 1H), 6,32 (с., 1H), 6,47 (д., 1H, J = 8 Гц), 6,61 (с., 1H), 6,88 (д., 1H, J = 8,1 Гц), 7,37 (с., 1H), 9,18 (с., 1H)
23	положение 6 	Свободная	164-167	Нуйоль 3400, 1780, 1710, 1640	При 270 МГц СДС1, 4,43 (д., 2H, J = 5 Гц), 4,85 (с., 1H), 6,52 (ад., 1H, J = 8,1, 2,2 Гц), 6,59 (д., 1H, J = 2,2 Гц), 6,84 (д., 1H, J = 8,1 Гц), 7,19-7,34 (м., 2H), 7,65-7,70 (м., 1H), 8,59 (д., 1H, J = 4,4 Гц)
24		2НС1	205 разл.	Нуйоль 1760, 1630	При 270 МГц 4,51 (с., 2H), 6,54 (д., 1H, J = 8,8 Гц), 6,74 (с., 1H), 6,84 (д., 1H, J = 8,1 Гц), 7,98-8,03 (м., 1H), 8,40 (д., 1H, J = 6,6 Гц), 8,80 (д., 1H, J = 5,1 Гц), 8,88 (с., 1H), 11,30 (с., 1H)
25	положение 6 	Свободная	170 (дес.)	Нуйоль 3370, 2650, 1760, 1630	При 270 МГц 1,87-1,98 (м., 2H), 2,75-2,85 (м., 2H), 2,96-3,44 (м., 2H), 5,56 (д., 1H, J = 5,9 Гц), 6,35 (ад., 1H, J = 8,1, 2,2 Гц), 6,51 (д., 1H, J = 2,2 Гц), 6,79 (д., 1H, J = 8,1 Гц), 7,77-7,28 (м., 2H), 7,66-7,72 (м., 1H), 8,48 (д., 1H, J = 5 Гц), 11,02 (шир.с., 1H)
	положение 6				



Пример	$Y-(CH_2)_n-NH-$	Т. пл., °С	ИК (KBr), см <sup>-1</sup>	ЯМР, млн.ч.
26		219-222	3190, 1685	3,13 (с., 3H), 3,77 (с., 3H), 4,32 (д., 2H, J = 6 Гц), 5,01 (т., 1H, J = 6 Гц), 6,32 (с., 1H), 6,57 (с., 1H), 7,2-7,5 (м., 5H), 10,29 (с., 1H)
27		213,5-215	3000, 1680	3,2 (с., 3H), 3,78 (с., 3H), 3,92 (м., 2H), 4,27 (т., 1H, J = 3 Гц), 6,39 (д., 1H, J = 16 Гц), 6,52 (с., 1H), 6,58 (с., 1H), 6,61 (д., 1H, J = 16 Гц), 7,20-7,4 (м., 5H), 10,30 (шпр.с., 1H)
28		182,5-184	3150, 1710	1,90 (м., 2H), 2,69 (т., 2H, J = 6 Гц), 3,09 (к., 2H, J = 6 Гц), 3,18 (с., 3H), 3,73 (с., 3H), 4,41 (т., 1H, J = 3 Гц), 6,26 (с., 1H), 6,55 (с., 1H), 7,14-7,30 (м., 5H), 10,26 (с., 1H)

Таблица 3



Пример	Y-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -N <sup>H</sup>	R <sub>1</sub>	Т.пл., °С	ИК Ньюволь, см <sup>-1</sup>	ЯМР, млн.ч.
1	2	3	4	5	6
29		CH <sub>3</sub> O-	132-133	3480, 3200, 1790, 1730, 1635, 1600	1,70 (м., 2H), 2,55-3,35 (м., 4H), 3,83' (с., 3H), 4,00-4,35 (м., 1H), 6,50 (с., 1H), 6,60 (с., 1H), 7,24 (с., 5H), 9,30-9,70 (м., 1H)
30		CH <sub>3</sub> -O	177-179	3450, 3150, 3100, 1760, 1640	При 270 МГц 3,80 (с., 3H), 4,30 (д., 2H, J = 5,9 Гц), 5,44 (т., 1H, J = 5,9 Гц), 6,43 (с., 1H), 6,63 (с., 1H), 7,18-7,37 (м., 5H), 11,05 (шпр.с., 1H)
31		F	150-152	3400, 3200, 1760, 1730, 1645, 1620	1,70-2,25 (м., 2H), 2,50-3,35 (м., 4H), 3,85-4,40 (м., 1H), 6,50 (д., 1H, J = 7 Гц), 6,72 (д., 1H, J = 19 Гц), 7,20 (с., 5H), 10,50-11,10 (м., 1H)
32		CH <sub>3</sub> -	135-137	3400, 1750, 1640, 1640	1,70-2,45 (м., 2H), 2,10 (с., 3H), 2,60-3,55 (м., 4H), 6,50 (с., 1H), 6,75 (с., 1H), 7,25 (с., 5H)
33		Cl	133-135	3450, 3150, 1760, 1640, 1610	1,50-4,70 (м., 7H), 6,50 (с., 1H), 7,30 (с., 5H), 10,70-11,30 (м., 1H)
34		CH <sub>3</sub> -	190-193	3450, 1750, 1645, 1590, 1580	При 270 МГц 2,16 (с., 3H), 4,37 (д., 2H, J = 5,9 Гц), 5,53-5,58 (м., 1H), 6,42 (с., 1H), 6,76 (с., 1H), 7,30-7,74 (м., 1H), 7,75 (д., 1H, J = 8,1 Гц), 8,43 (д., 1H, J = 2,7 Гц), 8,59 (с., 1H), 10,95 (шпр.с., 1H)