

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

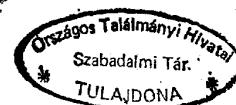
SZABADALMI LEÍRÁS

(21) 4960/86 (22) A bejelentés napja: 84. 12. 20.
A bejelentés elsőbbsége:
(33) FR
(32) 83. 12. 21.
(31) (83.20474)

(41) (42) Közzététel napja: 86. 12. 29.
(45) A leírás megjelent: 89. 12. 01.

(11) (13)
196 801 B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl. 4:
C 07 D 487/04
513/04
A 61 K 31/40
31/425
31/54



Feltaláló(k): (72)

Fabre Jean-Louis, James Claude, Lavé Daniel, Párizs, Farge Daniel, Thiais FR

Szabadalmas: (73)

Rhone-Poulenc Santé, Courbevoie, FR

(54) ELJÁRÁS ORTO-KONDENZÁLT PIRROL-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

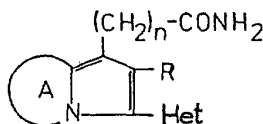
A találmány az (I) általános képletű új orto-kondenzált pirrol-származékok előállítására vonatkozik.

A képletben a definíciók bizonyos megszorításokkal értendők, s jelentésük az alábbi lehet:

n 0 vagy 1,
Het 3-piridil vagy 5-tiazolil-csoport,
R hidrogénatom, halogénatom vagy metilcsoport, és
A a pirrolgyűrűvel együtt meghatározott pirrolo-tiazol-, pirrolo-tiazin- vagy HO-helyettesített pirrolizin-gyűrűt alkot.

A vegyületek a megfelelő nitril hidrolizisével állíthatók elő.

A vegyületeknek trombozisellenes hatásuk van.



(1)

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új, orto-kondenzált pirrol-származékok, valamint ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletben

(A) A a pirrol-gyűrűvel együtt, amelyhez kondenzálódik, 1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol- vagy 1,2-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c]-1,3-tiazin-gyűrűt alkot,

n értéke 0,

Het 3-piridilcsoport és

R jelentése halogénatom vagy emtilcsoport, vagy

(B) A a pirrol-gyűrűvel együtt, amelyhez kondenzálódik, hidroxilcsoporttal szubsztituált 2,3-dihidro-1H-pirrolizin- vagy 2,3-dihidro-pirrolo[2,1-b]tiazolgyűrűt alkot,

R jelentése hidrogénatom,

n értéke 0 és

Het 3-piridilcsoport,

(C) A a pirrol-gyűrűvel együtt, amelyhez kondenzálódik, 1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazolgyűrűt alkot,

R hidrogénatom és

Het 5-tiazolilcsoport és n értéke 0, vagy

het 3-piridilcsoport és n értéke 1.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű nitrilt – a jelképek a fent meghatározottak – hidrolizálunk.

A hidrolizist minden olyan módszerrel megvalósíthatjuk, amely a szakember számára ismert egy nitrilnek amiddá való átalakítására, a molekula többi részének érintése nélkül, nevezetesen lúgos közegben szerves oldószerben, például terc-butanolban 30 és 85 °C között való melegítéssel, vagy tömény savas közegben 20 és 100 °C között.

Azokat a (II) általános képletű nitrileket, amelyek képletében n értéke 0, és a többi jelkép az előzőekben meghatározott, előállíthatjuk egy (III) általános képletű nitrilnek – X halogénatom, például klór- vagy brómatom és R a fent meghatározott – egy (IV) általános képletű vegyülettel – a jelképek az előzőekben meghatározottak – való reagáltatásával.

A reakciót rendszerint ecetsav-anhidridben 80–130 °C-on való melegítéssel valósíthatjuk meg.

A (III) általános képletű vegyületek előállíthatók a következő irodalmi közleményekben ismertetett módszerekkel vagy módosításaikkal: L. Seclercq és A. Bruylants, Bull. Soc. chim. belges, 58, 5 (1949) vagy J. C. Pommelet és munkatársai, Angew. Chem., 93, 594 (1981), vagy R. Carrie és munkatársai, Bull. Soc. chim. France, 1963 (1976) vagy H. Brintzinger és munkatársai, Angew. Chem. 60, 312 (1948).

A (IV) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk egy (V) általános képletű vegyületnek – X₂ halogénatom, vagy a gyökkel, amelyhez kapcsolódik, vegyes anhidridet alkot – egy (VI) általános képletű vegyülettel – A a fenti jelentésű és R₀ hidrogénatom vagy alkilcsoport – kondenzálásával, majd hidrolizissal, ha R₀ alkilcsoportot jelent és/vagy a (IV) általá-

nos képletben A hidroxilcsoporttal szubsztituált pirrolidincsoportot jelenthet.

Az (V) általános képletű vegyületnek a (VI) általános képletű vegyülettel való kondenzálását rendszerint közömbös szerves oldószerben, például kloroformban, savmegkötőszert, például trietil-amin jelenlétében 0 és 65 °C között valósítjuk meg.

Ila R₀ jelentése alkilcsoport és/vagy A jelentése hidroxilcsoporttal szubsztituált pirrolidincsoport, a hidrolizist a szakember számára minden olyan ismert módszerrel valósíthatjuk meg, amely alkalmas észternek savvá és/vagy alkohollá való átalakítására a molekula többi részének károsítása nélkül, nevezetesen lúgos vizes közegben, vagy vizes alkoholos oldószerben, például vizes etanolban 20 és 80 °C között való melegítéssel.

A (VI) általános képletű vegyületek előállíthatók a következő irodalmi közleményekben ismertetett módszerekkel vagy módosításaikkal: J. C. Wriston és C. G. McKenzie, J. Biol. Chem., 225, 607 (1957) vagy S. Wolff, G. Militello és munkatársai, Tet. Letters, 3913 (1979) vagy R. L. Johnson, E. E. Smisson és N. P. Plotnikoff, J. Med. Chem., 21, 165 (1978).

A (II) általános képletű nitrileket, amelyek képletében n értéke 1 és a többi jelkép az előzőekben meghatározott, előállíthatjuk egy (VII) képletű tizolmetil-izocianidnak egy (VIII) általános képletű karbonil-származékkal – a jelképek az előzőekben megadottak – való kondenzálásával.

A kondenzálást rendszerint két egymást követő lépésben végezzük:

a) oldószerben, például 1,2-dimetoxi-etánban, dimetil-szulfoxidban, vagy hexametil-foszforamidban bázis, például kálium-terc-butilat jelenlétében –60 °C és 0 °C között reagáltatunk, majd

b) a reakciót 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten folytatjuk, miután alkoholt például metanolt adtunk hozzá.

A (VIII) általános képletű karbonil-származékokat előállíthatjuk egy (IX) általános képletű vegyületnek – R a fent meghatározott és X₃ halogénatom, például klór- vagy brómatom – egy (IV) általános képletű vegyülettel való reagáltatásával.

Rendszerint ecetsav-anhidridben 80 és 130 °C között reagáltatunk.

A (IX) általános képletű vegyületek előállíthatók a következő irodalmi közleményekben ismertetett módszerekkel vagy módosításaikkal: H. Schulz és H. Wagner, Angew. Chem. 62, 105 (1950) vagy H. Hibbert, E. O. Houghton és K. A. Taylor, J. Amer. Chem. Soc., 51, 611 (1929).

A (VIII) általános képletű vegyületek, amelyek képletében A az előzőekben meghatározott, előállíthatók egy (X) általános képletű vegyület – A, R és Het az előzőekben megadott – formulázásával. A formulázást a szakember számára ismert, minden olyan módszerrel megvalósíthatjuk, amely alkalmas pirrolgyűrű formulázására a molekula többi részének átalakulása nélkül, elsősorban foszforil-klorid és dimetil-formamid elegyével 0 és 20 °C között.

A (X) általános képletű vegyületek előállíthatók egy (XI) általános képletű sav – A, Het és R az előzőekben meghatározott – ismert módon való de-

karboxilezésével, például rézpor jelenlétében való melegítéssel.

A (XI) általános képletű savak előállíthatók olyan (II) általános képletű nitrilek hidrolízisével, amelyek képletében n értéke 0 és a többi jel az előzőekben meghatározott.

A (II) általános képletű nitrilek hidrolízisét megvalósíthatjuk a szakember számára ismert olyan módszerekkel, amely alkalmas nitrilnek savvá való átalakítására a molekula többi részének befolyásolása nélkül. Általában előnyös bázikus közegben magas forráspontú alkoholban, például káliummal etilén-glikolban 100°C és a reakcióelegy forráspontja között hidrolizálni.

Ha az előzőekben ismertetett eljárások különböző szakaszaiban bizonyos reakciók a molekulában jelenlévő csoportokkal nem összeférhetők, természetesen ezeket a csoportokat előzőleg védeni kell. A védelmet és a védőcsoportok eltávolítását bármely ismert módszerrel megvalósíthatjuk.

Az (I) általános képletű új vegyületeket a szokásos ismert módszerekkel, például kristályosítással, kromatográfiával, vagy savas vagy bázikus közeggel végzett fokozatos extrahálással tisztíthatjuk.

I. A. Benages és S. M. Albonico közleményéből [J. Org. Chem. 43, 4273 (1978)] ismertek pirrolo[1,2-c]tiazolok, de az ismert vegyületek pirrolgyűrűjén sem amidcsoport, sem heterociklusos csoport nincs. Az ismert vegyületek farmakológiai tulajdonságai sem ismeretesek.

Az (I) általános képletű vegyületeknek értékes farmakológiai tulajdonságaik vannak, és trombózis állapotok megelőzésére és gyógyítására használhatók. A vegyületek egereknél 100 mg/kg -nál kisebb perorális adagban hatásosnak bizonyultak sorozatos tromboxán A_2 képződési vizsgálatban [R. J. Flower és munkatársai módszere szerint Brit. J. Pharmacol. 74 (4) 791 P (1981)].

Az (I) általános képletű vegyületeknek kis toxicitásuk van. LD_{50} értékük általában $300\text{--}900\text{ mg/kg}$ egereken perorálisan beadva.

Az (I) általános képletű új vegyületeket mint ilyeneket, vagy gyógyászatilag elfogadható sóikat, azaz az alkalmazott adagban nem toxikus sóik alakjában használhatjuk fel gyógyászati célokra.

A gyógyászatilag elfogadható sókra példaként megemlíthetjük az ásványi savakkal alkotott addíciós sókat, például hidrokloridot, szulfátot, nitrátot, foszfátot vagy szerves savakkal alkotott addíciós sókat, például acetátot, propionátot, szukcinátot, benzoátot, fumarátot, maleátot, metánszulfonátot, izeionátot, teofilin-acetátot, szalicilátot, fenolfitalinátot, metilén-bisz-béta-oxinaftoátot vagy ezeknek szubsztituált származékait.

Különösen értékesek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

(A) A a pirrolgyűrűvel együtt, amelyhez kondenzálódik, 1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol- vagy 1,2-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c]-1,3-tiazingyűrűt alkot,

n értéke 0,
Het 3-piridilcsoport és
R halogénatom vagy metilcsoport vagy

(B) A a pirrolgyűrűvel együtt, amelyhez kondenzálódik, 2,3-dihidro-pirrolo[2,1-b]tiazolgyűrűt alkot,

5 R hidrogénatom,
 n értéke 0, és
Het 3-piridilcsoport.

10 A következő példák szemléltetik a találmány szerinti eljárás gyakorlati megvalósítását anélkül azonban, hogy az oltalmi kört korlátoznák.

1. példa

15 3,6 g porított kálium-karbonát és 2,6 g 6-metil-5-(3-piridil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-karbonitril 75 ml *tert*-butanolal készült szuszpenzióját 10 óra hosszat kb. 81°C -on melegítjük. Ezután a szuszpenziót 20 500 ml desztillált vízre öntjük és a kapott oldatot 3 óra hosszat kb. 4°C -on keverjük. A kivált kristályokat kiszűrjük, 5-ször összesen 125 ml desztillált vízzel mossuk, 2,7 kPa nyomáson és kb. 20°C -on kálium-karbonát-pasztillák jelenlétében szárítjuk. 2,3 g terméket kapunk, amely 212°C -on olvad. Ezt a terméket 25 150 ml forró etanolban oldjuk. A kapott oldathoz 0,5 g derítőszenet adunk és forrón szűrjük. A szüredéket 1 óra hosszat kb. 4°C -on hűtjük. A kivált kristályokat kiszűrjük, összesen 50 ml etanollal kétszer és összesen 75 ml dietiléterrel háromszor mossuk, 2,7 kPa nyomáson és kb. 20°C -on kálium-karbonát-pasztillák jelenlétében szárítjuk. 1,6 g 6-metil-5-(3-piridil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-karboxamidot kapunk 30 222 $^\circ\text{C}$ -on.

A 6-metil-5-(3-piridil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-karbonitrilt a következő módon állíthatjuk elő:
40 19 g N-nikotinoil-tiazolidin-4-karbonsavnak és 58,4 g 2-bróm-2-buten-nitrilnek 120 ml ecetsavanhidriddel készült szuszpenzióját 1 óra hosszat kb. 100°C -on melegítjük. A kapott oldatot 2,7 kPa nyomáson és kb. 80°C -on szárazra bepároljuk. A maradékot 45 150 ml desztillált vízben szuszpendáljuk. A szuszpenzióhoz 150 ml 10n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk és 30 percig kb. 20°C -on keverjük. Ezután hozzáadunk 300 ml metilénkloridot, a szerves fázist dekantálással elkülönítjük és a vizes fázist kétszer 50 600 ml metilénkloriddal extraháljuk. A szerves kivonatokat egyesítjük, háromszor összesen 300 ml desztillált vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, hozzáadunk 0,5 g derítőszenet, szűrjük, 2,7 kPa nyomáson és kb. 60°C -on szárazra bepároljuk. 2,6 g nyerstermékot kapunk. Ezt a terméket 55 320 g kovasavgélt (0,04–0,063 mm) tartalmazó 4 cm átmérőjű oszlopon kromatografáljuk. Etil-acetát és ciklohexán 70:30 térf.arányú elegyével 51 kPa nyomáson eluálunk és 50 ml frakciókat gyűjtünk. Az első kilenc frakciót félretesszük, a következő nyolc frakciót egyesítjük, 2,7 kPa nyomáson és kb. 60°C -on szárazra bepároljuk. 1,1 g terméket kapunk. Ezt a terméket egy másik azonos műveletben 60 4 g termékkel egyesítjük és 75 ml forró acetónitrilben oldjuk. A kapott oldatot forrón szűrjük.
65

A szüredéket kb. 20 °C-on hűtjük. A kivált kristályokat kiszűrjük, kétszer összesen 20 ml acetonnal és háromszor összesen 75 ml dietiléterrel mossuk, majd 2,7 kPa nyomáson kb. 20 °C-on kálium-karbonát-pasztillák jelenlétében szárítjuk. 2,6 g 6-metil-5-(3-piridil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-karbonitrilt kapunk krémszínű kristályok alakjában. Olvadáspontja 190 °C.

Az N-nikotinoil-tiazolidin-4-karbonsavat a következő módon állíthatjuk elő.

400 g tiazolidin-4-karbonsavnak és 613 g trietilaminnak 4500 ml kloroformmal készült oldatához 1 óra alatt 30–52 °C-on 534 g nikotinoil-klorid-hidrokloridot adunk. A kapott oldatot 4 óra hosszat kb. 64 °C-on melegítjük, ezután 16 óra hosszat kb. 20 °C-on keverjük, majd a kivált kristályokat kiszűrjük, háromszor összesen 1500 ml kloroformmal, majd háromszor összesen 1500 ml dietiléterrel mossuk, 2,7 kPa nyomáson és kb. 20 °C-on kálium-karbonát-pasztillák jelenlétében szárítjuk. 403 g N-nikotinoil-tiazolidin-4-karbonsavat kapunk fehér kristályok alakjában, amely 190 °C-on olvad.

A 2-bróm-2-buten-nitrilt L. Leclercq and A. Bruylants módszere szerint Bull. Soc. Chim. belges, 58, 5 (1949) állíthatjuk elő.

2. példa

6,5 g 2-[5-(3-piridil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-il]-acetonnitril és 8,9 g porított kálium-karbonát 110 ml terc-butilalkohollal készített szuszpenzióját körülbelül 80 °C hőmérsékletre melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 15 percen keresztül. A szuszpenziót 1500 ml desztillált vízbe öntjük és az elegyet 1200 ml összetérfogatú metilén-kloriddal négyszer k rázzuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, 750 ml összetérfogatú desztillált vízzel háromszor mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, 0,5 g aktív szenet adunk hozzá, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 60 °C hőmérsékleten szárazra pároljuk. Ily módon 4,9 g 174 °C olvadáspontú terméket kapunk. Ezt a terméket egy másik, előző művelet során előállított 0,6 g azonos termékkel egyesítjük és 150 ml forró etanolban oldjuk.

A kapott oldatot 0,5 g aktív szénrel derítjük és forrón szűrjük. A szűrletet 1 óra alatt körülbelül 4 °C-on hűtjük. A kapott kristályokat szűrővel elkülönítjük, 75 ml összetérfogatú, körülbelül 4 °C-os etanollal háromszor, és 75 ml összetérfogatú dietiléterrel háromszor mossuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 20 °C-on, kálium-karbonát-pasztillák jelenlétében szárítjuk. Ily módon 3,4 g 2-[5-(3-piridil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-il]-acetamidot kapunk 176 °C olvadáspontú, világossárga kristályok formájában.

A 2-[5-(3-piridil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-il]-acetonnitrilt az alábbiak szerint állítjuk elő:

8,7 g kálium-terc-butillát 140 ml dimetoxi-etánban elkészített oldatát körülbelül –30 °C-ra hűtjük, és 20 perc alatt körülbelül –30 °C-on az oldathoz 7,5 g tozil-metil-izocianid 50 ml dimetoxi-etánnal készített oldatát adjuk. A kapott oldatot körülbelül –60 °C-ra

hűtjük, majd 30 perc alatt a hőmérsékletet körülbelül –60 °C-on tartva, az oldathoz 8 g 5-(3-piridil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-karbonsavalehid 70 ml dimetoxi-etánnal készített oldatát adjuk. A kapott oldat hőmérsékletét 1 óra alatt körülbelül 0 °C-ra növeljük, majd ezen a hőmérsékleten 1 óra 20 percen át tartjuk. Az oldathoz ezután 15 perc alatt 3–7 °C-on 150 ml metanolt adunk. A kapott oldatot körülbelül 72 °C-ra melegítjük 1 óra 15 perc alatt, majd az oldatot 16 órán keresztül 20 °C körüli hőmérsékleten keverjük. Az oldószer háromnegyed részét csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 40 °C-on eltávolítjuk. A bepárlási maradékot 350 ml desztillált víz és 250 ml etil-acetát elegyében felvesszük. A szerves fázist dekantálással elkülönítjük, és a vizes fázist 730 ml összetérfogatú etilacetáttal háromszor extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, 450 ml összetérfogatú desztillált vízzel háromszor mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. 0,5 g aktív szenet adagolunk, az oldatot szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 50 °C-on szárazra pároljuk. Ily módon 7,6 g nyerstermékot kapunk. A terméket 2,7 cm átmérőjű oszlopon – mely 75 g 0,063–0,2 cm átmérőjű szilícium-dioxidot tartalmaz – eluálószerként ciklohexán és etilacetát elegyet alkalmazva kromatografáljuk és 200 ml térfogatú frakciókat gyűjtünk össze. A ciklohexán és etilacetát eleggyel (50:50 térfogatarány) eluált első két frakciót félretesszük. A ciklohexán és etilacetát eleggyel (50:50 térfogatarány) eluált további három frakciót és az etilacetátos elucióból származó következő frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 60 °C-on bepároljuk. Ily módon 6 g 2-[5-(3-piridil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-il]-acetonnitrilt kapunk 92 °C olvadáspontú, világossárga színű kristályok formájában.

Az 5-(3-piridil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-karboxaldehydhez a 0 118 321 számon nyilvánossághozott európai szabadalmi bejelentésben foglaltak szerint állítjuk elő.

3. példa

6,5 g porított kálium-karbonát és 4,6 g 6-ciano-és 7-ciano-5-(5-tiazolil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol keverék (20:80 arány) 100 ml terc-butilalkohollal készített szuszpenzióját 100 °C hőmérsékletre előmelegített fürdőn 2 percig visszafolytatás közben forraljuk. A kapott szuszpenziót 800 ml desztillált vízbe öntjük, és a kapott kristályokat szűrővel elkülönítjük, 300 ml összetérfogatú desztillált vízzel hatszor, 75 ml összetérfogatú acetonnal háromszor mossuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 20 °C hőmérsékleten, kálium-karbonát-pasztillák jelenlétében szárazra pároljuk. Ily módon 1,8 g, 230 °C olvadáspontú terméket kapunk.

Az előzőekben kapott szűrletet 1000 ml összetérfogatú metilén-kloriddal háromszor, és 1000 ml összetérfogatú etil-acetáttal háromszor mossuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 60 °C-on szárazra

pároljuk. Ily módon 1 g, 213 °C olvadáspontú terméket kapunk. Ezt a terméket egyesítjük az előzőekben kapott 1,8 g, és egy másik műveletből származó 1,2 g termékkel. A három részt 200 ml forró 1-butanolban oldjuk. A kapott oldathoz 0,5 g aktív szenet adunk és forrón szűrjük. A szűrletet 2 óra alatt körülbelül 4 °C-on hűtjük. A kapott kristályokat szűrővel elkülönítjük, 20 ml össztérfogatú 1-butanollal kétszer, 50 ml össztérfogatú etanollal kétszer, és 75 ml össztérfogatú dietil-éterrel háromszor mossuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 20 °C-on, kálium-karbonát-pasztyillák jelenlétében szárítjuk. Ily módon 1,2 g 5-(5-tiazolil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-karbonamidot kapunk 236 °C olvadáspontú, narancssárga kristályok formájában.

A 20:80 arányú 6-ciano- és 7-ciano-5-(5-tiazolil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol keveréket az alábbiak szerint állítjuk elő:

13,1 g tiazolidin-4-karbonsav és 9,8 g trietilamin 360 ml kloroformmal készített oldatához 15 perc alatt 23–36 °C-on 14,1 g 5-klórformil-tiazol 120 ml kloroformmal készített oldatát adjuk.

A kapott oldatot körülbelül 64 °C-ra melegítjük és ezen az értéken tartjuk 2 óra 15 percen keresztül. Ezután a reakcióelegyet 16 órán keresztül, körülbelül 20 °C-on keverjük, az oldószert csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 60 °C-on lepároljuk, és a bepárlási maradékot 350 ml acetonban felveszük. A kapott szuszpenziót szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 60 °C-on szárazra pároljuk. Az így kapott 26,4 g terméket 77 ml 2-klór-akrilonitril és 96 ml ecetsav-anhidrid elegyében oldjuk. A kapott oldatot körülbelül 90 °C-ra melegítjük, ezen a hőmérsékleten 2 óra 45 percen át tartjuk, majd körülbelül 20 °C-on 16 órán át keverjük. A kapott kristályokat szűrővel elkülönítjük, 150 ml össztérfogatú ecetsav-anhidriddel kétszer, és 225 ml össztérfogatú acetonnal háromszor mossuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 20 °C-on, kálium-karbonát-pasztyillák jelenlétében szárítjuk. Ily módon 7,2 g terméket kapunk. Ezt a terméket 150 ml vízben szuszpendáljuk. A szuszpenziót 150 ml 10 n vizes nátrium-hidroxid-oldathoz adjuk.

A kapott kristályokat szűrővel elkülönítjük, 200 ml össztérfogatú desztillált vízzel négyszer mossuk, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 20 °C-on kálium-karbonát-pasztyillák jelenlétében szárítjuk. A fentiek szerint eljárva 4,6 g 6-ciano- és 7-ciano-5-(5-tiazolil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol kapunk 155 °C olvadáspontú, gesztenyebarna színű kristályok formájában. A magmágneses rezonancia-spektrom alapján az arány 20:80.

4. példa

5,5 g 7-metil-6-(3-piridil)-1,2-dihidro-4H-pirrolo-[1,2-c]-1,3-tiazin-8-karbonitril 70 ml, 12 n vizes sósavval készített oldatát 1 óra 30 percen keresztül 80–86 °C-on keverjük, majd 7 óra 30 percen át körülbelül 96 °C-on tartjuk. A kapott oldatot körülbelül 20 °C-on, 16 órán keresztül keverjük, majd az

oldathoz 20 ml 12 n vizes sósavat adunk, és az oldatot 6 óra 30 percen keresztül 98 °C körüli hőmérsékleten tartjuk. A kapott oldathoz 100 ml desztillált vizet adunk és a pH-értéket kálium-karbonát adagolásával körülbelül 9-re állítjuk. A kapott szuszpenziót 450 ml össztérfogatú metilén-klorid és metanol (9:1 térfogatarány) eleggyel háromszor extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, 100 ml össztérfogatú desztillált vízzel kétszer mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, 0,5 g aktív szenet adagolunk, szűrés után az oldatot csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 50 °C-on bepároljuk. Ily módon 0,8 g nyersterméket kapunk, amelyet 6 cm átmérőjű 480 g, 0,04–0,063 cm átmérőjű szilícium-dioxidon kromatografálunk. Az eluciót csökkentett nyomáson (51 kPa) etil-acetát és metanol 95:5 térfogatarányú eleggyével végezzük és a 200 ml térfogatú frakciókat összegyűjtjük. Az első 9 frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 50 °C-on szárazra pároljuk. Ily módon 1,8 g terméket kapunk, melyet egy előző műveletben kapott 0,3 g termékkel egyesítünk, majd ezeket 60 ml térfogatú forró etanolban oldjuk. A kapott oldathoz 0,5 g aktív szenet adunk és forrón szűrjük. A szűrletet körülbelül 4 °C-on tartjuk 16 órán keresztül. A kivált kristályokat szűrővel elkülönítjük, 4 ml össztérfogatú, körülbelül 4 °C-on etanollal kétszer, 12 ml össztérfogatú dietil-éterrel háromszor mossuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 20 °C-on kálium-karbonát-pasztyillák jelenlétében szárítjuk. Fentiek szerint eljárva 1,3 g 7-metil-6-(3-piridil)-1,2-dihidro-4H-pirrolo-[1,2-c]-1,3-tiazin-8-karbonamidot kapunk 220 °C olvadáspontú, fehér kristályok formájában.

A 7-metil-6-(3-piridil)-1,2-dihidro-4H-pirrolo-[1,2-c]-1,3-tiazin-8-karbonitrilt az alábbiak szerint állítjuk elő:

9 g N-nikotinoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1,3-tiazin-4-karbonsav 100 ml ecetsav-anhidriddel készített oldatához körülbelül 80 °C-on 8 perc alatt 36 g 2-klór-krotonitrilt adunk. A kapott oldatot 3 órán keresztül 85–90 °C-on tartjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 80 °C hőmérsékleten eltávolítjuk. Az olajos bepárlási maradékot 100 ml desztillált vízben oldjuk, és a kapott oldat pH-ját szilárd kálium-karbonát hozzáadásával, majd 10 ml vizes 4n nátrium-hidroxid-oldattal körülbelül 10-re állítjuk. A bázisos oldatot 500 ml össztérfogatú etil-acetáttal ötször extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, 400 ml össztérfogatú desztillált vízzel ötször mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, 0,5 g aktív szénrel derítjük, az oldatot szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 50 °C-on szárazra pároljuk. Az így kapott 6,9 g, 130 °C olvadáspontú nyersterméket egy előző műveletben kapott 4,3 g termékkel egyesítjük, és 60 ml forró izopropanolban oldjuk. A kapott oldathoz 0,5 g aktív szenet adunk és forrón szűrjük. A szűrletet körülbelül 4 °C-ra hűtjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 16 órán keresztül. A kivált kristályokat szűrővel elkülönítjük, 15 ml, körülbelül 4 °C-on desztillált vízzel háromszor, és 30 ml össztérfogatú izopropil-éterrel háromszor mossuk, majd csökkentett nyomá-

son (2,7 kPa) körülbelül 20 °C-on kálium-karbonát-pasztyillák jelenlétében szárítjuk. A fentiek szerint eljárva 4,8 g 7-metil-6-(3-piridil)-1,2-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c]-1,3-tiazin-8-karbonitrilt kapunk, 166 °C olvadáspontú, okkersárga kristályok formájában. Az N-nikotinoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1,3-tiazin-4-karbonsavat az O 118 321 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben leírtak szerint állítjuk elő.

A 2-klór-krotonnitrilt az Angew. Chem. Int. Ed. 20, 585 (1981) közleményben leírtak szerint állítjuk elő.

5. példa

4,7 g 2-hidroxi-5-(3-piridil)-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-7-karbonsavnitril 110 ml 12n vizes sósavval készített oldatát 2 órán keresztül körülbelül 80 °C-on tartjuk, majd körülbelül 60 °C-on csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra pároljuk. Ily módon 8 g terméket kapunk, amelyet 20 ml desztillált vízben oldunk. A kapott oldat pH-értékét 1,19n nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatával 8-ra állítjuk. Az oldatot ezután csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 60 °C-on szárazra pároljuk. A kapott szilárd maradékot 500 ml metilén klorid és metanol (80:20 térfogatarány) elegyében felvesszük. Ily módon egy oldatot és oldhatatlan részt kapunk. Az oldatot óvatosan dekantáljuk és 13 cm átmérőjű, 400 g, 0,063–0,2 mm átmérőjű szilícium-dioxidot tartalmazó oszlopba vezetjük. Az oldhatatlan részt 500 ml metilénklorid és metanol 80:20 térfogatarány elegyében felvesszük, és az előzőek szerint kezeljük. Ezt a műveletet 9-szer elvégezzük. Az oszlop alján összegyűlt szerves oldatokat egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 60 °C hőmérsékleten szárazra pároljuk. Ily módon 4,7 g terméket kapunk, amelyet egy másik művelet során azonos eljárással előállított 0,5 g termékkel egyesítünk, és ezt 140 ml forró etanolban oldjuk. A kapott oldathoz 0,5 g aktív szenet adunk és forrón szűrjük. A szűrletet körülbelül 4 °C-ra hűtjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 16 órán keresztül. A kivált kristályokat szűrővel elkülönítjük, 50 ml össztérfogatú etanollal kétszer, és 75 ml össztérfogatú dietil-éterrel háromszor mossuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 20 °C-on kálium-karbonát-pasztyillák jelenlétében szárítjuk. Ily módon eljárva 3,3 g 2-hidroxi-5-(3-piridil)-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-7-karboxanidot kapunk, 206 °C olvadáspontú, krémszínű kristályok formájában.

A 2-hidroxi-5-(3-piridil)-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-7-karbonsavnitrilt az alábbiak szerint eljárva állítjuk elő:

34 g N-nikotinoil-4-hidroxi-prolin 113 ml 2-klór-akrilonitril és 150 ml ecetsav-anhidrid elegyével készített szuszpenzióját körülbelül 90 °C-on tartjuk 3 óra 40 percen keresztül. A kapott oldatot csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 70 °C-on szárazra pároljuk. A kapott bepárlási maradékot 500 ml 5n vizes nátrium-hidroxid-oldatban szuszpendáljuk, és a kapott szuszpenziót 1250 ml össztérfogatú etil-ace-

táttal négyszer extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, 1000 ml össztérfogatú desztillált vízzel négyszer mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldathoz 0,5 g aktív szenet adunk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 60 °C-on szárazra pároljuk. Ily módon 13 g nyers-terméket kapunk, melyet 130 ml forró izopropanolban oldunk. A kapott oldatot forrón szűrjük és a szűrletet két órán keresztül körülbelül 20 °C-on tartjuk. A kivált kristályokat szűrővel elkülönítjük, 50 ml össztérfogatú izopropanollal kétszer és 150 ml össztérfogatú dietil-éterrel háromszor mossuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 20 °C-on kálium-karbonát-pasztyillák jelenlétében szárítjuk.

Fentiek szerint eljárva 5,6 g 2-hidroxi-5-(3-piridil)-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-7-karbonsavnitrilt kapunk, 19 °C olvadáspontú, világosdrapp kristályok formájában.

Az N-nikotinoil-4-hidroxi-rolint az alábbiak szerint állítjuk elő:

212,8 g bisz(O,N-nikotinoil)-4-hidroxi-prolin-etilészter 2130 ml etanollal készített szuszpenziójához 25 perc alatt, 14 °C és 26 °C hőmérsékleten, 346 ml 5n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A kapott oldatot körülbelül 20 °C-on, 16 órán keresztül keverjük és a pH-értéket 160 ml 12n vizes sósav hozzáadásával körülbelül 3-ra állítjuk. A kivált kristályokat szűrővel elkülönítjük és a szűrletet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 70 °C-on szárazra pároljuk. A kapott bepárlási maradékot 1250 ml forró etanolban szuszpendáljuk. Körülbelül 20 °C-ra történő hűtés után a kivált kristályokat szűrővel elkülönítjük és a szűrletet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 50 °C-on felére pároljuk. A kapott oldatot 4 °C körüli hőmérsékletre hűtjük és 16 órán keresztül ezen a hőmérsékleten tartjuk. A kivált kristályokat szűrővel elkülönítjük, 300 ml össztérfogatú etanollal háromszor és 450 ml össztérfogatú dietil-éterrel háromszor mossuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 20 °C-on kálium-karbonát-pasztyillák jelenlétében szárítjuk. Ily módon 112,6 g N-nikotinoil-4-hidroxi-prolint kapunk, 172 °C olvadáspontú, rózsaszín kristályok formájában.

A bisz(O,N-nikotinoil)-4-hidroxi-prolint az alábbiak szerint állítjuk elő:

209,6 g 4-hidroxi-prolin-etilészter 2800 ml metilén kloriddal készített szuszpenziójához 10 perc alatt körülbelül 24 °C-on 655 g trietil-amint adunk. Ez alatt az időtartam alatt, 5 perc elteltével tiszta homogén fázissá történő átalakulást figyelünk meg, melyet azonnal kiválás követ. A kapott szuszpenzióhoz 13 perc alatt 23 °C–43 °C-on 480,6 g nikotinsav-klorid-hidrokloridot adunk. A kapott szuszpenziót 3 órán keresztül, körülbelül 43 °C-on tartjuk, majd 16 órán keresztül 20 °C-on keverjük. A szuszpenzióhoz 100 ml metilén-kloridot és 200 ml vizet adunk. A szerves fázist dekantálással elkülönítjük, 3000 ml össztérfogatú desztillált vízzel háromszor mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, 0,5 g aktív szenet adunk hozzá, a szuszpenziót szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 60 °C-on szárazra pároljuk. Ily módon 458,7 g, 80 °C olvadáspontú nyers-terméket kapunk. A kapott

terméket 2000 ml forró desztillált vízben felvesszük. A kivált oldhatatlan olajat forró dekantálással elkülönítjük, és a vizes fázist forrón szűrjük.

A szűrletet 4 °C körüli értékre hűtjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 16 órán keresztül. A kivált kristályokat szűrőssel elkülönítjük, 750 ml össztérfogatú desztillált vízzel háromszor mossuk, és levegőn szárítjuk. Ily módon 212,8 g bisz(O,N-nikotinoil)-4-hidroxi-prolin-etilésztert kapunk, 110 °C olvadáspontú, világossárga kristályok formájában.

A 4-hidroxi-prolin-etilészter-hidrokloridot a Z. Physiol Chem., 223, 48 (1934) publikációban leírtak szerint állítjuk elő.

6. példa

6 g 6-ciano- és 7-ciano-5-(3-piridil)-2,3-dihidropirrol[2,1-b]tiazol-hidroklorid (10:90 arány) és 7,5 g porított kálium-karbonát keverékének 140 ml terc-butil-alkohollal készített oldatát körülbelül 82 °C-on tartjuk, 1 óra 10 percen keresztül. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson (2,7 kPa), körülbelül 50 °C-on szárazra pároljuk és a kapott bepárlási maradékot 100 ml desztillált vízzel szuszpenzióba visszük. A kivált kristályokat szűrőssel elkülönítjük, 200 ml össztérfogatú desztillált vízzel ötször, és 30 ml össztérfogatú etanollal háromszor mossuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 20 °C hőmérsékleten szárítjuk. Ily módon eljárva 3 g, 251 °C olvadáspontú nyersterméket kapunk. Ehhez a termékhez 1,4 g másik műveletben ugyanolyan körülmények között előállított terméket adunk, és ezt egyszerre 37 ml dimetil-formamidban oldjuk és körülbelül 126 °C-on melegítjük. A kapott oldathoz 0,5 g aktív szenet adunk, és forrón szűrjük. A szűrletet körülbelül 4 °C-ra lehűtjük és 1 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. A kivált kristályokat szűrőssel elkülönítjük, 3 ml össztérfogatú, körülbelül 4 °C-ra hűtött dimetil-formamiddal háromszor, 15 ml össztérfogatú, körülbelül 4 °C-ra hűtött etanollal ötször, és 25 ml össztérfogatú dietil-éterrel ötször mossuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 20 °C-on kálium-karbonát-paszttalák jelenlétében szárítjuk.

Fentiek szerint eljárva 3 g 5-(3-piridil)-2,3-dihidropirrol[2,1-b]tiazol-7-karboxamidot kapunk, 253 °C olvadáspontú krémszínű kristályok formájában.

A 10:90 arányú 6-ciano- és 7-ciano-5-(3-piridil)-2,3-dihidro-pirrol[2,1-b]tiazol-hidrokloridot az alábbiak szerint állítjuk elő:

9,5 g N-nikotinoil-tiazolidin-2-karbonsav és 35 g 2-klór-akrilnitril 100 ml ecetsav-anhidriddel készített szuszpenzióját 88 °C–108 °C között hőmérsékleten, 2 órán keresztül keverjük. Ez alatt az idő alatt 30 perc múltán tiszta homogén fázis kialakulását, majd 25 perccel később kiválást figyelhetünk meg. A reakciókeveréket körülbelül 20 °C-ra hűtjük és ezen a hőmérsékleten 16 órán át tartjuk: a kivált kristályokat szűrőssel elkülönítjük, 10 ml össztérfogatú ecetsav-anhidriddel kétszer, és 20 ml össztérfogatú dietil-

éterrel kétszer mossuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 20 °C-on kálium-karbonát-paszttalák jelenlétében szárítjuk.

Fentiek szerint eljárva 8,6 g 6-ciano- és 7-ciano-5-(3-piridil)-2,3-dihidro-pirrol[2,1-b]tiazol-hidrokloridot kapunk, melynek olvadáspontja 160 °C. A gesztenyebarna kristályokban az RMR spektrum szerint az arány 10:90.

Az N-nikotinoil-tiazolidin-2-karbonsavat az alábbiak szerint előállítjuk:

77 g tiazolidin-2-karbonsav 700 ml kloroformmal készített szuszpenziójához 5 perc alatt 22 °C–30 °C közötti hőmérsékleten 133,6 g trietil-amin adunk. A kapott oldathoz 1 óra alatt 23 °C–40 °C hőmérsékleten 117,5 g nikotinsav-klorid-hidrokloridot adunk. A kapott oldatot 2 órán keresztül 64 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután 20 °C-ra hűtjük, és ezen az értéken tartjuk 16 órán keresztül, majd a hőmérsékletet 1 órán keresztül 4 °C-ra állítjuk. A kivált kristályokat szűrőssel elkülönítjük, 300 ml össztérfogatú 4 °C körüli hőmérsékletre hűtött kloroformmal háromszor mossuk, és félretesszük. A szűrletet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 65 °C-on szárazra pároljuk.

A bepárlási maradékot 100 ml acetonnal felvesszük és a kivált kristályokat szűrőssel elkülönítjük. 750 ml össztérfogatú acetonnal háromszor mossuk, és félretesszük. A szűrletet csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 60 °C-on szárazra pároljuk, és ily módon 150 g terméket kapunk. A kapott terméket 500 ml desztillált vízben oldjuk, és az oldat pH-értékét 10n vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával körülbelül 9-re állítjuk: az oldatot 6 cm átmérőjű, 1 kg DOWEX 50 WX2H⁺ formájú, 50–100 mesh átmérőjű gyantát tartalmazó oszlopra vezetjük. Az eluálást desztillált vízzel végezzük, és 1000 ml frakciókat gyűjtünk össze. Az első két frakciót félretesszük. A következő 4 frakciót egyesítjük és 150 ml térfogat eléréséig csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 60 °C-on bepároljuk. A kapott oldatot 16 órán keresztül körülbelül 20 °C-on tartjuk. A termék kiválik. A kivált kristályokat szűrőssel elkülönítjük, 10 ml össztérfogatú desztillált vízzel kétszer, 10 ml össztérfogatú etanollal kétszer mossuk, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) körülbelül 20 °C-on, kálium-karbonát-paszttalák jelenlétében szárítjuk.

Fentiek szerint eljárva 9,5 N-nikotinoil-tiazolidin-2-karbonsavat kapunk, 180 °C olvadáspontú, fehér kristályok formájában.

A tiazolidin-2-karbonsavat a J. Med. Chem., 21, 165 (1978) közleményben leírtak szerint állítjuk elő.

7. példa

Az 1. példában leírt módon eljárva, megfelelő kiindulási anyagokból állítjuk elő a 6-brom-5-(3-piridil)-1H,3H-irrol[1,2-c]tiazol-7-karboxamidot. A halványsárga kristályok olvadáspontja 232 °C.

Farmakológiai vizsgálatok

a) A tromboxán A_2 képződésének gátlása patkányokon in vivo vizsgálatban

200 g-os hím patkányoknak (C. O. B. S., CD törzs) arab mézgát – kontroll csoport –, illetve arab mézgában szuszpendált vizsgálandó vegyületet adtunk 5 ml/kg mennyiségben.

A beadás után két órával a patkányokat intraperitoneálisan beadott 50 mg/kg pentobarbital-nátrium-sóval elaltattuk, és abdominális aortájukból vért vettünk. Az így vett vér spontán koagulált. A vért 30 percig 37 °C-on tartottuk, majd 15 percig 15 °C-on centrifugáltuk. A kapott szérumban tartalmazta a tromboxán B_2 -t, amely a tromboxán A_2 metabolitja. A tromboxán B_2 -t radioimmunológiai módszerrel mértük (a Du Pont cég NEN® módszere és reagensei).

A kapott eredményeket százalékbán adjuk meg, és a tromboxán B_2 szint változását mutatják a kontrollhoz viszonyítva, amely a koaguláció folyamán képződő tromboxán A_2 szint változására utal.

b) Toxicitás

A vegyületeknek azt az adagját határoztuk meg egereknek perorálisan beadva, amely 50 %-uk pusztulását idézi elő.

Az eredményeket a következő táblázat tartalmazza:

Példa	Toxicitás LD ₅₀ (mg/kg p.o.)	Tromboxán A_2 vizsgálat	
		Mért változás, %	Adag, m/kg p.o.
1	300–900	–83	10
2	300–900	–92	10
3	>900	–43	10
4	300–900	–36	10
5	atox. 900	–48	50
6	≥900	–86	50
7	atox. 900	–47	10

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű orto-kondenzált pirrol-származékok – a képletben

(A) A a pirrol-gyűrűvel együtt, amelyhez kondenzálódik, 1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol- vagy 1,2-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c]-1,3-tiazin-gyűrűt alkot,

n értéke 0,
Het 3-piridilcsoport és
R jelentése halogénatom vagy metilcsoport, vagy

5 (B) A a pirrol-gyűrűvel együtt, amelyhez kondenzálódik, hidroxilcsoporttal szubsztitált 2,3-dihidro-1H-pirrolizin- vagy 2,3-dihidro-pirrolo[21,b]-tiazol-gyűrűt alkot,

R jelentése hidrogénatom

n értéke 0, és

10 Het 3-piridilcsoport, vagy

(C) A a pirrol-gyűrűvel együtt, amelyhez kondenzálódik, 1H,3H-irrolo[1,2-c]tiazol-gyűrűt alkot, R hidrogénatom és

Het 5-tiazolilcsoport és n értéke 0, vagy

Het 3-piridilcsoport és n értéke 1 –

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű nitrilt – a jelképek a fent megadottak – hidrolizálunk.

(Elsőbbsége: 1984. 12. 20.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a hidrolízist 80–90 °C-on való melegítéssel végezzük.

(Elsőbbsége: 1984. 12. 20.)

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy vizes sósavban hidrolizálunk.

(Elsőbbsége: 1984. 12. 20.)

30 4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy terc-butanolban kálium jelenlétében hidrolizálunk.

(Elsőbbsége: 1984. 12. 20.)

35 5. Eljárás az (I) általános képletű orto-kondenzált pirrol-származékok – a képletben

(A) A a pirrol-gyűrűvel együtt, amelyhez kondenzálódik, 1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-gyűrűt alkot, n értéke 0,

40 Het 3-piridilcsoport, és

R halogénatom vagy metilcsoport

azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű nitrilt – a jelképek a fent megadottak – hidrolizálunk.

(Elsőbbsége: 1983. 12. 21.)

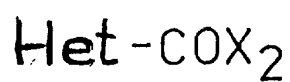
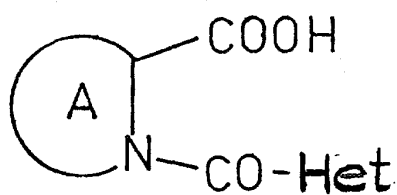
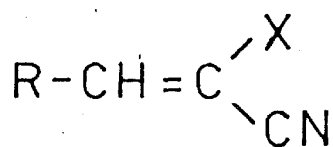
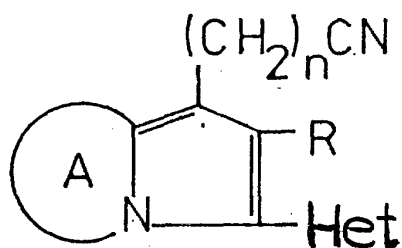
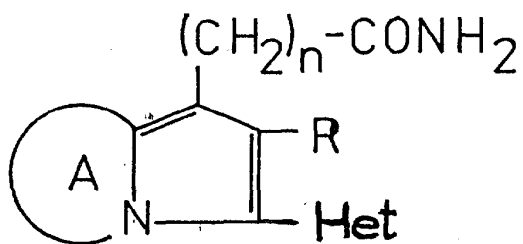
45 6. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet – a jelképek az 1. igénypontban megadottak – tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

(Elsőbbsége: 1984. 12. 20.)

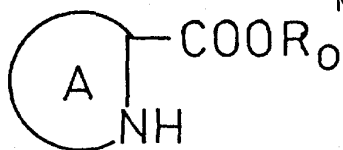
55 7. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet – a jelképek az 5. igénypontban megadottak – tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 5. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

(Elsőbbsége: 1983. 12. 21.)

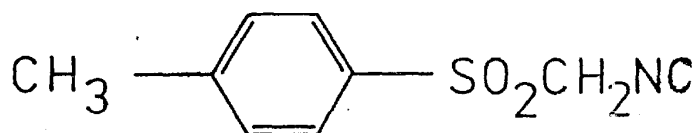
2 db rajz



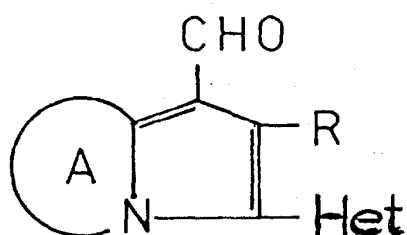
Nemzetközi osztályozás: C 07 D 487/04; 513/04;
A 61 K 31/40; 31/425; 31/54



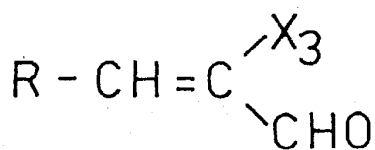
(VI)



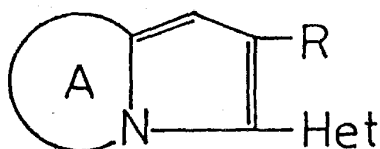
(VII)



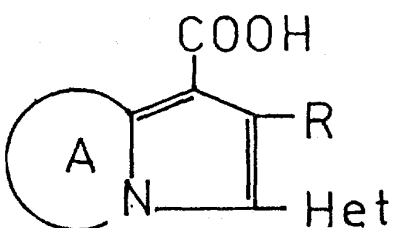
(VIII)



(IX)



(X)



(XI)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent: a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Szakszervezeti Kiadó