

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94269

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 17.12.73 (P. 132407)

Pierwszeństwo: 18.12.72 dla zastrz. 1–4
12.10.73 dla zastrz. 5–8
Republika Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.75

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

MKP

C07d 85/26

Int. Cl.³.

C07D 263/04

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr Karl Thomae GmbH,
Biberach n/Riss (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych oksazolidyn

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych oksazolidyn o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, jodu lub grupę cyjanową, R_2 oznacza atom fluoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–5 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową, aminoalkilową, dwualkiloaminoalkilową, trójfluorometylową, alkoksylową, nitrową, cyjanową, karboksylową lub karbamylową, R_3 oznacza atom wodoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową, cykloalkilową, cykloalkiloalkilową, alkenylową, alkinyłową lub ewentualnie podstawioną grupę aralkilową i R_5 oznacza atom wodoru lub prostą albo rozgałęzioną grupę alkilową.

Związki o wzorze ogólnym 1 posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, oprócz działania znieczulającego, zwalniającego skurcz macicy i przeciwskurczowego działania na poprzecznie prążkowane umięśnienie, wykazują one zwłaszcza działanie β_2 -mimetyczne i/lub β_1 -blokujące, przy czym w zależności od podstawienia na pierwszy plan wysuwa się jedno lub drugie działanie, d(+) związki wykazują w szczególności działanie na β_1 receptory, a l(–) związki wykazują wybitne działanie na β_2 -receptory.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 – R_3 mają wyżej podane znaczenie, z aldehydem o wzorze ogólnym 3, w którym R_5 ma wyżej podane znaczenie.

Reakcję z aldehydem o wzorze ogólnym 3 prowadzi się skutecznie w rozpuszczalniku takim jak etanol, benzen, toluen lub dioksan, w warunkach powodujących odszczepienie wody, na przykład w obecności bezwodnego siarczanu miedziowego, w temperaturze 20–100°C. Reakcję można jednak prowadzić również bez rozpuszczalnika. Szczególnie korzystne jest prowadzenie reakcji za pomocą oddzielacza wody, w obecności rozpuszczalnika takiego jak benzen lub toluen.

Otrzymane związki o wzorze ogólnym 1, można ewentualnie przeprowadzić z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami w ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z 1,2 lub 3 równoważnikami odpowiedniego kwasu. Odpowiednimi kwasami są: kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, mlekowy, cytrynowy, winowy, maleinowy lub fumarowy.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się metodami znanymi z literatury, na przykład sposobem z belgijskiego opisu patentowego nr 808743.

Jak już wyżej wspomniano nowe związki o wzorze ogólnym 1 wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne, w szczególności działanie β_2 -mimetyczne i/lub β_1 -blokujące, przy czym w zależności od ich podstawników występuje przede wszystkim jedno lub drugie działanie. Związki d(+) wykazują w szczególności selektywne działanie na β_1 -receptory, a l(-)-związki wykazują szczególne działanie na β_2 -receptory.

Tytułem przykładu poddano badaniom na działanie na β -receptory substancję: A = dwuchlorowodorek 5-/4'-amino-3'-bromo-5'-fluoro-fenilo/-3-III-rzęd. -butylo-oksazolidyny.

Działanie β_2 -mimetyczne badano jako antagonistyczne działanie wobec wywołanego wprowadzoną dożylnie dawką 20 γ /kg acetylocholino skurczu oskrzeli u świnek morskich, poddawanych testowi Konzett-Rössler'a. Z osiąganego za pomocą różnych dawek procentowego osłabienia skurczu oskrzeli oznaczono przez graficzną ekstrapolację ED_{50} (tablica I).

Ostrą toksyczność substancji oznaczono na grupach myszy, składających się z 10 sztuk każda. LD_{50} obliczano na podstawie dawek podawanych dożylnie, przy których padało 50% zwierząt w ciągu 14 dni. Doświadczenie prowadzono metodą Lichtfield'a i Wilcoxon'a (tablica II).

Tablica I

Substancja	Działanie β_2 -mimetyczne/kg dożylnie			Czas działania w minutach
	n_1	n_2	ED_{50}	
A	5	4	6,7	110

n_1 = liczba zwierząt/dawka

n_2 = liczba branych pod uwagę dawek przy oznaczaniu ED_{50}

Tablica II

Substancja	LD_{50} mg/kg dożylnie
A	27,2

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie przeprowadzić w połączeniu z innymi substancjami czynnymi w zwykle stosowane formy farmaceutyczne. Dawka jednostkowa wynosi 1–100 γ , zwłaszcza jednak 5–50 γ .

Przykład I. 5-/4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylo-fenilo/-3-III-rzęd. butylo-1,3-oksazolidyna

1,35 g 1-/4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylo-fenilo/-2-III-rzęd. butyloamino-etanolu rozpuszcza się w 30 ml benzenu i zadaje 1,2 ml 40% roztworu wodnego formaldehydu. Zateża się pod normalnym ciśnieniem do połowy objętości, zadaje około 35 ml benzenu, ogrzewa do wrzenia przez 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie douaje się dalej 1,5 ml roztworu formaldehydu i powtarza opisane postępowanie jeszcze 3 razy. Zateża się w próżni do sucha, rozpuszcza w eterze i odsacza od niewielkiej ilości nierozpuszczalnych kłaczek. Przesącz zakwasza się słabo eterowym roztworem kwasu solnego i wytrącony produkt krystalizuje przy rozcieraniu. Odciąga się utworzone kryształy i przekrystalizowuje z układu aceton/eter. Otrzymany chlorowodorek tytułowego związku topnieje w temperaturze 163–165°C (rozkład).

Przykład II. 5-/4'-amino-3'-bromo-5'-fluoro-fenilo/-2-III-rzęd. butylooksazolidyna.

Temperatura topnienia dwuchlorowodoru: 164–178°C (rozkład). Wytwarza się z 1-/4'-amino-3'-bromo-5'-fluoro-fenilo/-2-III-rzęd. butyloamino-etanolu i 40% roztworu formaldehydu analogicznie jak w przykładzie I.

Przykład III. 2-etylo-5-/4'-amino-3'-bromo-5'-fluoro-fenilo/-3-III-rzęd. butylo-oksazolidyna

5 g 1-/4'-amino-3'-bromo-5'-fluoro-fenilo/-2-III-rzęd. butyloamino-etanolu rozpuszcza się w 100 ml benzenu i dodaje 5 g aldehydu propionowego i ogrzewa do wrzenia przez 6 godzin do temperatury orosienia, stosując oddzielacz wody. Następnie dodaje się znowu 5 g aldehydu propionowego i ogrzewa dalej przez 3 godziny. Po oziębieniu zateża się w próżni do sucha i pozostałość chromatografuje się na kolumnie, napełnionej 50 g żelu krzemionkowego, przy czym jako eluent stosuje się benzen. Eluaty zawierające substancję łączy się i odparowuje

w próżni do sucha, przy czym produkt końcowy występuje w postaci piany. Potwierdzenie budowy otrzymanego związku osiąga się za pomocą widma magnetycznego rezonansu jądrowego (CDCl_3): 0,7–1,8 ppm multiplet (14 protonów, $-\text{C}/\text{CH}_3/3$ i $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2,5–2,95 i 3,1–3–3,7 ppm 2 multiplety (2 protony $\text{Ar}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}=\text{}$), 4,0–4,3 ppm singlet (2 protony, NH_2), 4,4–5,2 ppm multiplet (2 protony, Ar , $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}=\text{}$ i wzór 4), 6,8–7,35 ppm multiplet (2 aromatyczne protony).

Przykład IV. 5-/4'-amino-3'-bromo-5'-fluoro-fenilo/-3-III-rzęd. butylo-2-izopropilo-oksazolidyna

Wytwarza się z 1-/4'-amino-3'-bromo-5'-fluoro-fenilo/-2-III-rzęd. butyloamino-etanolu i aldehydu izomazowego analogicznie jak w przykładzie III. Substancja amorficzna, potwierdzenie budowy za pomocą widma magnetycznego rezonansu jądrowego (CDCl_3) 0,85–1,2 ppm multiplet (15 protonów, $-\text{C}/\text{CH}_3/3$ i $\text{CH}-\text{CH}/\text{CH}_3/2$), 1,5–1,85 ppm multiplet (1 proton $\text{CH}-\text{CH}/\text{CH}_3/2$), 2,5–2,9 i 3,2–3,7 ppm 2 multiplety (2 protony, $\text{Ar}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}=\text{}$), 3,9–4,2 ppm singlet (2 protony, NH_2), 4,4–4,9 ppm multiplet (2 protony, $\text{Ar}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}=\text{}$ i wzór 5 i 4), 6,8–7,3 ppm multiplet (2 protony aromatyczne).

Przykład V. 5-/4'-amino-3'-bromo-5'-fluoro-fenilo/-3-III-rzęd. butylooksazolidyna

Temperatura topnienia dwuchlorowodoru: 164–178°C (rozkład). Wytwarza się z 1-/4'-amino-3'-bromo-5'-fluoro-fenilo/-2-III-rzęd. butyloamino-etanolu i formaldehydu analogicznie jak w przykładzie III.

Przykład VI. 5-/4'-amino-3'-chlpro-5'-trójfluorometylo-fenilo/-3-III-rzęd. butylo-2-metylo-oksazolidyna

Temperatura topnienia chlorowodoru: 199–202°C (rozkład). Wytwarza się z 1-/4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylo-fenilo/-2-III-rzęd. butyloamino-etanolu i acetaldehydu analogicznie jak w przykładzie III.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych oksazolidyn o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, R_2 oznacza atom fluoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–5 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową, aminoalkilową, dwualkiloaminoalkilową, trójfluorometylową, alkoksylową, cyjanową, karboksylową, karbalkoksylową lub karbamylową, R_3 oznacza atom wodoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, grupę cykloalkilową, alkenylową, alkinyłową lub ewentualnie podstawioną grupę aralkilową i R_5 oznacza atom wodoru oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aldehydem i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w warunkach odszczepienia wody, w temperaturze do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika, zwłaszcza w temperaturze 20–100°C.

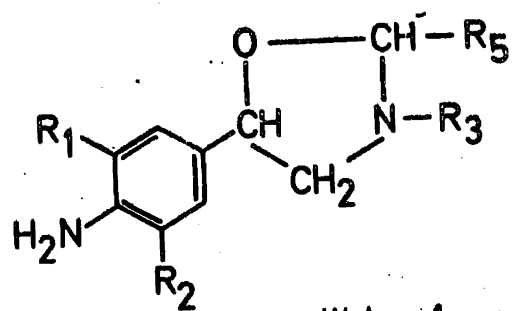
4. Sposób według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w obecności bezwodnego siarczanu miedziowego lub za pomocą oddzielacza wody.

5. Sposób wytwarzania nowych oksazolidyn o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom fluoru lub jodu lub grupę cyjanową, R_2 oznacza grupę nitrową, R_3 oznacza ewentualnie podstawioną grupę hydroksylową prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, grupę cykloalkiloalkilową lub metylenodwuoksyfenyloalkilową i R_5 oznacza prostą albo rozgałęzioną grupę alkilową o 1–5 atomach węgla oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aldehydem o wzorze ogólnym 3, w którym R_5 ma wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

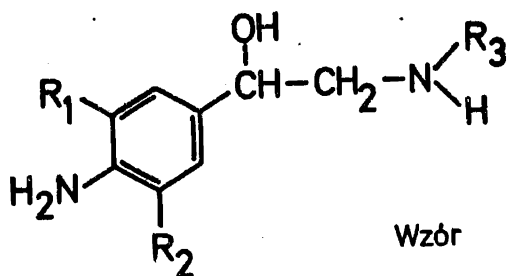
6. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

7. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w warunkach odszczepiania wody, w temperaturze do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika, zwłaszcza w temperaturze 20–100°C.

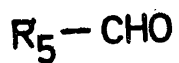
8. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w obecności bezwodnego siarczanu miedziowego lub za pomocą oddzielacza wody.



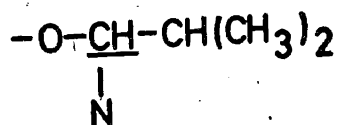
Wzór 1



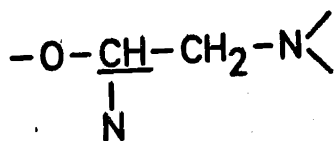
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5