

Int. Cl.²: C 07 D

24 MAR 1971



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
CLASE _____

401157

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...

PRIMER CERTIFICADO DE ADICION

SOLICITANTE: CHARLES E. FROSST & CO.

RESIDENCIA: 350 Selby Street, MONTREAL, Quebec,
Canada.

ENUNCIADO: Mejoras introducidas en el objeto de la
Patente Principal Nº 367.524 por: UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN
TIADIAZOL OPTICAMENTE ACTIVO.

Prioridad: Patente _____ n.º _____ del _____

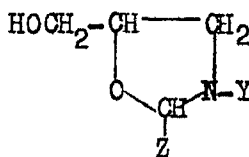
AM

401157



- 2 -

1 En nuestra solicitud de patente española número
367.524 se describe la preparación de 3-X-4-(3-amino susti-
tuído-2-hidroxipropoxi)-1,2,5-tiadiazoles ópticamente acti-
vos, por reacción de un 1,2,5-tiadiazol con una alcanina
5 ópticamente activa, de configuración siniestra (S). Esta al-
camina puede ser una (S)-oxazolidina de fórmula:



10 donde Y es alquilo inferior de cadena líneal o ramificada,
conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono, que opcionalmente
está hidroxilado y Z es el resto de cualquier aldehido co-
nocido.

15 Ahora se ha descubierto que en lugar de la oxazo-
lidina puede utilizarse una oxazolidinona (S-II) para la
obtención de los citados tiadiazoles ópticamente activos, se-
gún un esquema de reacción similar.

20 En consecuencia, esta patente de adición se refie-
re a la preparación de S-3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-
2-hidroxipropoxi)-1,2,5-tiadiazol, o sus sales farmacológica-
mente aceptables, producto que presenta propiedades de blo-
queo β -adrenérgico y, por lo tanto, es útil, entre otros fi-
nes, en el tratamiento de la angina de pecho.

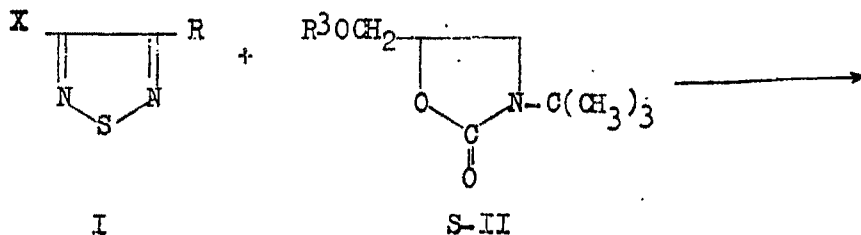
25 El procedimiento de esta invención comprende la
reacción de un tiadiazol y una oxazolidinona, seguido de es-
cisión de la porción de oxazolidinona de acuerdo con el si-
guiente esquema de reacción:

30

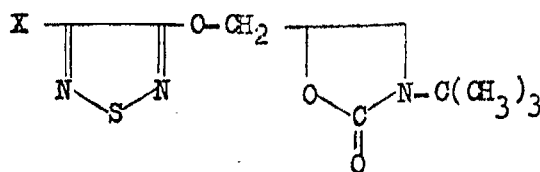
401157



1

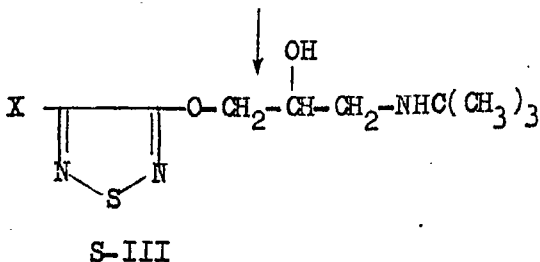


5



10

Intermediario A



15

En el esquema de reacción anterior, X es morfolino, R es hidroxilo o una sal de metal alcalino (v.g. sodio o potasio) del mismo o cloro y R³ es hidrógeno o un grupo sulfonilo, por ejemplo un grupo alquilsulfonilo, arilsulfonilo o aralquilsulfonilo. Cuando R en I es cloro, R³ es hidrógeno y cuando R es OH o su sal de metal alcalino, R³ es un grupo sulfonilo.

20

El procedimiento ilustrado consiste en calentar una mezcla de reacción formada por el tiadiazol I y la oxazolidinona II, seguido de escisión de la porción oxazolidinona del compuesto intermedio A por calentamiento de dicho intermedio en presencia de una cantidad catalítica de óxido, sulfato o acetato de dibutilestaño y alcohol bencílico, con o sin un disolvente no polar de elevado punto de ebu

25

30

401157

24



1 llición como xileno, tolueno y similares, seguido de calen-
tamiento del residuo resultante en un medio ácido mineral
concentrado, adecuadamente HCl o HBr concentrados.

5 La preparación de la oxazolidinona ($R^3 = OH$) está
descrita en los siguientes ejemplos. El derivado sulfonili-
co de la misma se prepara por procedimientos conocidos, por
ejemplo como el descrito en la patente belga nº 733.387 pu-
blicada el 21 de Noviembre de 1969.

10 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la
invención con mayor detalle.

EJEMPLO 1

Maleato hidrógeno de S-3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-
hidroxipropoxi)-1,2,5-tiadiazol

15 Etapa A: Preparación de S-3-terc-butil-5-hidroximetiloxazo-
lidín-2-ona

Se calienta a 80°C una mezcla de 10,0 g de S-gli-
colamina (S-1,2-dihidroxi-3-terc-butilaminopropano) y 10,2 ml
de carbonato de dietilo y se trata con 100 mg de metóxido
sódico. La reacción se vuelve exotérmica y destila etanol.
20 Cuando cede el efecto exotérmico, la mezcla se calienta a
110°C durante $\frac{1}{2}$ hora, se enfría a 30°C y después se evapora
a vacío hasta dar un aceite que cristaliza al permanecer en
reposo. El material se purifica lavándolo con éter para dar
9,17 g (78,2 %) de producto, p.f. 79-81°C; cromatografía en
25 fase de vapor: 1 pico.

Etapa B: Preparación de S-3-terc-butil-5-(3-morfolino-1,2,5-
tiadiazol-4-oximetil)-oxazolidín-2-ona

30 Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de
3,74 g de la oxazolidinona procedente de la Etapa A, 23,7 ml
de terc-butóxido potásico 0,91 N y 4,43 g de 3-morfolino-4-

401157

24



1 cloro-1,2,5-tiadiazol y después se evapora a vacío a 25^o C.
El residuo se distribuye entre 30 ml de éter y 20 ml de áci
do clorhídrico 1 N. La capa etérea se seca y evapora hasta
5 dar un residuo oleoso. Rendimiento: 6,23 g (84,5 %). Cromatografía en capa delgada: mancha única a Rf 0,2. Espectro de masas: ión molecular a 342 m/e (calculado: 342).

Etapa C: Preparación de maleato hidrógeno de S-(-)-3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol

10 Se mezcla S-3-terc-butil-5-(3-morfolino-1,2,5-tiadiazol-4-oximetil)-oxazolidín-2-ona con alcohol bencílico y una cantidad catalítica de óxido de dibutilestaño. La mezcla se calienta a 120^oC durante 5 horas, se enfría y la mayor parte del alcohol bencílico se separa por destilación
15 con arrastre de vapor. El residuo se hace 6 N en ácido clorhídrico y se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de alcalinizar, el producto se extrae con éter, se seca y se evapora a sequedad. El residuo oleoso se trata con una cantidad equimolecular de ácido maleico en tetrahidrofurano y
20 el producto cristalizado se separa por filtración. El maleato hidrógeno de S-(-)-3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol tiene un punto de fusión de 195-198^oC cuando la muestra se inserta a 190^oC y se calienta a una velocidad de 3^o/minuto.

25

EJEMPLO 2

Maleato hidrógeno de S-3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol

Etapa A: Preparación de S-3-terc-butil-5-(p-toluensulfonil-oximetil)oxazolidín-2-ona

30

Sobre 10 milimoles de S-3-terc-butil-5-hidroxiometil

401157

2



1 oxazolidín-2-ona, preparada en la forma descrita en el Ejem
plo 1, Etapa A, en 3 ml de piridina se añaden 10 milimoles
de cloruro de p-tolilsulfonilo y la mezcla se agita durante
1 hora aproximadamente, a 25°C. Se añaden 20 ml de éter con
5 lo que precipita hidrocioruro de S-3-terc-butil-5-(p-toluen
sulfoniloximetil)oxazolidín-2-ona que se recoge por filtra
ción.

Otros derivados sulfonílicos se preparan sustituyendo el cloruro de p-tolilsulfonilo antes empleado por una
10 cantidad equivalente de, por ejemplo, cloruro de benzosulfonilo, cloruro de p-nitrobenzosulfonilo, cloruro de p-bromo-
benzosulfonilo u otros haluros de sulfonilo fácilmente asequibles.

16 Etapa B: Preparación de maleato hidrógeno de S-3-morfolino-
4-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol

Si guiendo prácticamente los procedimientos descritos en las Etapas B y C del Ejemplo 1 pero sustituyendo el
tiadiazol y la oxazolidinona reaccionantes en la Etapa B
20 por cantidades equivalentes de 3-morfolino-4-hidroxi-1,2,5-
tiadiazol y de S-3-terc-butil-5-(p-toluensulfoniloximetil)-
oxazolidín-2-ona, se obtienen consecutivamente S-3-terc-butil-
5-(3-morfolino-1,2,5-tiadiazol-4-oximetil)-oxazolidín-
2-ona y maleato hidrógeno de S-3-morfolino-4-(3-terc-butil-
25 amino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol.

En resumen, la Patente de Adición que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

401157

24 MAR



REIVINDICACIONES

1

1. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 367.524 por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN TIADIAZOL OPTICAMENTE ACTIVO", consistentes en calentar una mezcla de reacción que contiene S-5-(3-morfolino-1,2,5-tiadiazol-4-oximetil)-3-terc-butiloxazolidin-2-ona, una cantidad catalítica de óxido, sulfato o acetato de dibutilestaño y alcohol bencílico, seguido de calentamiento del residuo resultante en un ácido mineral concentrado para obtener S-3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol.

5

10

15

2. Mejoras introducidas en el procedimiento de la patente principal nº 367.524 por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN TIADIAZOL OPTICAMENTE ACTIVO" según la Reivindicación 1, donde se emplea óxido de dibutilestaño.

20

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer el Primer Certificado de Adición que se solicita: Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº. 367.524 por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN TIADIAZOL OPTICAMENTE ACTIVO".

25

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de siete páginas mecanografiadas.

Madrid 24 de Marzo de 1972

BERNARDO UNGRIA
P.P.

A large, stylized handwritten signature in the bottom left corner of the page.

A large, stylized handwritten signature in the bottom right corner of the page, corresponding to the typed name 'BERNARDO UNGRIA'.

30