

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 103683

Patent dodatkowy
do patentu _____

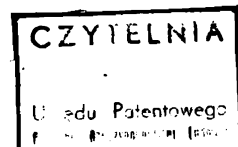
Zgłoszono: 21.05.69 (P. 166681)

Pierwszeństwo: 21.04.69 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 02.11.74

Opis patentowy opublikowano: 30.08.1979

Int. Cl². C07D 263/04
//A61K 31/42



Twórca wynalazku: —

Uprawniony z patentu: Charles E. Frosst & Co., Kirkland (Kanada)

Sposób wytwarzania S-oksazolidyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowej S-oksazolidyny.

Związek otrzymywany sposobem według wynalazku przedstawia wzór 2, w którym A oznacza atom wodoru, podstawioną rodnikiem fenylowym grupę sulfonylową lub grupę 3-morfolino-1,2,5-tiadiazoli-4-ową, Z oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub fenyłowy, a Y oznacza niższy rodnik alkilowy.

Nowe związki znajdują zastosowanie jako pół produkty do wytwarzania biologicznie aktywnych S-enancjomerów pochodnych 1,2,5-tiadiazolu.

Sposób według wynalazku polega na tym, że S-propanoloaminę o wzorze 1 poddaje się reakcji z aldehydem o wzorze ZCHO, przy czym w powyższych wzorach wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie.

Korzystnie jako reagenty stosuje się S-1,2-dwuhydroksy-3-t-butyloaminopropan i benzaldehyd przy czym otrzymuje się S-2-fenilo-3-t-butylo-5-hydroksymetylooksazolidynę.

Gdy jako S-propanoloaminę stosuje się S-1-sulfonyloksy-2-hydroksy-3-t-butyloaminopropan otrzymuje się S-2-Z-3-t-butylo-5-sulfonyloksymetylooksazolidynę, w którym Z ma wyżej podane znaczenie.

Jeżeli jako S-propanoloaminę stosuje się S-3-morfolino-4-(3-t-butyloamino-2-hydroksypropoksy)-1,2,5-tiadiazol, otrzymuje się S-2-Z-3-t-butylo-5-(3-morfolino-1,2,5-tiadiazolo-4-oksymetylo)-oksazolidynę, w którym Z ma wyżej podane znaczenie.

Jak wspomniano wyżej S-oksazolidyny otrzymuje się przez reakcję S-1,2-dwuhydroksy-3-amino/lub podstawionego amino/-propanu lub S-1-sulfonyloksy/-2-hydroksy-3-amino/lub podstawionego amino/-propanu z dowolnym aldehydem, ZCHO, co prowadzi do otrzymania S-oksazolidyny o wzorze 2, w którym A, Z i Y mają wyżej podane znaczenie. Rodzaj aldehydu stosowanego do otrzymywania oksazolidyny nie jest decydujący, ponieważ dowolny aldehyd można stosować do utworzenia struktury cyklicznej, którą następnie rozszczepia się przez hydrolizę w celu usunięcia ugrupowania powstałego przez działanie tego aldehydu. Praktycznie można stosować dowolny, dostępny aldehyd, np: aldehydy alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne takie jak: niższe aldehydy alkilowe, benzaldehyd, niższe aldehydy fenylo-alkilowe i temu podobne, przy czym część fenyłowa tych ostatnich aldehydów zawiera jeden lub więcej takich samych lub różnych podstawników, takich jak halogenek niższego alkilu, halogeno-alkilu, grupa aminowa, acyloaminowa, mono- lub dwualkiloamino-

wa, nitrowa, alkoksylowa, fenyloalkoksylowa, halogenoalkoksylowa i hydroksylowa, aldehyd heterocykliczny zawierający dowolny podstawnik jak: atom chlorowca, niższy rodnik alkilowy, fenyloalkilowy itp. Spośród licznych aldehydów, które można stosować można wymienić acetaldehyd, aldehyd propionowy, aldehyd masłowy, aldehyd fenylooctowy, aldehyd anyżowy, benzaldehyd, aldehyd mezytylenowy, aldehyd toluilowy, furfural itp.

Przykład I. Otrzymywanie S-3-tert-butylo-5-hydroksymetylo-oksazolidyny.

Mieszaninę zawierającą S(-)-glikoloaminę (29,4 g; 0,2 mola), wodny roztwór formaldehydu (20 ml 37% roztworu) i benzen (80 ml) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez dwie godziny usuwając w sposób ciągły wodę. Następnie odparowano rozpuszczalnik pod próżnią – (ciśnienie 15 mm) i oleistą pozostałość destylowano, temperatura wrzenia 80–82°C (ciśnienie 0,5 mm) otrzymując 25,9 g (94%) S-3-tert-butylo-5-hydroksymetylo-oksazolidyny.

Przykład II. Otrzymywanie S-2-izopropilo-3-tert-butylo-5-hydroksymetylo-oksazolidyny.

Mieszaninę zawierającą S(-)-glikoloaminę (10 g; 68 mola) w świeżo destylowanym aldehydzie izomasłowym (50 ml) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny odprowadzając w sposób ciągły wodę. Następnie oddzielono rozpuszczalnik w próżni, a oleistą pozostałość destylowano. Otrzymano 0,85 g substancji stanowiącej przedgon o temperaturze wrzenia 70–75°C (ciśnienie 0,1 mm), stanowiący 98% S-2-izopropilo-3-tert-butylo-5-hydroksymetylo-oksazolidynę, co stwierdzono na drodze chromatografii gazowej.

Przykład III. Otrzymywanie S-2-fenilo-3-tert-butylo-5-hydroksymetylo-oksazolidyny.

Mieszaninę zawierającą S(-)-glikoloaminę (20 g; 0,136 mola), benzaldehyd (50 ml, 288 moli) i benzen (30 ml) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 8 godzin usuwając powstałą wodę do urządzenia kondensującego, typu Dean Starka, wypełnionego benzenem przez cały czas utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej na poziomie 110–113°C. Benzen usunięto w próżni (ciśnienie 15 mm), a nadmiar benzaldehydu usunięto przez destylację przy ciśnieniu 0,1 mm. Pozostały olej (31,9% wydajność 99%) stanowił 90% S-2-fenilo-3-tert-butylo-5-hydroksymetylo-oksazolidynę, co stwierdzono na drodze chromatografii gazowej. Produkt ten można bezpośrednio wykorzystać w następnym stadium procesu. Jeśli jest to konieczne, oksazolidynę można przedestylować (105–108°C; ciśnienie 0,002 mm), co prowadzi do otrzymania produktu 96%.

Przykład IV. Otrzymywanie S-3-tert-butylo-5-(benzenosulfonyloksymetylo)oksazolidyny

Do roztworu zawierającego S-3-tert-butylo-5-hydroksymetylo-oksazolidynę (1,59 g; 10 moli), otrzymaną w sposób opisany w przykładzie I, w pirydynie (3 ml) dodano chlorek benzenosulfonowy (10 moli) i mieszaninę mieszało przez około 1 godzinę w temperaturze 25°C. Następnie dodano eteru (20 ml) przez co wytrącono chlorowodurek S-3-tert-butylo-5-(benzenosulfonyloksymetylo)-oksazolidyny, który oddzielono przez filtrowanie, dobrze przemyto eterem i suszono w temperaturze 40°C w próżni.

Ten sam produkt oksazolidynowy otrzymano przez zastąpienie S(-)-glikoloaminy w przykładzie I, przez równoważną ilość S-1-benzenosulfonyloksy-2-hydroksy-3-tert-butyloaminopropanu, a następnie stosując w zasadzie sposób postępowania opisany w przykładzie I.

Przez zastąpienie chlorku benzenosulfonowego, użytego w przykładzie I, przez 10 mmoli chlorku p-tolilo-sulfonowego, chlorku p-nitrobenzenosulfonowego i chlorku p-bromobenzenosulfonowego otrzymano odpowiednio:

S-3-tert-butylo-5-(p-toluenosulfonyloksymetylo)-oksazolidynę, temperatura topnienia 143,5–145°C, wydajność 83,5% S-3-tert-butylo-5-(p-nitrobenzenosulfonyloksymetylo)-oksazolidynę, wydajność 98%

S-3-tert-butylo-5-(p-bromobenzenosulfonyloksymetylo)-oksazolidynę, wydajność 95% temperatura topnienia 118–120°C.

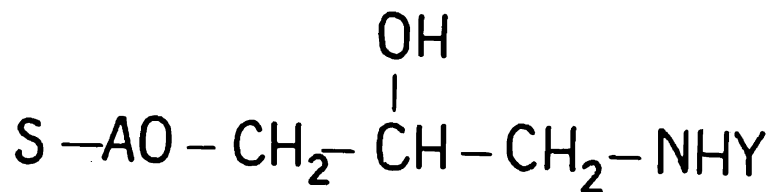
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania S-oksazolidyny o wzorze 2, w którym A oznacza atom wodoru, podstawioną rodnikiem fenyłowym grupę sulfonylową lub grupę 3-morfolino-1,2,5-tiadiazoli-4-łową, Z oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub fenyłowy, A Y oznacza niższy rodnik alkilowy, z n a m i e n n y t y m, że S-propanoloaminę o wzorze 1 poddaje się reakcji z aldehydem o wzorze ZCHO, przy czym w powyższych wzorach wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie.

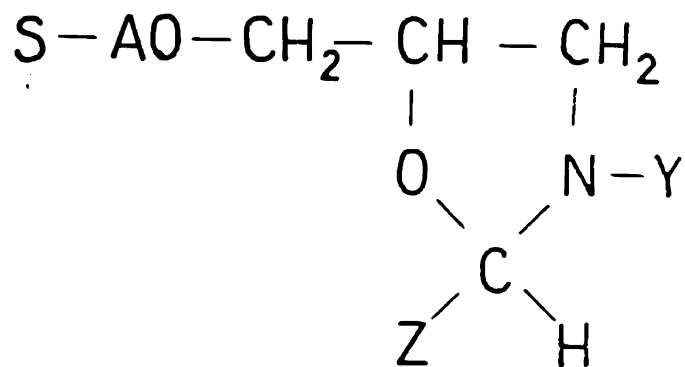
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że S-1,2-dwuhydroksy-3-t-butyloaminopropan poddaje się reakcji z benzaldehydem, przy czym otrzymuje się S-2-fenilo-3-t-butylo-5-hydroksymetylo-oksazolidynę.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako S-propanoloaminę stosuje się S-1-sulfonyloksy-2-hydroksy-3-t-butyloaminopropan, przy czym otrzymuje się S-2-Z-3-t-butylo-5-sulfonyloksymetylo-oksazolidynę, w której Z ma znaczenie jak w zastrz. 1.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako S-propanoloaminę stosuje się S-3-morfolino-4-(3-t-butyloamino-2-hydroksypropyloksy) -1,2,5-tiadiazol, przy czym otrzymuje się S-2-Z-3-t-butylo-5-(3-morfolino-1,2,5-tiadiazolo-4-oksymetylo)-oksazolidynę, w której Z ma znaczenie jak w zastrz. 1.



Wzór 1



Wzór 2