



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93116710.8

[51]Int.Cl⁵

C07D207 / 34

[43]公开日 1994年6月8日

[22]申请日 93.8.20

[30]优先权

[32]92.8.20 [33]DE[31]P4227479.6

[71]申请人 德雷斯頓药品工厂有限公司

地址 联邦德国拉德博伊尔

[72]发明人 A·罗尔夫斯 K·昂弗费思

J·李舍 G·浮士特

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

C07D207 / 416 C07D401 / 04

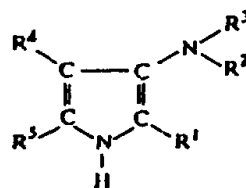
说明书页数:

附图页数:

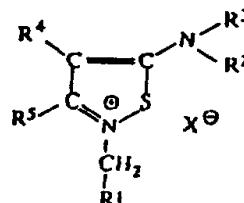
[54]发明名称 1-未取代的3-氨基吡咯的制备方法

[57]摘要

本发明涉及制备通式 I 的 1-未取代的 3-氨基吡咯的方法, 其中包括, 在碱存在下, 将通式 II 的 1, 2-噻唑鎓盐有利地转化成通式 I 化合物。这类化合物的重要性在于具有中枢神经系统活性, 尤其是抗惊厥活性, 可作药物使用。



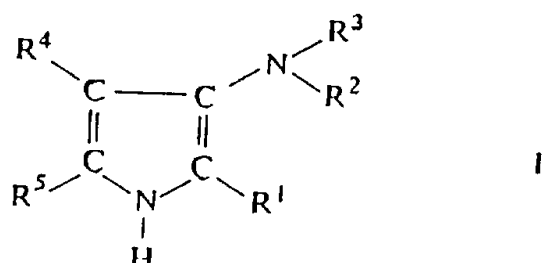
I



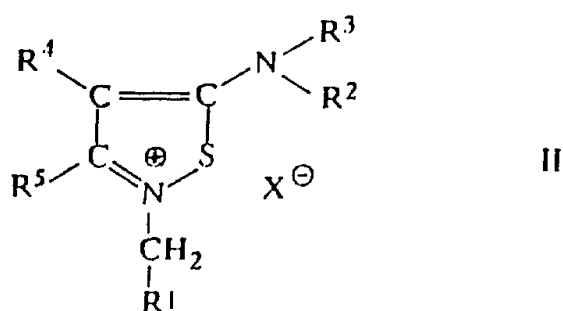
II

权 利 要 求 书

1. 制备通式I 的1-未取代的3-氨基吡咯的方法,



式中 R^1 表示氢、烷基、链烯基、芳基、杂芳基、硝基、氰基、酰基、烷氧羰基、氨基羰基、芳氧羰基或磺酰基； R^2 和 R^3 相同或不同，表示氢、芳基或烷基，它们可以被杂原子取代， R^2 和 R^3 也可以一起形成亚烷基桥，该亚烷基可以含有杂原子如氮、氧或硫或者说可以被这些杂原子所取代； R^4 和 R^5 相同或不同，表示氢、烷氧羰基、氨基羰基或氨基硫代羰基、未取代的或取代的烷基或芳基或杂芳基；所述方法的特征在于，在碱存在下，将通式II的1,2-噻唑鎓盐有利地转化成式I 化合物，



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^2/R^3 ， R^4 和 R^5 具有前述意义，其中 X^\ominus 表示酸根阴离子，如卤离子、高氯酸根离子、四氟硼酸根离子、硫酸氢根离子、硫酸根离子、氢氧根离子或三氟甲磺酸根离子。

2. 根据权利要求1 的方法, 其特征在于, 作为碱, 使用的是例如叔胺、碱性N-杂芳族化合物、碱金属氢化物、碱金属氨基化物、碱金属碳酸盐、碱金属氢氧化物或离子交换剂。

1-未取代的3-氨基吡咯
的制备方法

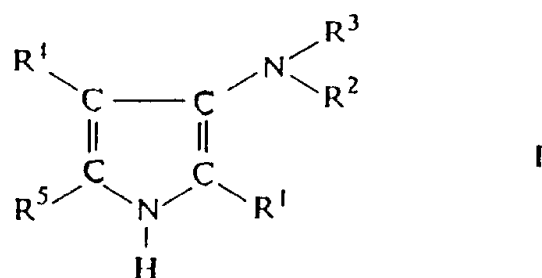
本发明涉及制备1-未取代的3-氨基吡咯的方法。所述化合物的重要性在于具有中枢神经系统活性，尤其是抗惊厥活性，可用作药物。本发明可用于化学和制药工业。

已经知道，3-吗啉代吡咯-2-羧酸酯可以从3-氨基硫代丙烯酰胺和甘氨酸酯制备(A. Knoll, J. Liebscher *Khim. Geterotsykl. Soedin.* 1985, 628)。具有药理活性尤其是中枢神经系统活性的3-氨基吡咯一般可以从开链的前体用不同的方法制备(EP-OS-0431371)。此外，在4-位带有氨基羰基(DE 2605419)或羰基(US 4198502)的3-氨基吡咯已被分类为对中枢神经系统有效的物质。已知方法的缺点是，它们或者需要多步反应或者产生危害健康的副产物如硫醇。已经知道，N-取代的1,2-噻唑鎓盐可以通过环转化反应形成噻吩(C. W. Bird, G. W. H. Cheeseman in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt, 1984, Vol. 4, p144)。最后，还知道，异噻唑鎓盐在碱存在下容易裂解2-位取代基(S. Rajappa, G. B. Advani, R. Sreenivasan *Indian J. Chem.* V. 15 (1977) 848)。

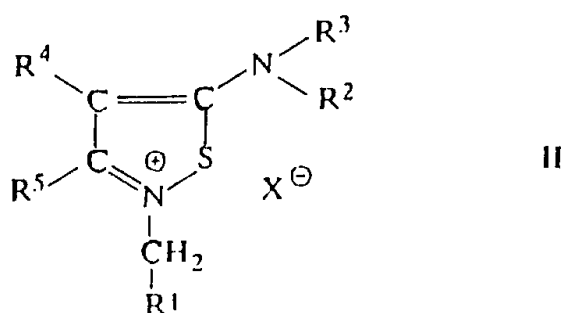
本发明的任务是提供一种新的制备具有药理作用的1-未取代的3-氨基吡咯的方法，该方法可一步制得所述化合物，而不形成危害健康的副产物。

按照本发明，本发明的任务通过下法完成，其特征在于，在碱存

在下，将通式II的1,2-噻唑鎓盐有利地环转化成通式I的1-未取代的3-氨基吡咯，



式中 R^1 表示氢、烷基、链烯基、芳基、杂芳基、硝基、氰基、酰基、烷氧羰基、氨基羰基、芳氧羰基或磺酰基； R^2 和 R^3 相同或不同，表示氢、芳基或烷基，它们可以被杂原子取代， R^2 和 R^3 也可以一起形成亚烷基桥，该亚烷基可以含有杂原子如氮、氧或硫或者说可以被这些杂原子所取代； R^4 和 R^5 相同或不同，表示氢、烷氧羰基、氨基羰基或氨基硫代羰基、未取代的或取代的烷基或芳基或杂芳基；



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^2/R^3 ， R^4 和 R^5 具有前述意义，其中 X^\ominus 表示酸根阴离子，例如卤离子、高氯酸根离子、四氟硼酸根离子、硫酸氢根离子、硫酸根离子、氢氧根离子或三氟甲磺酸根离子(Triflat)。




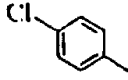

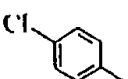

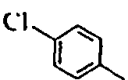

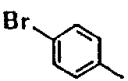

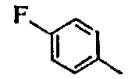
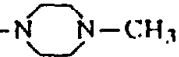
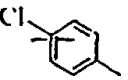
作为碱，可以使用例如叔胺、碱性N-杂芳族化合物、碱金属氢化物、碱金属氨基化物、碱金属碳酸盐、碱金属氢氧化物或离子交换剂。本发明的方法用一步反应合成通式I的1-未取代的3-氨基吡咯，而不形成危害健康的副产物如硫化氢或硫醇。制得的化合物具有很高

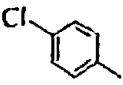
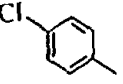
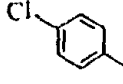

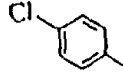

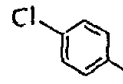
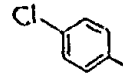






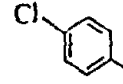
的抗惊厥活性。

令人惊奇的是，在转化过程中，没有观察到通式II的1,2-噻唑鎓盐的2-位取代基的裂解。本发明的方法描述了一种新的基本的合成吡咯框架的方法，即通过1,2-噻唑的环转化形成所述杂环。通过环转化反应，也可以制备不能用迄今为止已知的方法制备的吡咯类化合物。本发明方法的收率高，产物单一，通常可通过简单地重结晶来精制。

下面通过一些具体实施例更详细地解释本发明。

表1：通式I 的1-未取代的3-氨基吡咯

编号	R ¹	-NR ² R ³	R ⁴	R ⁵	经验式 MG(g/mol)	熔点(°C) (重结晶)	收率 (%)
1	-COOCH ₃			-H	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ 286,32	179-181 (CH ₃ OH)	81,4
2	-COOCH ₃			-H	C ₁₆ H ₁₇ N ₂ O ₃ Cl 320,76	191-193 (CH ₃ OH)	77,6
3	-COOC ₄ H ₉ (i)			-H	C ₁₉ H ₂₃ N ₂ O ₃ Cl 362,84	212-214 (i-C ₄ H ₉ OH)	75,1
4	-COOC ₄ H ₉			-H	C ₁₉ H ₂₃ N ₂ O ₃ Cl 362,84	161-163,5 (CH ₃ OH)	63,0
5	-COOC ₂ H ₅			-H	C ₁₇ H ₁₉ N ₂ O ₃ Br 379,24	189-192 (C ₂ H ₅ OH)	82,0
6	-COOC ₂ H ₅			-H	C ₁₇ H ₁₉ N ₂ O ₃ F 318,34	183,5-185 (C ₂ H ₅ OH)	81,4
7	-COOCH ₃			-H	C ₁₇ H ₂₀ N ₃ O ₂ Cl 333,81	207-209 (CH ₃ OH)	68,3

编号	R ¹	-NR ² R ³	R ⁴	R ⁵	经验式 MG(g/mol)	熔点(°C) (重结晶)	收率 (%)
8	-COOC ₂ H ₅	-N(CH ₂) ₆ N-CH ₃		-H	C ₁₈ H ₂₂ N ₃ O ₂ Cl 347,83	239-241 (C ₂ H ₅ OH)	81,3
9	-COOCH ₃	-N(CH ₂) ₆ S		-H	C ₁₆ H ₁₇ N ₂ O ₂ SCl 336,82	194,5-196 (CH ₃ OH)	72,8
10	-COOC ₂ H ₅	-NH ₂		-H	C ₁₃ H ₁₃ N ₂ O ₂ Cl 264,70	99-100 (C ₆ H ₁₂)	40,7
11	-COOC ₂ H ₅	-NHCH ₂ - 		-H	C ₂₀ H ₁₉ N ₂ O ₂ Cl 354,82	111-112 (C ₂ H ₅ OH)	83,6
12	-COOCH ₃	-N(CH ₂) ₆ O		-H	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₃ 287,31	252(Zers.) (CH ₃ OH)	69,5
13	-COOCH ₃	-N(CH ₂) ₆ HC-C(=O)COC ₂ H ₅		-H	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₄ Cl 390,85	145-146 (C ₂ H ₅ OH)	73,8
14	-COOCH ₃	-N(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂		-H	C ₁₇ H ₂₂ N ₃ O ₂ Cl 335,82	138 (C ₂ H ₅ OH)	91,2
15	-COOCH ₃	-NH- 		-CH ₃	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂ 306,35	163-65 (CH ₃ OH)	99,0
16	-CN	-NH- 		-CH ₃	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ 273,33	189-190 (CHCl ₃)	82,1
17	-COOCH ₃	-NH- 	-COOC ₂ H ₅	-CH ₃	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ 302,32	162-163 (C ₂ H ₅ OH)	96,5
18	-CO- 	-N(CH ₂) ₆ O		-H	C ₂₁ H ₁₉ N ₂ O ₂ Cl 366,83	207-208 (C ₆ H ₆)	66,0

制备通式I 的1-未取代的3-氨基吡咯的一般操作规程:

将0.01 mol 通式II的1,2-噻唑鎓盐溶于40-50 ml 乙醇、甲醇、乙腈或氯仿中, 加入稍过量的叔胺、N-杂芳族化合物、碱金属氢氧化物或碱金属碳酸盐, 加热回流5 分钟。滤掉通常在热状态下已沉淀出的大部分游离硫。将母液在0 ℃冷却, 大约2-3 小时后, 吸滤出沉淀出的通式I 的3-氨基吡咯结晶, 用适当的溶剂重结晶。通过浓缩母液、用水再沉淀或对母液进行柱层析纯化, 可得较表I 所列数值更高的收率。

在1,2-噻唑鎓盐与碱金属氢氧化物反应时, 用二甲基甲酰胺、二噁烷或四氢呋喃作溶剂。然后将反应混合物倒到冰水中, 过滤, 和重结晶。

制备1-未取代的3-氨基吡咯的代表性操作规程:

实 施 例 1

4-(4- 氯苯基)-3-(吗啉-1- 基) 吡咯-2- 羧酸正丁酯

将0.01 mol 4-(4- 氯苯基)-5-(吗啉-4- 基)-N-丁氧羰基甲基-1,2- 噻唑鎓溴化物溶于50 ml 乙醇中, 滴加在5 ml 乙醇中的0.012 mol 三乙胺。将溶液在搅拌下加热至沸。趁热滤出析出的硫, 将母液与10 ml 热水混合。将溶液在0 ℃冷却, 吸滤出沉淀出的结晶物, 通过溶于二氯甲烷中除去附着的硫。将二氯甲烷溶液浓缩至干, 残留物用甲醇处理, 吸滤出沉淀出的结晶, 然后干燥。

收率2.28 g(理论量的63%)

元素分析(计算值/ 实验值):

C: 62.89 / 62.62 H: 6.39 / 6.44 N: 7.72 / 7.80

Cl: 9.77 / 9.78

实 施 例 2

4-(4- 氯苯基)-3-(4- 甲基哌嗪-1- 基) 吡咯-2- 羧酸甲酯

将0.01mol 4-(4-氯苯基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-甲氧羰基甲基-1,2-噻唑鎓碘化物在50ml 甲醇中加热回流5分钟。将溶液在0℃冷却2小时后吸滤出沉淀出的结晶，用甲醇重结晶。

收率: 2.27g(理论量的68%)

元素分析(计算值/实测值)

C: 61.16/61.39 H: 6.04/5.90 N: 12.59/12.49

Cl: 10.62/10.61

实 施 例 3

3-(吗啉-4-基)-4-(吡啶-4-基)吡咯-2-羧酯甲酯

将0.01mol 5-(吗啉-4-基)-4-(吡啶-4-基)-N-甲氧羰基甲基-1,2-噻唑鎓碘化物在40ml 1N氢氧化钠乙醇溶液中加热煮沸2分钟。将溶液冷却，吸滤出沉淀出的结晶，然后，通过柱层析除去附着的硫并纯化。

收率: 2g(理论量的69.5%)

元素分析(计算值/实测值):

C: 62.70/62.89 H: 5.96/6.00 N: 14.63/14.67

实 施 例 4

3-苄氨基-4-(4-氯苯基)吡咯-2-羧酸乙酯

将0.01mol 5-苄氨基-4-(4-氯苯基)-N-乙氧羰基甲基-1,2-噻唑鎓溴化物在40ml 0.01N碳酸钾的含水乙醇溶液中回流下煮沸5分钟。在0℃冷却后，吸滤出结晶物，用乙醇重结晶。

收率: 2.97g(理论量的83.6%)

元素分析(计算值/实验值):

C: 67.69/67.54 H: 5.40/5.38 N: 7.90/8.00

Cl: 9.99/10.13。

通式I 的1-未取代的3-氨基吡咯的抗惊厥活性:

最大电痉挛(小白鼠)

3-(吗啉-4-基)-4-苯基吡咯-2-羧酸甲酯:

剂量: $1 \cdot 10^{-3}$ mol/kg 腹腔注射=100% 痉挛抑制.

4-(4-氯苯基)-3-(硫代吗啉-4-基)吡咯-2-羧酸甲酯:

剂量: $5 \cdot 10^{-4}$ mol/kg 腹腔注射=80% 痉挛抑制。