



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- 1
- (21) 4613287/23-04
(22) 19.01.89
(31) 8800591
(32) 20.01.88
(33) FR
(46) 23.11.90. Бюл. № 43
(71) Рон-Пуленк Санте (FR)
(72) Аривело Жерар Ражоарисон (FR)
(53) 547.82.07(088.8)
(56) Европейский патент СССР
№ 0115979, кл. C 07 D 513/04, 1984.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-(3-ПИРИДИЛ)-1Н,3Н-ПИРРОЛО-(1,2-С)ТИАЗОЛ-7-КАРБОНИТРИЛА
(57) Изобретение относится к гетероциклическим соединениям, в частности

2

к получению 3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)тиазол-7-карбонитрила, который является промежуточным продуктом для получения биологически активных соединений. Цель - повышение выхода целевого продукта. Получение ведут реакцией 2-хлоракрилонитрила с N-формил-2-(3-пиридил)-4-тиазолидинкарбоновой кислоты в присутствии кислотного агента. В качестве последнего используют паратолуолсульфохлорид, метансульфохлорид, оксалилхлорид или оксихлорид фосфора. Процесс проводят в дихлорметане или 1,2-дихлорэтано в присутствии триэтиламина. Выход до 40-88%.

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения 3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)тиазол-7-карбонитрила, который является промежуточным продуктом для получения биологически активных соединений.

Целью изобретения является повышение выхода целевого продукта за счет проведения реакции взаимодействия 2-хлоракрилонитрила с N-формил-2-(3-пиридил)-4-тиазолидинкарбоновой кислотой в присутствии триэтиламина и хлорангидрида кислоты такого, как паратолуолсульфохлорид, метансульфохлорид, оксалилхлорид или оксихлорид фосфора, в дихлорметане или 1,2-дихлорэтано.

Пример 1. К суспензии 4,47 г 3-формил-2(пиридил-3)тиазолидин-4-карбоновой кислоты в 40 см³

дихлорметана прибавляют 7,67 г триэтиламина при температуре около 20°C. Получают прозрачный светло-желтый раствор. Охлаждают смесь до -65°C, потом прибавляют по каплям в течение 10 мин 1,84 г оксихлорида фосфора. Первоначальная суспензия превращается в гомогенную смесь красно-фиолетового цвета. Перемешивают в течение 1 ч при -65°C, потом быстро в течение 4 мин прибавляют 4,38 г 2-хлоракрилонитрила. Оставляют смесь в течение 1 ч для нагревания до комнатной температуры около 20°C, затем прибавляют 20 см³ дихлорметана и нагревают при 40°C в течение 1 ч.

После охлаждения до комнатной температуры прибавляют 20 см³ воды и 10 см³ водного раствора 0,5 N гидроксида натрия. Декантируют органическую фазу и несколько раз экстрагируют

водную фазу дихлорметаном. Объединяют органические экстракты и сушат над сульфатом натрия в течение ночи. После фильтрации выпаривают растворитель при пониженном давлении (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) при 40°C, получают 2,95 г сырого продукта. Этот продукт хроматографируют на колонке диаметром 25 мм, содержащей 50 г силикагеля (0,063-0,2 мм), элюируя этилацетатом. Таким образом получают 1,84 г 40% 3-(пиридил-3)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)-тиазол-7-карбонитрила в виде кремовых кристаллов, т. пл. 110°C.

Пример 2. К суспензии 4,77 г 3-формил-2-(пиридил-3)тиазолидин-4-карбоновой кислоты в 30 см³ 1,2-дихлорэтана в присутствии нескольких кристаллов гидрохинона при перемешивании прибавляют по каплям в течение 15 мин 3,1 см³ триэтиламина при температуре около 20°C. Получают однородную смесь светло-желтого цвета. Затем прибавляют в течение 1 ч 10 мин при температуре около 20°C 2,76 г оксалилхлорида в 10 см³ 1,2-дихлорэтана. Реакционная смесь становится гетерогенной охристого цвета. Затем прибавляют в течение 20 мин при 20°C раствор, содержащий 2 г 2-хлоракрилонитрила, 6,15 см³ триэтиламина и 10 см³ 1,2-дихлорэтана. Затем перемешивают 1 ч при температуре около 20°C, потом нагревают при 40°C в течение 1 ч. После охлаждения прибавляют 75 см³ дистиллированной воды. Декантируют органическую фазу, сушат над сульфатом натрия, затем анализируют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Она содержит 2,51 г (55%) 3-(пиридил-3)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)тиазол-7-карбонитрила.

Пример 3. В трехгорлой колбе емкостью 50 см³, снабженной холодильником, капельной воронкой, магнитной мешалкой, термометром и газометром суспендируют 10 г 3-формил-2-(пиридил-3)тиазолидин-4-карбоновой кислоты в 15 см³ дихлорэтана. Затем прибавляют 4,8 г триэтиламина при 20°C. Получают однородный бесцветный раствор. В этот раствор прибавляют по каплям в течение 50 мин при 25°C и перемешивании смесь 5,23 г метансульфонилхлорида и 17 см³ дихлорметана. Затем быстро

прибавляют 4,04 г 2-хлоракрилонитрила, потом в течение 1 ч при 20-35°C 9,35 г триэтиламина и 5 см³ дихлорметана. Затем кипятят с обратным холодильником смесь в течение 50 мин. После охлаждения гидролизуют 12 см³ воды. Декантируют органическую фазу и экстрагируют водную фазу дихлорметаном. Объединяют органические экстракты и сушат над сульфатом натрия в течение ночи. После фильтрации выпаривают растворитель при пониженном давлении (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) при 20°C. Получают 9 г сырого продукта, который очищают хроматографией на колонке диаметром 4,5 см, содержащей 100 г силикагеля (0,063-0,2 мм), элюируют смесью этилацетата и дихлорметана. Таким образом получают 7,10 (82,5%) 3-(пиридил-3)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)тиазол-7-карбонитрила в виде светло-бежевых кристаллов, т. пл. 108°C.

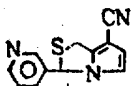
Пример 4. К суспензии 10 г 3-формил-2-(пиридил-3)тиазолидин-4-карбоновой кислоты в 15 см³ дихлорметана прибавляют 4,67 г триэтиламина при температуре около 20°C. Получают прозрачный светло-желтый раствор. Этот раствор прибавляют по каплям в течение 1 ч при 40°C к смеси 8,8 г тозилхлорида в 17 см³ дихлорметана. Реакционная смесь становится однородной красно-оранжевого цвета. Быстро прибавляют 4,10 г 2-хлоракрилонитрила, потом реакционную смесь кипятят с обратным холодильником, потом, поддерживая кипение реакционной смеси, прибавляют 9,37 г триэтиламина. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником еще 1 ч 25 мин. После охлаждения до комнатной температуры гидролизуют реакционную смесь 12 см³ воды. Декантируют органическую фазу и экстрагируют водную фазу дихлорметаном. Объединяют органические экстракты и сушат над сульфатом натрия в течение ночи. После фильтрации растворитель выпаривают при пониженном давлении (20 мм рт.ст., 2,7 кПа) при 20°C. Получают 11,11 г сырого продукта, который очищают хроматографией на колонке диаметром 4,5 см, содержащей 100 г силикагеля (0,063-0,2 мм), элюируют смесью этилацетата и дихлорметана. Таким образом получают 8,36 г (88,4%) 3-(пиридил-3)-1Н,3Н-

пирроло(1,2-с)-7-карбонитрила в виде светло бежевых кристаллов, т.пл. 110°C.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет повысить выход соединения (I) с 15 до 40-88%.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения 3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)тиазол-7-карбонитрила формулы



взаимодействием 2-хлоракрилонитрила с N-формил-2-(3-пиридил)-4-тиазолидинкарбоновой кислоты в присутствии кислотного агента, отличающемся тем, что, с целью повышения выхода целевого продукта, в качестве кислотного агента используют пара-толуолсульфохлорид, метансульфохлорид, оксалилхлорид или оксихлорид фосфора и процесс ведут в дихлорметане или 1,2-дихлорэтане в присутствии триэтиламина.

Редактор М.Бланар

Составитель И.Бочарова

Техред М.Ходанич

Корректор В.Гирняк

Заказ 3627

Тираж 314

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина, 101