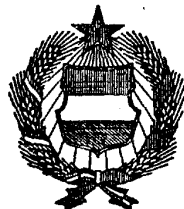


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(21) (3145/83)

(22) A bejelentés napja: 83. 09. 09.

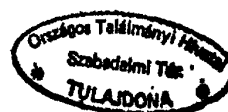
(41) (42) Közzététel napja: 85. 05. 28.

(45) A leírás megjelent: 89. 05. 30.

(11)

(13)

191 095 B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:
C 07 D 249/14;
401/12

Feltaláló(k): (72)

dr. REITER József vegyész-mérnök, 60%, KRAJCSI Péter vegyész, 40%,
Budapest

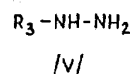
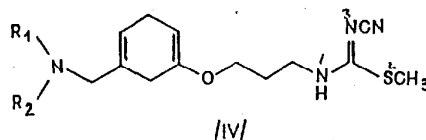
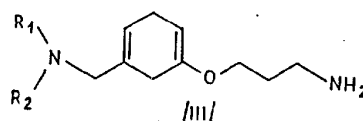
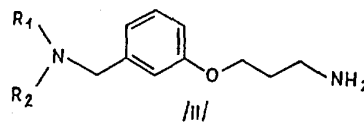
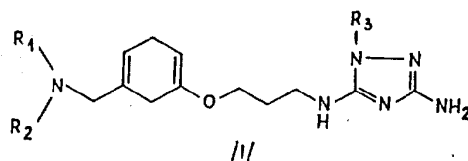
Szabadalmaz: (73)

EGIS Gyógyszergyár, Budapest

(54) ELJÁRÁS 3,5-DIAMINO-1,2,4-TRIAZOL-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű, gyomorsav szekréciót antagonistizáló dihidro-ariloxi-alkilamino-1,2,4-triazol-származékok – ahol a képletben R_1, R_2 -együttesen egy pirrolidino-gyűrűt képez, R_3 jelentése 1–4 szénatomos alkil-csoport – előállítására, oly módon, hogy a (II) képletű ariloxi-alkilamint – ahol a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti – redukáljuk, a kapott (I) képletű dihidro-ariloxi-alkilamint – ahol a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti – N-ciano-imino-ditioszénsav-dimetil-észterrel reagáltatjuk és a kapott (IV) képletű izotio-karbamidot – ahol a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti, valamely (V) általános képletű szubsztituált hidrazinnal – ahol a képletben R_3 jelentése a fenti – reagáltatjuk.



A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű dihidro-ariloxi-alkilamino-1,2,4-triazol-származékok – ahol a képletben R_1R_2N -együttesen egy pirrolidino-gyűrűt képez, R_3 jelentése 1–4 szénatomos alkil-csoport – előállítására, oly módon, hogy a (II) képletű ariloxi-alkilamint – ahol a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti – redukáljuk, a kapott (III) képletű dihidro-ariloxi-alkilamint – ahol a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti – N-ciano-imino-ditioszánsav-dimetilészterrel reagáltatjuk és a kapott (IV) képletű izotio-karbamidot – ahol a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti, valamely (V) általános képletű szubsztituált hidrazinnal – ahol a képletben R_3 jelentése a fenti – reagáltatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek hisztamin- H_2 -receptor-blokkolók, s mint ilyenek a hisztamin-stimulálta gyomorsav-szekréciót antagonizálják. Ulcus-ellenes terápiában alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására egyedül ismert eljárásról a 28 483 sz. európai szabadalmi bejelentés tudósít, amely szerint azok a (VI) általános képletű ariloxi-alkilamino-1,2,4-triazol-származékok Na/NH_3 -rendszerben végzett Birch-redukció-jával állíthatók elő.

Az eljárás hátránya, hogy a kívánt (I) általános képletű 5-alkilaminometil-dihidro-származék mellett a ciklohexadién-gyűrűben izomer (VII) általános képletű 3-alkilaminometil-dihidro-származék is keletkezik. A fentiek miatt izomeregységes termék kinyerése bonyolult, különösen gazdaságtalanná teszi az eljárást, hogy a szétválasztási veszteségek a hosszú szintézis utolsó reakciólépésében jelentkeznek.

Találmányunk szerint eljárva mindezen hátrányok kiküszöbölhetők. Eljárásunk során a (II) képletű ariloxi-alkilamino-vegyületet redukálva főkomponensként a szakirodalomban eddig nem ismert új (III) képletű dihidro-ariloxi-alkil-amin-származékot állítjuk elő, melyet N-ciano-imino-ditio-szánsav-dimetilészterrel önmagában, vagy a reakció szempontjából közömbös oldószerben reagáltatva a szakirodalomban eddig ugyancsak le nem írt új (IV) képletű dihidro-ariloxi-alkil-izotio-karbamid-származékot állítjuk elő, melyet valamely (V) általános képletű szubsztituált hidrazinnal önmagában, vagy reakció szempontjából közömbös oldószerrel reagáltatva az (I) általános képletű végtermékhez jutunk, melyből kívánt esetben ismert módon gyógyászatilag elfogadható sőt képezhetünk.

A kiindulási (II) képletű ariloxi-alkilamino-származék a (III) képletű dihidro-ariloxi-alkilamino-származékká történő redukcióját -85°C – -33°C közötti hőmérsékleten, cseppfolyós ammóniában 1,1–4,5 mólekvalens fémnátrium hozzáadásával végezzük. Különösen előnyös 2,5 mólekvalens fémnátrium alkalmazása.

A (II) képletű vegyület (III) képletű vegyületté történő redukciója során melléktermékként kismennyiségű (VIII) képletű izomer dihidro-ariloxi-alkilamin-származék is keletkezik. A (III) és (VIII) képletű izomert elkülöníthetjük desztillációval, vagy kívánt esetben közvetlenül a (IV) és (IX) általános képletű izotio-karbamid keverékévé alakíthatjuk.

A (III) képletű vegyület reakcióját N-ciano-imino-ditioszánsav-dimetilészterrel protikus, vagy aprotikus

szerves oldószerben, előnyösen 1–4 szénatomos alkoholban, dimetilformamidban, valamely éterben, halogénezett szerves oldószerekben, aromás oldószerekben, acetonitrilben 20 – 120°C hőmérsékleten hajtjuk végre. Különösen előnyös izopropilalkohol-oldószer alkalmazása. Az N-ciano-imino-ditioszánsav-dimetilészter mennyisége előnyösen 1,0 mólekvalens.

Amennyiben (III) képletű vegyület helyett (III) és (VIII) képletű izomerelegyet alkalmazunk, úgy a (IV) képletű vegyületet a keletkező (IX) képletű vegyülettől kristályosítással elválasztjuk.

A (IV) képletű vegyület valamely (V) általános képletű szubsztituált hidrazinnal történő gyűrűzárása protikus, vagy aprotikus szerves oldószerben, előnyösen 1–4 szénatomszámú alkoholban, éterben, vagy aromás oldószerekben, 20 – 120°C hőmérsékleten végezhető. Különösen előnyös az n-butanol oldószer alkalmazása. Az (V) általános képletű szubsztituált hidrazinból előnyösen 1,0–1,5 mólekvalenst alkalmazunk.

A találmány tárgya tehát eljárás az (I) általános képletű dihidro-ariloxi-alkilamino-1,2,4-triazol-származékok – ahol a képletben R_1R_2N -együttesen egy pirrolidino-gyűrűt képez, R_3 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – előállítására, oly módon, hogy a (II) képletű ariloxi-alkilamint – ahol a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti – redukáljuk, a kapott (III) képletű dihidro-ariloxi-alkilamint – ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti – N-ciano-imino-ditioszánsav-dimetilészterrel reagáltatjuk, a kapott (IV) képletű izotio-karbamidot – ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti – valamely (V) általános képletű szubsztituált hidrazinnal – ahol R_3 jelentése a fenti – reagáltatjuk.

Találmányunk szerint eljárva az eddig leírtaknál izomer-egységesebb (I) általános képletű termékhez jutunk, a nem-kívánatos (VII) képletű termékhez vezető (VIII) és (IX) képletű intermedierek elválasztása a szintézis korai szakaszában, gazdaságosabban megoldható, továbbá a reakció út egyszerűbb és rövidebb.

Találmányunkat az alábbi példákon mutatjuk be, anélkül, hogy igényünket azokra korlátoznánk.

1. példa

3-[5-(1-pirrolidinilmetil)-1,4-ciklohexadienil-oxi]-1-propánamin előállítása

a) 19,9 g (0,085 mól) 3-[3-(1-pirrolidinilmetil)-fenoxi]-1-propánaminhoz 19,8 g (0,425 mól) etil-alkoholt adunk, majd az így készült oldatra 500 ml ammóniát kondenzáltatunk. Az aceton-szárzójég-fürdővel hűtött rendszerbe -85°C -on beadagolunk 10,00 g (0,425 mól) apró darabokra vágott fémnátriumot olyan módon, hogy a következő nátrium-darabot a reakcióelegy elszíntelenedése után adjuk be. 1 g nátrium beadagolása után elvesszük a hűtőfürdőt, így a reakció -33°C hőmérsékleten folytatódik tovább. Az utolsó adag nátrium beadása után a kék szín 2,5–3 óráig megmarad. A végső elszíntelenedés után az elegyet 30 percen át visszafolyató hűtő alatt forrni hagyjuk, majd 29,7 g (0,555 mól) ammónium-kloridot adunk a reakcióelegyhez. Az ammónia elpárolgása

után a maradékot főlvezzük 400 ml dietiléterben. A szervetlen sóit kiszűrjük, és 6X100 ml dietiléterrel mossuk. Az egyesített éteres oldatokat vákuumban oldószer mentesítjük. Az így kapott maradékot vákuumban frakcionáltan desztilláljuk. 18,6 g 1 Hgmm nyomáson 162–168 °C-on forró anyagot kapunk. Az így kapott termék a cím szerinti vegyület és a 3-[3-(1-pirrolidinilmetil)-1,4-ciklohexadienil]-oxi]-1-propán-amin 4:1 arányú elegye. Az izomerelegyet 1 Hgmm nyomáson ismételt frakcionáltan desztilláljuk. A 16,5 g súlyú, 166–168 °C forráspontú termék 90% fölötti tisztaságú a cím szerinti vegyületre nézve. Termelés 73,9%.

b) Az a) pontban leírtak szerint járunk el azzal az eltéréssel, hogy 10 g fémnátrium helyett 4,4 g (0,19 mól) fémnátriumot alkalmazunk. Az ismételt desztilláció után 15,1 g, 165–167 °C-on forró anyagot kapunk. Termelés: 67,6%.

2. példa

3-ciano-2-metil-1-[3-[5-(1-pirrolidinilmetil)-1,4-ciklohexadienil-oxi]-propil]-izotioikarbamid előállítása

a) 9 g (0,038 mól), 1. a) – b) példák valamelyike szerint nyert 3-[5-(1-pirrolidinilmetil)-1,4-ciklohexadienil-oxi]-1-propánamint szobahőmérsékleten 10 ml izopropilalkoholban oldunk. Az így nyert oldathoz 5,5 g (0,038 mól) N-ciano-imino-ditionszénsav-dimetilésztert adunk. A reakció már szobahőmérsékleten megindul, közben metilmerkaptán távozik. Fél óra múlva forrásig hevítjük a reakcióelegyet. 1,5 óra forralás után a reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk. Az így nyert, mézserű maradékot 40 ml acetónitrilben melegítés közben oldjuk. A hűtés hatására kiváló kristályokat szűrjük, acetónitrilrel mossuk. Így módon 1,1 g 117–119 °C-on olvadó 3-ciano-2-metil-1-[3-[3-(1-pirrolidinilmetil)-1,4-ciklohexadienil-oxi]-propil]-izotioikarbamidhoz jutunk. Az anyalúgot bepároljuk, így 11,5 g, cím szerinti anyaghoz jutunk. Rf.: 0,45 (etilacetát:piridin:víz:ecetsav 60:20:11:6 futtatóelegyben).

b) Az a) pont szerint járunk el, azzal a módosítással, hogy oldószerként 40 ml di-n-propilétert alkalmazunk, és a forralás időtartama 5 óra. Így módon 11,4 g, mézserű anyagot kapunk. Rf.: 0,44 az a) pont szerinti futtatóelegyben. Termelés kvantitatív. A vegyület azonos az a) példa szerint kapott termékkel.

c) Az a) példa szerint járunk el, azzal a módosítással, hogy oldószerként 40 ml kloroformot alkalmazunk, és a forralást 4,5 órán át végezzük. Így módon 11,5 g mézserű anyagot kapunk. Rf.: 0,45 az a) példa szerinti futtatóelegyben. Termelés kvantitatív. A termék azonos az a) példa szerint előállított anyaggal.

d) Az a) példa szerint járunk el, azzal a módosítással, hogy oldószerként 100 ml benzolt alkalmazunk, és a forralás időtartama 10 óra. Az így nyert anyag súlya 11,3 g. Rf.: 0,45 az a) példa szerinti futtatóelegyben. Az anyag azonos az a) példa szerint előállított termékkel.

f) Az a) példa szerint járunk el, azzal a módosítással, hogy oldószerként 40 ml acetónitrilt alkalmazunk, és a forralás időtartama 4,5 óra. Így módon 11,5 g anyagot kapunk. Rf.: 0,44 az a) példa szerinti futtatóelegyben. Termelés kvantitatív. A termék azonos az a) példa szerint előállított vegyülettel.

g) 9 g (0,038 mól), 1. a) – b) példák valamelyike szerint nyert 3-[5-(1-pirrolidinilmetil)-1,4-ciklohexadienil-oxi]-1-propánamint szobahőmérsékleten 10 ml dimetilformamidban oldunk. Az így nyert oldathoz 5,5 g (0,038 mól) N-ciano-imino-ditionszénsav-dimetilésztert adunk, majd 5 órán át 120 °C-on tartjuk a reakcióelegyet. Ezután a lehűlt oldatot 100 ml vízre öntjük, majd 4X30 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített kloroformos fázisokat MgSO₄-on szárítjuk, majd szűrjük. Az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk. Az így nyert párlási maradékot 35 ml acetónitrilben melegítés közben oldjuk. Az így kapott oldatból hűtés hatására kapott kristályokat szűrjük, acetónitrilrel mossuk. Így 0,8 g, 116–118 °C-on olvadó 3-ciano-2-metil-1-[3-[3-(1-pirrolidinilmetil)-1,4-ciklohexadienil-oxi]-propil]-izotioikarbamidhoz jutunk. Az anyalúgot bepároljuk. Így módon 9,2 g mézserű anyagot kapunk. Rf.: 0,46 az a) példa szerinti futtatóelegyben. A kapott termék azonos az a) példa szerint előállítottal.

3. példa

1-metil-N⁵-[3-[5-(1-pirrolidinilmetil)-1,4-ciklohexadienil-oxi]-propil]-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamin előállítása

a) 9 g (0,027 mól), 2. a) – g) példák valamelyike szerint előállított 3-ciano-2-metil-1-[3-[5-(1-pirrolidinilmetil)-1,4-ciklohexadienil-oxi]-propil]-izotioikarbamidot oldunk szobahőmérsékleten 20 ml n-butilalkoholban. Az így készült oldathoz hozzáadunk 1,24 g (0,027 mól) metil-hidrazint. A reakció azonnal megindul, közben a rendszerből metilmerkaptán távozik. 20 perc múlva a reakcióelegyet forrásig hevítjük. 20 óra forralás után az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk. Az így nyert mézserű anyagra 20 ml ciklohexánt és 5 ml acetónitrilt öntünk, és hűtőbe tesszük. A kivált kristályokat szűrjük, acetónitrilrel mossuk. 7,5 g (83,8%) 81–84 °C olvadáspontú, cím szerinti anyagot kapunk. Az így nyert nyers terméket 60 ml etilacetát:ciklohexán 1:4 elegyből átkristályosítjuk. 6,8 g súlyú (76%), 86–87 °C-on olvadó, cím szerinti anyagot kapunk.

b) Az a) pont szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy oldószerként di-n-propilétert alkalmazunk. Átkristályosítás után 5,4 g súlyú (60,3%) 85–87 °C hőmérsékleten olvadó anyagot kapunk. A vegyület azonos az a) példában kapott termékkel.

c) Az a) pont szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy oldószerként benzolt alkalmazunk. Átkristályosítás után 5,1 g súlyú (57%) 85–88 °C hőmérsékleten olvadó anyagot kapunk. A vegyület azonos az a) példa szerint kapott termékkel.

d) Az a) pont szerint járunk el, azzal a különbség-

gel, hogy 1,86 g (0,041 mól) metilhidrazint alkalmazunk. Átkristályosítás után 6,6 g súlyú (73,9%) 85–87 °C-on olvadó terméket kapunk. A vegyület azonos az a) példa szerint kapott termékkel.

SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás az (I) általános képletű dihidro-ariloxi-alkil-amino-1,2,4-triazol-származékok – ahol a képletben R_1R_2N -együttesen egy pirrolidino-gyűrűt képez, R_3

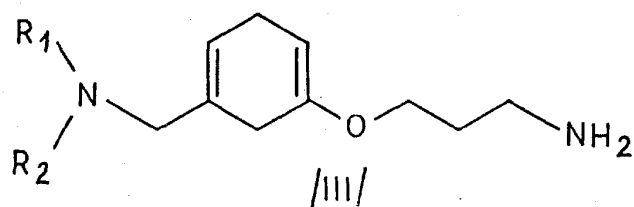
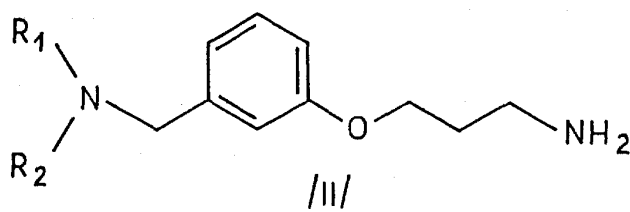
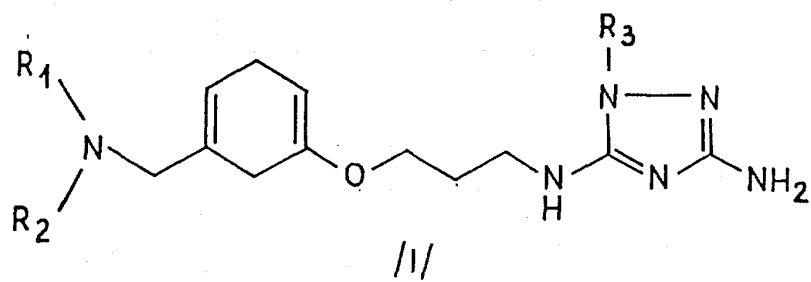
jelentése 1–4 szénatomos alkil-csoport – előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

- a (II) képletű ariloxi-alkilamint – ahol a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti – redukáljuk, a kapott (III) képletű dihidro-ariloxi-alkilamint – ahol a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti – N-ciano-imino-ditio-szénsav-dimetilészterrel reagáltatjuk és a kapott (IV) képletű izotiokarbamidot – ahol a képletben R_1 és R_2 jelentése a fenti, valamely (V) általános képletű szubsztituált hidrazinnal – ahol a képletben R_3 jelentése a fenti – reagáltatjuk.

3 lap képletekkel

191 095

Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 249/14;
401/12

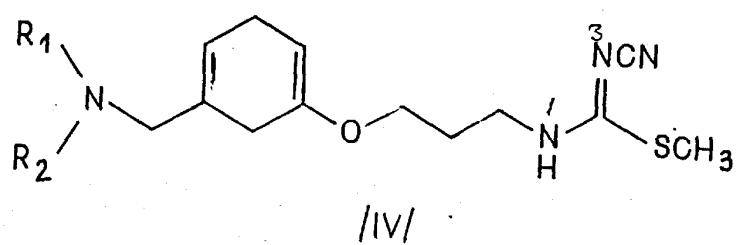


191 095

Nemzetközi osztályozás:

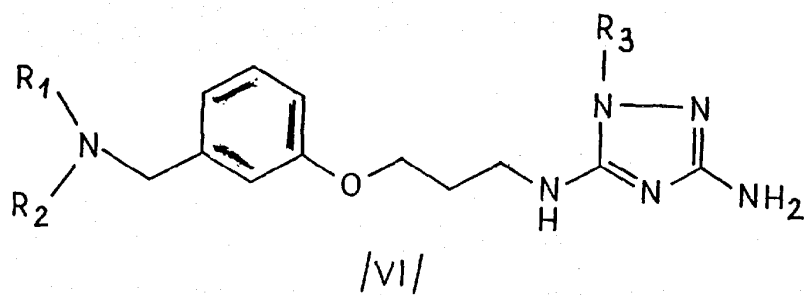
C 07 D 249/14;

401/12



$\text{R}_3-\text{NH}-\text{NH}_2$

/V/



Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 249/14;
401/12

