



OPIS PATENTOWY

85167

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 19.03.71 (.P 147021)

Pierwszeństwo: 19.03.70 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.73

Opis patentowy opublikowano: 15.07.1977

MKP.C07c 143/72

Int. Cl.²
C07C 143/833

CZYTELNIA

Urzedu Patentowego
Miesz. 17

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: F. Hoffmann — La Roche und Co.,
Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania 1-(2-endo-hydroksy-3-endobornilo)-3-niskoalkilofenylosulfonylo/moczników

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-(2-endo-hydroksy-3-endobornilo)-3-(niskoalkilofenylosulfonylo) moczników.

Znane sposoby wytwarzania 1-(2-endo-hydroksy-3-endo-bornilo)-3-(niskoalkilofenylosulfonylo)-moczników omówione w belgijskich opisach patentowych nr 705 536 i nr 732 068 mają szereg wad. Wadami tymi są na przykład niezadowalające wydajności, trudnodostępne substancje wyjściowe, niewystarczająca czystość pierwotnie wytrącającego się produktu lub stosowanie reagentów sprawiających trudności w posługiwaniu się nimi.

Jeżeli reakcję wytwarzania żądanych związków prowadzi się w sposób podany w opisie patentowym RFN nr 1183075, to znaczy w chlorobenzenu jako rozpuszczalniku przy zastosowaniu endoamino-borneolu i niskoalkilofenylosulfonylomocznika jako substratów otrzymuje się zaledwie 9% wydajności pożądanego produktu. Ta niska wydajność musi dyskredytować ten sposób dla zastosowania technicznego. Ponieważ nie było żadnych powodów, aby za przyczynę niezadowalającej wydajności uważać rozpuszczalnik, to znaczy chlorobenzen, trzeba było uznać omawianą zasadę reakcji jako technicznie nieprzydatną.

Celem wynalazku było więc znalezienie właściwego rozwiązania, umożliwiającego pomyślny przebieg reakcji.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że reakcja jest ko-

2

rzystna pod względem technicznym, jeżeli zastosuje się określone rozpuszczalniki.

Według wynalazku sposób wytwarzania 1-(2-endo-hydroksy-3-endo-bornilo)-3-(niskoalkilofenylosulfonylo)-moczników w reakcji 3-endoaminoborneolu z odpowiednim niskoalkilofenylosulfonylomocznikiem polega na tym, że reakcję prowadzi się w środowisku izopropanolu, acetonitrylu, dioksanu, pirydyny, octanu etylu lub 1,2-dwumetoksyetanu. W nazwie chemicznej tych związków przedrostek „niskoalkilo” oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy zawierający 1—7 atomów węgla, taki jak rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, pentylowy i heksylowy.

Przykładami alkilofenylosulfonylomoczników stosowanych w sposobie według wynalazku są p-tolisulfonylomocznik, o-tolisulfonylomocznik, m-tolisulfonylomocznik, p-etylofenylosulfonylomocznik i p-propylofenylosulfonylomocznik. Podczas prowadzenia reakcji sposobem według wynalazku, składniki reakcyjne można dodawać w dowolnej kolejności. Korzystnie poddaje się reakcji równomolowe ilości reagentów, lecz stosować można także nadmiar lub niedomiar alkilofenylosulfonylomocznika. Reakcję prowadzi się w temperaturze od pokojowej do temperatury 100°C, korzystnie w temperaturze 50—100°C, zwłaszcza w temperaturze 75—85°C. Czas trwania reakcji zależy od ilości składników reakcyjnych oraz od temperatury i ogólnie wynosi 2—25 godzin. Reakcję prowadzi się ko-

rzystnie tak długo, aż ustanie wywiązywanie się amoniaku w mieszaninie reakcyjnej. Wprowadzenie strumienia azotu do mieszaniny reakcyjnej ułatwia odpędzenie amoniaku powstającego podczas reakcji i skrócenie czasu trwania reakcji.

Jak podano powyżej reakcję sposobem według wynalazku prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak izopropanol, acetonitryl, dioksan, pirydyna, octan etylu, lub 1,2-dwumetoksyetan. Jako rozpuszczalnik korzystnie stosuje się izopropanol, acetonitryl i octan etylu, a zwłaszcza acetonitryl i octan etylu. Ilość rozpuszczalnika zasadniczo nie wpływa na przebieg reakcji, jednak należy stosować taką ilość rozpuszczalnika, aby zabezpieczyć możliwość ciągłego mieszania mieszaniny reakcyjnej. Po zakończeniu reakcji, produkt otrzymany sposobem według wynalazku, to znaczy 1-(2-endohydroksy-3-endobornnylo)-3-(alkilofenylosulfonylo)-mocznik, można wyodrębnić, np. drogą zateżania, ekstrakcji i krystalizacji. Według innej nomenklatury nazwie 1-(2-endohydroksy-3-endobornnylo)-3-(alkilofenylosulfonylo)-mocznik odpowiada nazwa 1-(alkilofenylosulfonylo)-3-(2-endohydroksy-3-endobornnylo)-mocznik.

W korzystnej postaci wykonania sposobu według wynalazku, (D)-3-endoaminoborneol poddaje się reakcji z p-tolilosulfonylomocznikiem, otrzymując 1[(1R)-2-endohydroksy-3-endobornnylo]-3-(p-tolilosulfonylo)-mocznik.

Otrzymany sposobem według wynalazku 1-(2-endohydroksy-3-endobornnylo)-3-(alkilofenylosulfonylo)-mocznik wykazuje działanie obniżające poziom cukru we krwi przy podawaniu doustnym, w następstwie czego może być stosowany jako lek przeciwcukrzycowy.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. Mieszaninę 200 g (D)-3-endoaminoborneolu, 252 g p-tolilosulfonylomocznika i 4 litrów acetonitrylu mieszając ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 19 godzin. Otrzymany lekko mętny roztwór chłodzi się do temperatury pokojowej, miesza w ciągu 1 godziny i odsącza. Osad przemywa się 200—250 ml acetonitrylu, suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 238,1 g produktu o temperaturze topnienia 202—203°C. Przesącz acetonitrylowy odparowuje się do sucha, otrzymując 187,8 g surowego produktu. Substancję tę miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej z 1100 ml układu aceton — woda (1:1), po czym odsącza ją, przemywa 250 ml porcja zimnego (o temperaturze 5°C) roztworu aceton — woda (1:1) i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 120,2 g białego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 201,5—202,0°C. Łączna wydajność wynosi 356—3 g 1-[(1R)-2-endohydroksy-3-endobornnylo]-3-(p-tolilosulfonylo)-mocznika, co odpowiada 82,3% wydajności teoretycznej (związek A podany w tablicy 1). Stopień czystości produktu odpowiada 99,6% zawartości podanego związku, który wykazuje skręcalność $(\alpha)_D^{25} = +65,4^\circ$ ($c = 1$ w metanolu).

Analogicznie do przeprowadzonego postępowania otrzymuje się z 6,32 g p-tolilosulfonylomocznika

i 5 g (D)-3-endoaminoborneolu w 100 ml octanu etylu, 8,2 g 1-[(1R)-2-endohydroksy-3-endobornnylo]-3-(p-tolilosulfonylo)-mocznika, co odpowiada 76% wydajności teoretycznej.

5 Analogicznie do przeprowadzonego postępowania otrzymuje się z 8,43 g p-tolilosulfonylomocznika i 6,68 g (D)-3-endoaminoborneolu w 84 ml izopropanolu 8,4 g 1[(1R)-2-endohydroksy-3-endobornnylo]-3-(p-tolilosulfonylo)-mocznika, co odpowiada 58,3% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Mieszaninę 84,5 g (D)-3-endoaminoborneolu, 107,5 g p-tolilosulfonylomocznika (o temperaturze topnienia 196°C) i 845 ml octanu etylu mieszając ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin. Przez mieszaninę reakcyjną przepuszcza się strumień azotu w celu odpędzenia amoniaku. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 40°C i zadaje 3,4 litrami eteru naftowego (o temperaturze wrzenia 40—45°C). Osad odsącza się, przemywa eterem naftowym i suszy. Otrzymuje się 165,5 g 1[(1R)-2-endohydroksy-3-endobornnylo]-3-(p-tolilosulfonylo)-mocznika, co odpowiada 90,5% wydajności teoretycznej. Po przekryształizowaniu z układu aceton—woda otrzymuje się 158,8 g produktu wykazującego skręcalność $(\alpha)_D^{25} = +65,5^\circ$ w metanolu, co odpowiada 86,7% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Do kolby z trzema szyjkami a'250 ml z miesządem i termometrem wprowadza się 8,43 g p-toluenosulfonylomocznika, 84 ml DMF i 6,68 g (D)-3-endoaminoborneolu. Mieszaninę miesza się w ciągu 5 godzin w temperaturze 82°C i usuwa się rozpuszczalnik w temperaturze 25—35°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Do stałej pozostałości dodaje się roztwór 168 ml wody i 5—1 ml 40% wodorotlenku sodowego. Mieszaninę miesza się w ciągu 5 minut w temperaturze 25°C, sączy, przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 5,8 g (69,4%) D-N-(endo-2-hydroksy-bornnylo)-3-p-tolilosulfonylo-mocznika (związek C w tablicy 1), o temperaturze topnienia 218°C z rozkładem. $(\alpha)_D^{25} = 61,4^\circ$ ($c = 3$, kwas octowy, metanol 1:10).

Przykład IV. Do kolby a' 250 ml z miesządem, termometrem i skroplaczem wprowadza się 6,3 g p-tolilosulfonylomocznika, 5,0 g (D)-3-endoaminoborneolu i 63 ml chlorobenzenu. Mieszaninę mieszając ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6,5 godziny. Otrzymany roztwór chłodzi się i usuwa rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 65—75°C. Dodaje do pozostałości roztwór 24 ml 40% wodorotlenku sodu w 125 ml wody i miesza w ciągu 5 godzin w temperaturze 25°C do otrzymania jednolitej zawiesiny. Osad przesącza się, przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 4,4 g produktu o temperaturze topnienia 163—167°C. W następującej tablicy przedstawiono wydajności reakcji w rozpuszczalniku niekorzystnym (chlorobenzenie) i dla rozpuszczalników korzystnych stosowanych w sposobie według wynalazku.

Tablica 1

Zebrane wyniki

Efekt rozpuszczalnika dla reakcji
(D)-3-endo-aminoborneolu
i p-toluenosulfonylomocznika

Produkty — % ¹ otrzymany			
Roz- puszczalnik	A ² — %	czas w godzi- nach	temperatura
DMF ³	brak reakcji	42	temperatura pokojowa
heksametylo- fosforamid	58,3	5	80°C
Izopropanol	82,0	19	temperatura wrzenia
Acetonitryl			
DMSO ⁴		5	
Dioksan	31,5	48	
Kwas octowy		20	
Pirydyna	36,6	7	
Chlorobenzen	9,3	6,5	temperatura wrzenia
Octan etylowy	76,0	18	temperatura wrzenia
1,2-dwumeto- ksyetan	47,2	48	

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1-(2-endohydroksy-3-endo-
bornylo)-3-(niskoalkilofenylosulfonylo)-moczników,
5 w reakcji 3-endoaminoborneolu z niskoalkilofeny-
losulfonylomocznikiem w środowisku rozpuszczalni-
ka, w podwyższonej temperaturze, **znamienny tym**,
że reakcję prowadzi się w środowisku izopropano-
lu, acetonitrylu, dioksanu, pirydyny, octanu etylu
10 lub 1,2-dwumetoksyetanu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
reakcję prowadzi się w temperaturze 50—100°C.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
w przypadku wytwarzania 1-[(1R)-2-endohydroksy-
15 -3-endobornylo]-3-p-tolilo-(sulfonylo)-mocznika, (D)-
-3-endoaminoborneol poddaje się reakcji z p-tolilo-
sulfonylomocznikiem, w środowisku acetonitrylu,
octanu etylu, izopropanolu, w temperaturze wrze-
nia.

Objaśnienia do tablicy 1:

¹ procentowość teoretyczna

² A = 1-[(1R)-2-endo-hydroksy-3-endo-bornol]-3-(p-tolilo-
sulfonyl)-mocznik

³ DMF = dwumetyloformamid

⁴ DMSO = dwumetylosulfotlenek