



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 269 853 A1

4(51) C 07 H 17/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 H / 311 902 3

(22) 31.12.87

(44) 12.07.89

(71) Wilhelm-Pieck-Universität Rostock, Universitätsplatz 1, Rostock, 2500, DD

(72) Peseke, Klaus, Doz. Dr. sc.; Bohn, Inge, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von substituierten Polyhydroxyalkylheterocyclen

(55) Polyhydroxyalkylheterocyclen, C-Nucleosidanaloga, Thiazolopyrimidine, Thiazolobenzimidazole, Desoxyheptulosen, Bromketozyucker

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Polyhydroxyalkylheterocyclen. Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren für die Herstellung von acetylierten 1-Thiazolyl-pentitolen, die am Thiazolring in 2,3-Stellung mit einem Heterocyclen kondensiert sind, zu entwickeln. Diese substituierten

Polyhydroxyalkylheterocyclen können als organische Zwischenprodukte für weitere Synthesen verwendet werden.

Sie sind insbesondere zur Herstellung potentiell biologisch aktiver Verbindungen geeignet. Erfindungsgemäß können die substituierten Polyhydroxyalkylheterocyclen der allgemeinen Formel III, in der A für einen gegebenenfalls substituierten Ethenylen-, Buta-1,3-dienylen- oder Phenylanrest steht und die Pentakis(acetoxy)pentyl-Seitenkette die D-gluco- bzw. D-galacto-Konfiguration besitzt, durch Umsetzung der Heterocyclen der allgemeinen Formel I, in der A wie oben definiert ist, mit substituierten Bromdesoxyheptulosen der allgemeinen Formel II mit der D-gluco- bzw. D-galacto-Konfiguration hergestellt werden.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten Polyhydroxyalkylheterocyclen der allgemeinen Formel III, in der A für einen gegebenenfalls substituierten Ethenylen-, Buta-1,3-dienylen- oder Phenylrest steht und die Pentakis(acetoxy)-pentyl-Seitenkette die D-gluco- bzw. D-galacto-Konfiguration besitzt, **gekennzeichnet dadurch**, daß Heterocyclen der allgemeinen Formel I, in der A wie oben definiert ist, mit substituierten Bromdesoxyheptulosen der allgemeinen Formel II mit der D-gluco- bzw. D-galacto-Konfiguration umgesetzt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung in Gegenwart äquimolarer Mengen Base vorgenommen werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von acetylierten 1-Thiazolyl-pentitolen, die am Thiazolring in 2,3-Stellung mit einem Heterocyclen kondensiert sind.

Diese substituierten Polyhydroxyalkylheterocyclen können als organische Zwischenprodukte für weitere Synthesen verwendet werden. Sie sind insbesondere zur Herstellung potentiell biologisch aktiver Verbindungen geeignet.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Acetylierte 1-Thiazolyl-pentitole, die am Thiazolring in 2,3-Stellung mit einem Heterocyclen kondensiert sind, sind bisher noch nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Entwicklung eines Verfahrens für die Herstellung neuer pharmazeutischer Wirkstoffe.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren für die Herstellung von acetylierten 1-Thiazolyl-pentitolen, die am Thiazolring in 2,3-Stellung mit einem Heterocyclen kondensiert sind, zu entwickeln.

Erfindungsgemäß können die substituierten Polyhydroxyalkylheterocyclen der allgemeinen Formel III, in der A für einen gegebenenfalls substituierten Ethenylen-, Buta-1,3-dienylen- oder Phenylrest steht und die Pentakis(acetoxy)pentyl-Seitenkette die D-gluco- bzw. D-galacto-Konfiguration besitzt, durch Umsetzung der Heterocyclen der allgemeinen Formel I, in der A wie oben definiert ist, mit substituierten Bromdesoxyheptulosen der allgemeinen Formel II mit der D-gluco- bzw. D-galacto-Konfiguration hergestellt werden. Die Umsetzungen werden in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in absoluten Alkoholen, durchgeführt. Es ist notwendig, die Heterocyclen I und die Bromdesoxyheptulose II im Molverhältnis 1:1 umzusetzen und eine äquimolare Menge Base, vorzugsweise Natriumalkoholat, zuzusetzen. Die Reaktionstemperaturen reichen von 5 bis 25°C. Die Reaktionszeiten betragen in Abhängigkeit von den Reaktionstemperaturen 60 Minuten bis zu 3 Tagen.

Die Reaktionsprodukte kristallisieren aus den Reaktionsmischungen aus bzw. können durch Ausfällen mit Wasser erhalten werden. Nach dem Abfiltrieren und Waschen mit Wasser ist eine weitere Reinigung durch Umkristallisieren aus organischen Lösungsmitteln möglich.

Ausführungsbeispiele**Ausführungsbeispiel 1**

1,2,3,4,5-Penta-O-acetyl-1-(2,3-dihydro-3-hydroxy-thiazolo-[3,2-a]benzimidazol-3-yl)-D-galacto-pentitol

Man löst nacheinander 0,01 mol Natrium, 0,01 mol Benzimidazolthion und 0,01 mol pulverisierte 3,4,5,6,7-Penta-O-acetyl-1-brom-1-desoxy-D-galacto-heptulose unter Umschütteln in 15 ml absolutem Ethanol, läßt diese Mischung bei 20°C 24 Stunden stehen, filtriert den gebildeten Niederschlag ab, wäscht ihn mit wenig Ethanol und kristallisiert diesen mehrmals aus Ethanol um.

Ausb.: 39% d. Th. Schmp. 155–156°C

$[\alpha]_D^{20} = -95$ (c = 1,0, in Chloroform)

C ₂₄ H ₂₉ N ₂ O ₁₁ S (553,6)	Ber.	C 52,07	H 5,28	N 5,06
	Gef.	C 51,87	H 5,48	N 4,91

Ausführungsbeispiel 2

1,2,3,4,5-Penta-O-acetyl-1-(2,3-dihydro-3-hydroxy-thiazolo-[3,2-a]pyrimidin-3-yl)-D-galacto-pentitol

0,01 mol 2-Mercapto-pyrimidin und 0,01 mol 3,4,5,6,7-Penta-O-acetyl-1-brom-1-desoxy-D-galacto-heptulose werden umgesetzt, wie unter Ausführungsbeispiel beschrieben. Der erhaltene Niederschlag wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert.

Ausb.: 20% d. Th. Schmp.: 115–117°C

