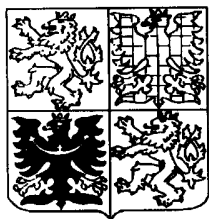


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 17.08.93
(32) 20.08.92
(31) 92/4227479
(33) DE
(40) 16.03.94

(21) 1687-93

(13) A3

5(51)

C 07 D 207/34

C 07 D 401/04

C 07 D 521/00

// A 61 K 31/40,

A 61 K 31/54, A 61 K 31/535,

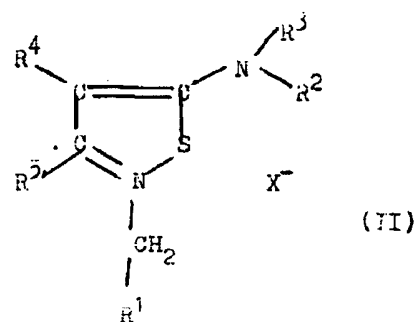
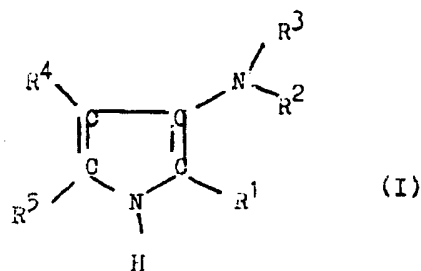
A 61 K 31/495, A 61 K 31/445

(71) ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GmbH, Radebeul, DE;

(72) Rolfs Andreas dipl. chem., Berlin, DE;
Liebscher Jürgen prof. dr., Neuenhagen, DE;
Unverferth Klaus dr., Dresden, DE;
Faust Gottfried dr., Radebeul, DE;

(54) Způsob výroby 1-nesubstituovaných
3-aminopyrrolů

(57) Způsob výroby 1-nesubstituovaných 3-aminopyrrolů obecného vzorce I, ve kterém se 1,2-thiazoliová sůl obecného vzorce II, výhodně za přítomnosti báze transformuje v kruhu. Tyto sloučeniny mají význam při použití jako léčivé látky nebo léčiva s CNS-účinkem, zejména mají anti-konvulzivní vlastnosti.



1687-93

Způsob výroby 1-nesubstituovaných 3-aminopyrrolů

Č.j.	1687-93
Ročník	1993
Číslo	2 VIII 93

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby 1-nesubstituovaných 3-aminopyrrolů.

Tyto sloučeniny mají význam při použití jako léčivé látky nebo léčiva s účinností na CNS, výhodně mají anti-konvulzivní vlastnosti. Vynález je využitelný v chemickém a farmaceutickém průmyslu.

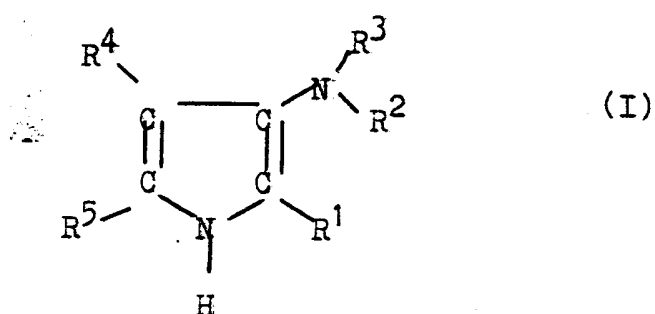
Dosavadní stav techniky

Je známo, že se 3-morfolino-pyrrol-2-karboxylová kyselina ve formě esteru nechá vyrobit z amidů 3-aminothioakrylové kyselina a glycinesterů (A.Knoll, J.Liebscher Khim.Geterotsikl. Soedin. 1985, 628). Je uvedeno, že 3-aminopyrrol s farmakologickým účinkem, zejména s vlastností aktivního působení na CNS je možno vyrobit ze sloučenin s otevřeným řetězcem jako výchozích látek (EP-OS-0431371). Dále jsou 3-aminopyrroly, které v poloze 4 nesou aminokarbonyl- (DE 265419) nebo karbonylskupiny (US 4198502) známy jako substance účinně působící na CNS. Známé způsoby mají tu nevýhodu, že jsou buď nutné mnohostupňové postupy, nebo se tvoří zdraví škodlivé vedlejší produkty jako například alkylmercaptany. Je známo, že N-substituované 1,2-thiazolium-soli mohou reakcemi transformujícími kruh přecházet na thiofeny (C.W.Bird, G.W.H.Cheeseman v Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt, 1984, vol.4, str. 144). Konečně je také známo, že isothiazoliové soli za přítomnosti báží snadno odštěpují substituenty v poloze 2 (S.Rajappa, G.B.Advani, R.Screenivasan, Indian J.Chem. B,15 (1977) 848).

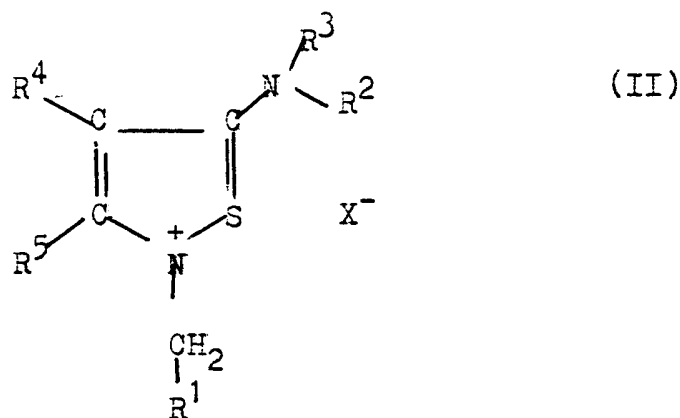
Úkolem vynálezu je nalézt nový způsob výroby farmakologicky účinných 1-nesubstituovaných 3-aminopyrrolů, který umožní vyrobit tyto sloučeniny v jednostupňovém procesu, aniž by při něm vznikaly zdraví škodlivé vedlejší produkty.

Podstata vynálezu

Podle vynálezu je tato úloha řešena tak, že se 1-nesubstituovaný 3-aminopyrrol obecného vzorce I



kde R^1 představuje vodík, alkyl, alkenyl, aryl, hetaryl, nitro, kyano, acyl, alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl nebo sulfonylskupinu, R^2 a R^3 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík, arylový nebo alkylový zbytek, které také mohou být substituovány heteroatomy, R^2 a R^3 spolu mohou tvořit alkylové můstky, které také mohou obsahovat heteroatomy jako dusík, kyslík nebo síru, nebo být jimi popřípadě substituovány, R^4 a R^5 jsou stejné nebo rozdílné a představují vodík, alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou nebo aminothiokarbonylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou nebo arylovou popřípadě hetarylovou zbytek, připraví tak, že se 1,2-thiazoliová sůl obecného vzorce II



kde významy R^1 , R^2 , R^3 , popřípadě R^2/R^3 , R^4 a R^5 byly uvedeny a kde X^- představuje aniont kyseliny jako například halogenid, perchlorát, tetrafluoroborát, hydrogensíran, síran, hydroxid nebo triflát, výhodně za přítomnosti báze transformuje v kruhu.

Jako bázi je možno například použít terciární amin, bázeický N-heteroaromát, hydrid alkalického kovu, amid alkalického kovu, uhlíčitan alkalického kovu, hydroxid alkalického kovu, nebo ionex. Způsob podle vynálezu umožňuje syntetizovat 1-nesubstituovaný 3-aminopyrrol obecného vzorce I v jednom reakčním stupni, aniž by se tvořily zdraví škodlivé vedlejší produkty jako například sirovodík, nebo merkaptan. Vyrobené sloučeniny ukazují vysokou antikonvulzivní aktivitu.

S překvapením nebyl při reakci pozorováno žádné odštěpení substituentů v poloze 2 1,2-thiazoliové soli obecného vzorce II. Způsob podle vynálezu představuje zásadně novou syntézu pyrrolové struktury, při kterém tento heterocyklus je připraven transformací kruhu 1,2-thiazolu. Transformací kruhu je možno připravit také takové pyrroly, které až dosud známými způsoby nebyly dosažitelné. Výtěžky jsou vysoké a produkty mohou být snadno přečištěny, většinou jednoduchou rekrystalizací.

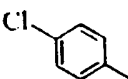
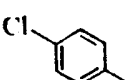
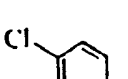
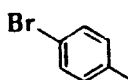
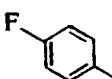
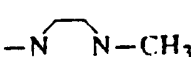
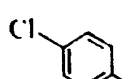
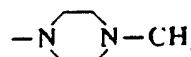
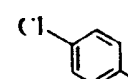
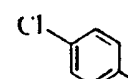
Vynález bude blíže vysvětlen následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

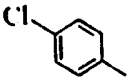
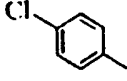
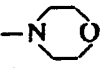
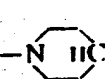
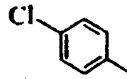
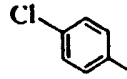
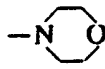
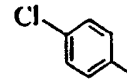
Tabulka 1

1-Nesubstituované 3-aminopyrroly obecného vzorce I

Tabulka 1: 1-Nesubstituované 3-aminopyrroly obecného vzorce I

č.	R ¹	-NR ² R ³	R ⁴	R ⁵	sum.vzorec m.hm(g/mol)	t.t.(°C) (rekryst.)(%)	výtěž.
1	-COOCH ₃	-N 		-H	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ 286,32	179-181 (CH ₃ OH)	81,4
2	-COOCH ₃	-N 		-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)	-N 		-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	-N 		-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	-N 		-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	-N 		-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	-N  -CH ₃		-H	C ₁₇ H ₂₀ N ₃ O ₂ Cl 333,81	207-209 (CH ₃ OH)	68,3
8	-COOC ₂ H ₅	-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 		-H	C ₁₆ H ₁₇ N ₂ O ₂ SCl 336,82	194,5-196 (CH ₃ OH)	72,8

Tabulka 1 (pokrač.)

č.	R ¹	-NR ² R ³	R ⁴	R ⁵	sum.vzorec m.hm. (g/mol)	t.t. (°C) (rekryst.)	výtěž. (%)
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 		-H	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₃ 287,31	252 (rozkl.) (CH ₃ OH)	69,5
13	-COOCH ₃	-N  -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 		-H	C ₂₁ H ₁₉ N ₂ O ₂ Cl 366,83	207-208 (C ₆ H ₆)	66,0

Obecný pracovní postup pro přípravu 1-nesubstituovaných 3-aminopyrrolů obecného vzorce I:

0,01 mol 1,2-thiazoliové soli obecného vzorce II se rozpustí ve 40-50 ml ethanolu, methanolu, acetonitrilu nebo chloroformu a smísí s mírným přebytkem terciárního aminu, N-heteroaromátu, hydroxidu alkalického kovu nebo uhličitanu alkalického kovu a zahřívá se až 5 min na teplotu varu pod zpětným chladičem. Většinou již při zahřívání vyloučená větší část uvolněné síry se odfiltruje, Matečný louch se ochladí na 0 °C. Po 2-3 hodinách se vyloučené krystaly 3-aminopyrrolu obecného vzorce I odsají a rekrystalují z odpovídajícího rozpouštědla. Zvýšení výtěžku oproti hodnotě v tabulce 1 může být dosaženo odestilováním matečných louchů, vyloučením vodou nebo čištěním matečných louchů sloupcovou chromatografií.

V případě reakce 1,2-thiazoliové sole s hydrodem alkalického kovu nalézají použití jako rozpouštědla DMF, dioxan nebo tetrahydrofuran. Zpracování se provede dále nalitím reakční směsi na ledovou vodu, filtrací a potom rekrystalizací.

Zvolený pracovní postup pro výrobu 1-nesubstituovaného 3-aminopyrrolu:

Příklad 1

n-Butylester 4-(4-chlorfenyl)-3-(morfolin-1-yl)pyrrol-2-karboxylové kyseliny:

0,01 mol 4-(4-chlorfenyl)-5-(morfolin-4-yl)-N-butyloxy-karbonyl-methyl-1,2-thiazoliumbromidu se rozpustí v 50 ml ethanolu a přikape se 0,012 mol triethylaminu v 5 ml ethanolu. Roztok se za míchání zahřívá k varu. Vyloučená síra se odfiltruje za horka a matečné louny se smíchají s 10 ml horké vody. Roztok se ochladí na 0 °C a vyloučené krystaly

se odsají. Rozpuštěním v methylenchloridu se odstraní ještě zbývající síry. Do sucha odpařený roztok methylenchloridu se vyjme do methanolu a vyloučené krystaly se odsají a suší.

Výtěžek: 2,28 g (63 % teorie)

Elementární analýza (vypoč./nal.): C: 62,89/62,62, H: 6,39/6,44, N: 7,72/7,80, Cl: 9,77/9,78

Příklad 2

Methylester kyseliny 4-(4-chlorfenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrrol-2-karboxylové

0,01 mol 4-(4-chlorfenyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-methyloxykarbonylmethyl-1,2-thiazoliumhydroxidu se zahřívá v 50 ml methanolu 5 minut k varu pod zpětným chladičem. Roztok se ochladí na 0 °C, po 2 hodinách se vyloučené krystaly odsají a rekrystalují z methanolu.

Výtěžek: 2,27 g (68 % teorie)

Elementární analýza (vypoč./nal.): C: 61,16/61,39, H: 6,04/5,90, N: 12,59/12,49, Cl: 10,62/10,61

Příklad 3

Methylester kyseliny 3-(morfolin-4-yl)-4-(pyridin-4-yl)pyrrol-2-karboxylové

0,01 mol 5-(morfolin-4-yl)-4-(pyridin-4-yl)-N-methyloxykarbonylmethyl-1,2-thiazoliumjodidu se zahřívá ve 40 ml 1N ethanolického hydroxidu sodného 2 minuty k varu. Roztok se ochladí, vyloučené krystaly se odsají a potom se zbylé síry zbaví sloupcovou chromatografií.

Výtěžek: 2 g (69,5 % teorie)

Elementární analýza (vypoč./nal.): C: 62,70/62,89, H: 5,96/6,00, N: 14,63/14,67

Příklad 4

Ethylester kyseliny 3-benzylamino-4-(4-chlorfenyl)pyrrol-2-karboxylové

0,01 mol 5-benzylamino-4-(4-chlorfenyl)-N-ethyloxykarbonylmethyl-1,2-thiazoliumbromidu se vaří ve 40 ml vodně-ethanolického 0,01N roztoku uhličitanu draselného 5 minut pod zpětným tokem.

Po ochlazení na 0 °C se krystaly odsají a rekrystalují z ethanolu.

Výtěžek: 2,97 g (83,6 % teorie)

Elementární analýza (vypoč./nal.): C: 67,69/67,54, H: 5,40/5,38, N: 7,90/8,00, Cl: 9,99/10,13

Antikonvulzivní působení 1-nesubstituovaného 3-amino-pyrrolu obecného vzorce I:

Maximální elektrokřeč (myš)

Methylester kyseliny 3-(morfolin-4-yl)-4-fenyl-pyrrol-2-karboxylové:

dávka: 1,10-3 mol/kg i.p. = 100% potlačení křeče

Methylester kyseliny 4-(4-chlorfenyl)-3-(thiomorfolin-4-yl)-pyrrol-2-karboxylové

dávka: 5,10-4 mol/kg i.p. = 80% potlačení křeče

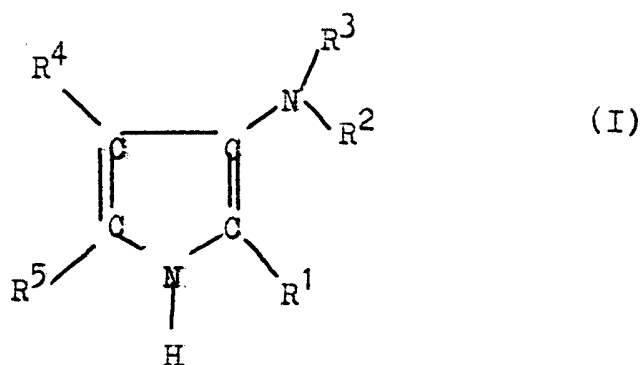
JUDr. Otakar ČVORČÍK
advokát

1687 93

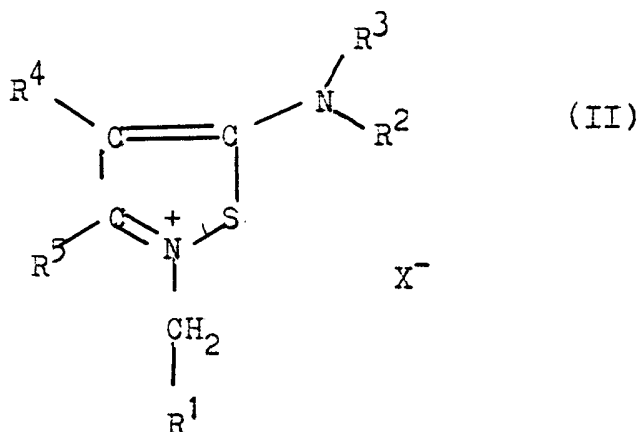
Číslo	048603
Datum	17. VIII. 93
U.S.D.	
PRŮV. ZJEHO	
VLASTNOSTNÍK	
PSIL	

P A T E N T O V Ě N Á R O K Y

1. Způsob výroby 1-nesubstituovaných 3-aminopyrrolů
obecného vzorce I



ve kterém R^1 představuje vodík, alkyl, alkenyl, aryl, hetaryl, nitro, kyano, acyl, alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl nebo sulfonylskupinu, R^2 a R^3 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík, arylový nebo alkylové zbytek, které také mohou být substituovány heteroatomy, R^2 a R^3 mohou spolu tvořit alkylové můstky, které mohou obsahovat také heteroatomy jako dusík, kyslík nebo síru, nebo být jimi popřípadě substituovány, R^4 a R^5 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík, alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou nebo aminothiokarbonylovou skupinu, nesubstituovaný nebo substituovaný alkylový nebo arylový popřípadě hetarylový zbytek, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že s e 1,2-thiazoliová sůl obecného vzorce II

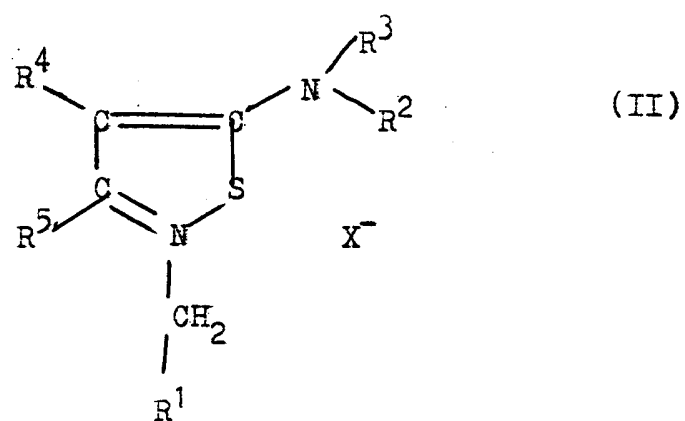
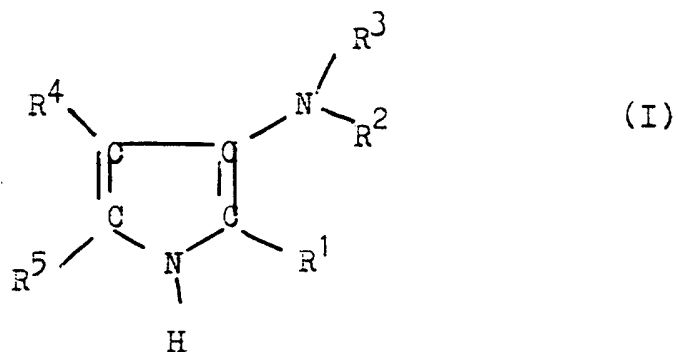


kde R^1 , R^2 , R^3 , popřípadě R^2/R^3 , R^4 a R^5 mají uvedený význam a X^- znamená aniont kyseliny, jako například halogenid, perchlorát, tetrafluoroborát, hydrogensíran, síran, hydroxid nebo triflát, výhodně za přítomnosti báze, transformuje v kruhu.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako báze použije terciární amin, bázičný N-heteroaromát, hydrid alkalického kovu, amid alkalického kovu, uhličitán alkalického kovu, hydroxid alkalického kovu nebo iontovýměnná pryskyřice.

JUDr. Otakar ŠVORČÍK
advokát

Vzorci pro anotaci (I, II)



048603	DOŠLO	17. VIII 93	GRAD	PRON. JEDNO	VLAŠT. TVR	PRIL
--------	-------	-------------	------	-------------	------------	------