

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

52175

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszone: 07.VII.1964 (P 105 115)

Pierwszeństwo: 19.VII.1963 Wielka Brytania

Opublikowano: 24.X.1966

KL. 12 p. 3

MKP C OT d 85/26

UKD



Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania pochodnych oksazolidyny

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych oksazolidyny o korzystnych właściwościach terapeutycznych.

Sposobem tym wytwarza się pochodne oksazolidyny o wzorze 1, w którym Ar oznacza rodnik fenylowy, naftylowy lub 5, 6, 7, 8-czterowodorow-1-naftylowy, z których każdy może być ewentualnie podstawiony, R¹ oznacza rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy lub aralkilowy, z których każdy może być ewentualnie podstawiony, a R² oznacza wodór lub rodnik alkilowy oraz ich sole.

Rożumie się, że wynalazek obejmuje otrzymywanie pochodnych oksazolidyny w postaci wszelkich możliwych stereoisomerów i ich mieszanin. Określenia, w których nie ma wzmianki o podstawnikach, takie jak na przykład „rodnik alkilowy” lub „rodnik alkenylowy” obejmują tylko niepodstawione rodniki, o których mowa.

R¹ oznacza rodnik alkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, taki jak rodnik izopropylowy, II-rzęd.-butylowy, III-rzęd.-butylowy lub 2-etyloheksylowy. W przypadku gdy R¹ oznacza podstawiony rodnik alkilowy, wówczas alkil posiada nie więcej niż 10 atomów węgla i zawiera jeden lub więcej rodników hydroksylowych. Jako ewentualnie podstawiony rodnik aralkilowy R¹ oznacza, na przykład aralkil o nie więcej niż 10 atomach węgla, ewentualnie podstawiony, na przykład jednym lub kilkoma rodnikami hydroksylowymi,

alkilowymi lub alkoksylowymi, na przykład rodnikami alkilowymi lub alkoksylowymi o nie więcej niż 5 atomach węgla. Jako podstawiony rodnik alkilowy lub aralkilowy R¹ oznacza, na przykład rodnik 2-hydroksy-1, 1-dwumetyloetylowy, benzylowy lub 1-metylo-3-fenylpropylowy. Jako rodnik cykloalkilowy R¹ oznacza, na przykład rodnik cykloalkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, na przykład rodnik cykloheksylowy. Jako ewentualnie podstawiony rodnik alkenylowy R¹ oznacza, na przykład rodnik alkenylowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, na przykład rodnik allylowy.

Jako rodnik alkilowy R² oznacza, na przykład rodnik alkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, na przykład rodnik izopropylowy.

Odpowiednimi podstawnikami, które ewentualnie mogą występować w rodniku Ar są na przykład atomy fluoru, chloru lub bromu, rodniki alkilowy, chlorowcoalkilowy, alkenylowy, alkoksylowy, acylowy, aryłowy, aryloksylowy, arylotio lub aralkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, na przykład rodniki metylowy, etylowy, izopropylowy, III-rzęd. butylowy, III-rzęd. amylowy, trójfluorometylowy, metoksylowy, etoksylowy, n-butoksylowy, acetylowy, benzoyłowy, fenylowy, fenoksyłowy, fenylotio lub benzylowy, hydroksylowy, nifrowy i heterocykliczny, na przykład rodnik miono- i policykliczny, oraz rodniki heteroaromatyczne zawierające jeden lub więcej heteroatomów

tleny, azotu i (albo) siarki, ewentualnie podstawione, na przykład rodniki o 5- lub 6-członowym pierścieniu heteroaromatycznym, taki jak ewentualnie podstawiony rodnik 2-pirydylowy, 2-indolilowy, 2-benzoksazolidinowy lub 2-benzotiazolidinowy.

Solami pochodnych oksazolidyny są sole addycyjne z kwasami, a więc pochodne kwasów nieorganicznych, takie jak chlorowodorki, bromowodorki, fosforany lub siarczany i pochodne kwasów organicznych, takie jak szczawiany, mleczany, winiany, octany, salicylany lub cytryniany.

Szczególnie wartościowymi związkami otrzymywanymi sposobem według wynalazku są następujące pochodne oksazolidyny: 3-izopropyl-5-(1-naftylooksymetylo)-oksazolidyna, 3-(1-metylo-3-fenylpropyl)-5-(3-tolilooksymetylo)-oksazolidyna i 3-II-rzęd. butyl-5-(5, 6, 7, 8-czterowodor-1-naftylooksymetylo)-oksazolidyna, oraz ich sole.

Sposób według wynalazku polega na wprowadzeniu w reakcję pochodnej alkanoloaminy o wzorze $\text{ArO}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{NHR}^1$, w którym Ar i R^1 mają wyżej podane znaczenie, lub jej soli, z aldehydem o wzorze R^2-CHO , w którym R^2 ma wyżej podane znaczenie.

Reakcję prowadzi się w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, na przykład w etanolu, ewentualnie w obecności katalizatora takiego jak kwas chlorowodorowy, kwas octowy lub jod, przy czym proces przyspiesza się lub doprowadza do końca przez ogrzewanie. Powstałą podczas procesu wodę można ewentualnie usuwać drogą destylacji azeotropowej z zastosowaniem odpowiedniego rozpuszczalnika, na przykład benzenu, toluenu lub chloroformu jako czynnika usuwającego wodę, lub za pomocą środka odwadniającego, takiego jak bezwodny węgiel potasowy.

Stosowane jako substancje wyjściowe pochodne alkanoloaminy wytwarza się w znany sposób.

Pochodne oksazolidyny wytworzone sposobem według wynalazku wykazują β -adrenergiczną aktywność blokującą, wskutek czego mają zastosowanie w leczeniu lub zapobieganiu chorobom serca, takim jak arytmia serca i angina pectoris.

Związki te mogą wchodzić w skład preparatów farmaceutycznych, które mogą zawierać jedną lub więcej pochodnych oksazolidyny o wzorze 1, w którym Ar, R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, lub ich sole, w połączeniu z farmaceutycznie dopuszczalnym rozcieńczalnikiem lub nośnikiem.

Preparaty farmaceutyczne mogą mieć postać tabletek, kapsułek, roztworów wodnych lub olejnych, zawiesin wodnych lub olejnych, dyspersujących proszków, syropów lub eliksirów, które sporządza się znanymi sposobami.

Niżej podane przykłady, w których części oznaczają części wagowe, objaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Mieszaninę 2,6 części 1-izopropylamino-3-(1-naftylooksy)-2-propanolu, 1 części 40% wodnego roztworu formaldehydu i 16 części etanolu ogrzewa się z orosieniem w ciągu 3 godzin, po czym dodaje się znowu 1 część 40% wodnego formaldehydu i kontynuuje ogrzewanie w

ciągu 16 godzin. Następnie odparowuje się roztwór do suchości w próżni, a uzyskany osad rozpuszcza w octanie etylu. Do otrzymanego roztworu dodaje się roztwór chlorowodoru w eterze i po odsączeniu mieszaniny, wymyciu osadu eterem, wysuszeniu i przekrystalizowaniu z mieszaniny n-propanolu z eterem otrzymuje się chlorowodorek 3-izopropyl-5-(1-naftylooksymetylo)-oksazolidyny o temperaturze topnienia 156°C .

Przykład II. Postępuje się podobnie jak w przykładzie I z tym, że zamiast 1-izopropylamino-3-(1-naftylooksy)-2-propanolu stosuje się inną odpowiednią substancję wyjściową i otrzymuje się następujące związki o wzorze 2:

R^1	Podstawnik w pierścieniu naftalenowym	Sól	Temperatura topnienia $^\circ\text{C}$	Rozpuszczalnik krystalizacyjny
Izopropyl	4-metyl	chlorowodorek	159—160	octan etylu/etanol
alkil	—	szczawian	168—170	etanol
2-hydroksy-1, 1-dwumetyloetyl	—	pikrynian	166—168	n-propanol

Przykład III. Postępuje się jak w przykładzie I z tym, że zamiast 1-izopropylamino-3-(1-naftylooksy)-2-propanolu stosuje się inne odpowiednie substancje wyjściowe i otrzymuje się związki o wzorze 3:

R^1	Sól	Temperatura topnienia $^\circ\text{C}$	Rozpuszczalnik krystalizacyjny
II-rzęd. butyl	chlorowodorek	107 — 109	octan etylu
2-etyloheksyl	szczawian	180	etanol
cykloheksyl	chlorowodorek	142 — 143	octan etylu/etanol

Przykład IV. Postępuje się jak w przykładzie I z tym, że zamiast 1-izopropylamino-3-(1-naftylooksy)-2-propanolu stosuje się inne odpowiednie substancje wyjściowe i otrzymuje się związki o wzorze 4:

R^1	Ar	Sól	Temperatura topnienia $^\circ\text{C}$	Rozpuszczalnik krystalizacyjny
izopropyl	3-bromofenyl	szczawian	153—154	etanol
izopropyl	3-metoksyfenyl	szczawian	98—100	octan etylu

R ¹	Ar	Sól	Tempera- tura top- nienia °C	Rozpuszczal- nik krystalizacyjny
allil	3,5-dwumetylofenyl	chlorowodorek	146	octan etylu/etanol
1-metylo-3-fenylopropyl	3-metylofenyl	chlorowodorek	120—121	octan etylu
izo-propyl	pięciochlorofenyl	szcześcian	218—219	wodny etanol
2-hydroksy-1,1-dwumetyloetyl	2-fenoksyfenyl	chlorowodorek	160	2-etoksyetanol/eter

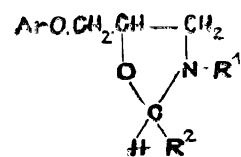
Przykład V. Mieszaninę 2,6 części 1-izopropylamino-3-(1-naftyloksy)-2-propanolu, 1,4 części izobutyroaldehydu i 40 części benzenu ogrzewa się z orosieniem w ciągu 16 godzin usuwając stale uwalnianą podczas reakcji wodę za pomocą aparatu Deana-Starka. Uzyskany roztwór odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, a osad rozpuszcza się w ciepłym lekkim oleju naftowym o temperaturze wrzenia 80—100°C. Następnie ochładza się roztwór i odsąca, a przesącz odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, po czym pozostałość rozpuszcza się w eterze i dodaje eterowy roztwór chlorowodoru. Po odsączeniu wytrąconego produktu, przemyciu osadu eterem, wysuszeniu i przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i propanolu, otrzymuje się chlorowodorek 2,3-dwuzopropyl-5-(1-naftylooksymetylo)-oksazolidyny o temperaturze topnienia 144—146°C.

Przykład VI. Mieszaninę 10 części chlorowodoru 3-izopropyl-5-(1-naftylooksymetylo)-oksazolidyny i 80 części mannitolu przepuszcza

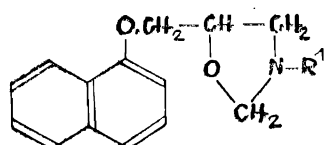
się przez sito o 60 oczkach, po czym dodaje się tyle 10% wodnego roztworu żelatyny, aby powstała sztywna pasta, którą następnie przepuszcza się przez sito o 16 oczkach, suszy i przepuszcza przez sito o 20 oczkach. Do uzyskanych granulek dodaje się 6 części kwasu alginowego i 2 części stearynianu magnezowego i znanym sposobem tabletkuje. Otrzymuje się tabletki odpowiednie do celów terapeutycznych.

Zastrzeżenia patentowe

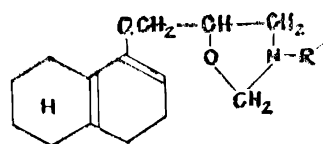
1. Sposób wytwarzania pochodnych oksazolidyny i ich soli o wzorze 1, w którym Ar oznacza ewentualnie podstawiony rodnik fenyłowy, naftyłowy lub 5, 6, 7, 8-czterowodor-1-naftyłowy, R¹ oznacza ewentualnie podstawiony rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy lub aralkilowy, a R² oznacza wodór lub rodnik alkilowy, **znamienny tym**, że pochodną alkanoloaminy lub jej sól o wzorze $\text{ArO}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{NHR}^1$, w którym Ar i R¹ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aldehydem o wzorze R^2-CHO , w którym R² ma wyżej podane znaczenie, w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, takiego jak na przykład etanol, ewentualnie w obecności katalizatora, ewentualnie z jednoczesnym usuwaniem tworzącej się podczas reakcji wody, przy czym reakcję przyspiesza się, ewentualnie doprowadza do końca przez ogrzewanie i otrzymany produkt przeprowadza w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.
2. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się kwas chlorowodorowy, kwas octowy lub jod.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że wodę utworzoną podczas reakcji usuwa się drogą destylacji azeotropowej z zastosowaniem czynnika azeotropującego, takiego jak benzen, toluen lub chloroform, lub środka odwadniającego w postaci bezwodnego węglanu potasowego.



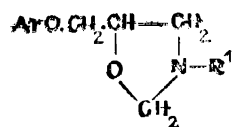
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4