

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201083 B

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 513/04

(22) Bejelentés napja: 1989.01.20. (21) 235/89

(30) Bejelentés elsőbbsége:
(88,00591) 1988.01.20. FR

(40) Közzététel napja: 1990.03.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.09.28.

(72) Feltaláló:

RAJOHARISON, Harivelo, Gerard,
Echiroless (FR)

(73) Szabadalmaz:

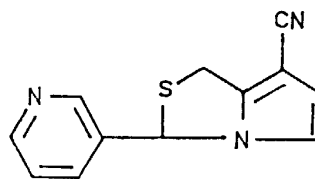
Rhone-Poulenc Santé,
Antony, (FR)

(54) ELJÁRÁS 3-(3-PIRIDIL)-1H,3H-PIRROLO- [1,2-C]TIAZOL-7-KARBONITRIL-ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány az (I) képletű 3-(3-piridil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-karbonitril új előállítási eljárására vonatkozik. Az eljárás lényege, hogy a klór-akrilonitrilt és a 3-formil-2-(3-piridil)-tiazolidin-4-karbonsav trialkil-aminsóját valamely sav-klorid jelenlétében és halogénezett szénhidrogén-oldószerben reagáltatják.

Az (I) képletű vegyület gyógyszer-hatóanyagok köztitermékeként alkalmazható.



HU 201083 B

A leírás terjedelme: 3 oldal, 1 rajz, 3 ábra

A találmány az (I) képletű 3-(3-piridil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-karbonitril új előállítására vonatkozik.

A vegyület hasznos köztitermék olyan gyógyszerkészítmények előállítása során, amelyek olyan megbetegedések kezelése során alkalmazhatók, amelyben a PAF-acéter fiziológias szerepet játszik, nevezetesen az allergiás és a gyulladásos megbetegedések kezelésében, valamint a vérrögök aggregációjának meggátolásában. Ilyen készítmények a 0 115 979 sz. európai szabadalmi leírásból ismertek.

Napjainkig a 3-(3-piridil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-karbonitrilt a 0 115 979 számú európai szabadalmi leírásban ismertetett eljárással állították elő, a 3-formil-2-(3-piridil)-tiazolidin-4-karbonsavból kiindulva az [A] reakcióvázat szerint.

A szintézis két hátránnyal jár. Bármilyen tiszta legyen is a (II) képletű formilezett termék, minden esetben jelentős mennyiségű kátrány keletkezik, amely kényes tisztítási műveleteket tesz szükségessé, és a hozam is rendkívül gyenge (15%-os nagyságrendű).

A klór-akrilonitril és a (II) képletű sav kondenzálása 5 ekvivalens mennyiségű klór-akrilonitrilt tesz szükségessé 1 mól savra, ez maga után vonja a reagens visszanyerését és újraalkalmazását, amennyiben ipari méretű termelést tervezünk.

Azt találtuk - ami a találmány tárgyát képezi -, hogy ezeket a hátrányokat elkerülhetjük, ha az ecetsavanhidridet egy savkloriddal helyettesítjük, és olyan alacsony forráspontú halogénezett szénhidrogén - oldószert alkalmazunk, amely egyrészt lehetővé teszi az enyhe reakciókörülményeket, másrészt pedig a (II) képletű savat, amelyet egy szerves bázissal sóvá alakítunk, oldani képes.

A gyakorlatban a reakciót általában klórozott szerves oldószekben végezzük, amely a (II) képletű sav sóját oldani képes, mint diklór-metánt vagy diklór-etánt, és -65 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten dolgozunk a kiválasztott savklorid jelenlétében.

Szerves bázisként, amely a (II) képletű savval sót képez, egy trialkil-amint, mint trietil-amint vagy tributil-amint alkalmazhatunk.

Savkloridként igen előnyösen, azonban korlátozó jelleg nélkül, a következők alkalmazhatók: para-toluol-szulfonil-klorid, metán-szulfonil-klorid, oxalil-klorid, foszfor(V)-triklorid-oxid.

Az (I) képletű nitrilek tisztítását a szakember számára ismert szokásos módszerekkel végezhetjük, például kromatográfias eljárással vagy átkristályosítással.

A (II) képletű savat a 0 115 979 sz. európai szabadalmi leírásban ismertetett módszerrel állíthatjuk elő.

A következő példák a találmány szerinti eljárás gyakorlati bemutatására szolgálnak, azonban minden korlátozó jelleg nélkül.

1. példa

4,47 g 3-formil-2-(3-piridil)-tiazolidin-4-karbonsav 40 ml diklór-metánnal készített szuszpenziójához 7,67 g trietil-amint adunk 20 °C közüli hőmérsékleten. Így világossárga színű, tiszta oldatot kapunk. Az elegyet -65 °C-ra lehűtjük és cseppenként, 10 perc alatt 1,84 g foszfor(V)-triklorid-oxidot adunk. A kezdeti szuszpenzió homogén eleggyé válik, és szinte lilásvörössé. Egy órán keresztül keverjük -65 °C-on, majd gyorsan 4 perc alatt 4,38 g 2-klór-akrilonitrilt adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 óra alatt fokozatosan 20 °C körüli hőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd 20 ml diklór-metánt adunk hozzá, és 40 °C-on hevítjük 1 órán keresztül. Szobahőmérsékletre való lehűtés után 20 ml vizet és 10 ml vizes, 0,5n nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A szerves fázist leöntjük, és a vizes fázist többször diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük és egy éjszakán át nátrium-szulfát felett szárítjuk. Szűrés után az oldószert csökkentett nyomáson (20 Hgmm; 2,7 kPa) 40 °C-on elpárologtatjuk, így 2,95 g nyers-terméket kapunk. A terméket 25 mm átmérőjű, 50 g szilikagélt (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon kromatográfias eljárással tisztítjuk, eluensként etil-acetátot alkalmazunk. Így 1,84 g 3-(3-piridil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-karbonitrilt kapunk, krémszínű kristályok alakjában, amely 110 °C-on olvad. (A hozam 40%, az alkalmazott savra vonatkoztatva).

2. példa

4,77 g 3-formil-2-(3-piridil)-tiazolidin-4-karbonsav 30 ml 1,2-diklór-etánnal készített szuszpenziójához néhány hidrokinon-kristály jelenlétében, cseppenként 15 perc alatt 3,1 ml trietil-amint adunk 20 °C körüli hőmérsékleten, keverés közben. Így homogén, világossárga elegyet kapunk. Ezt követően 1 óra és 10 perc alatt 20 °C körüli hőmérsékleten 2,76 g oxalil-klorid 10 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegy heterogéné válik, és a színe okkersárga lesz. 20 perc alatt 20 °C-on 2 g 2-klór-akrilonitril és 6,15 ml trietil-amin 10 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatát adjuk hozzá. 1 órán keresztül 20 °C körüli hőmérsékleten keverjük, majd 40 °C körüli hőmérsékleten tartjuk 1 órán át. Lehűtés után 75 ml desztillált vizet adunk hozzá. A szerves fázist leöntjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd nagynyomású folyadékromatográfias eljárással elemezzük. 2,51 g 3-(3-piridil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-karbonit-

rilt tartalmaz, a hozam 55%-os, az alkalmazott savra vonatkoztatva.

3. példa

Hűtővel, brómampullával, mágneses keverővel, hőmérővel és gazométerrel ellátott háromnyakú, 50 ml-es lombikba 10 g 3-formil-2-(3-piridil)-tiazolidin-4-karbonsav 15 ml diklór-metánnal készített szuszpenzióját vezetjük. Ezt követően 4,8 g 20 °C-os trietil-amint adunk hozzá. Homogén, szintelen oldatot kapunk. Ezt az oldatot cseppenként 50 perc alatt 25 °C hőmérsékleten 5,29 g metán-szulfonil-klorid 17 ml diklór-metánnal készített elegyéhez keverés közben hozzáadjuk. Ezt követően gyorsan 4,04 g 2-klór-akrilonitrilt, majd 1 óra alatt 20-35 °C-on 9,35 g trietil-amint és 5 ml diklór-metánt adunk hozzá. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk 50 percen át. Lehűtés után 12 ml vízzel hidrolizáljuk. A szerves fázist leöntjük és a vizes fázist diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, és nátrium-szulfát felett szárítjuk egy éjszakán át. Szűrés után az elegyet csökkentett nyomáson (20 Hgmm; 2,7 kPa) és 20 °C-on bepároljuk. így 9 g nyersterméket kapunk, amelyet kromatográfiás eljárással tisztítunk, 4,5 cm átmérőjű, 100 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, eluensként etil-acetát és diklór-metán elegyét használjuk. így 7,10 g 3-(3-piridil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-karbonitrilt kapunk világos, nyersszínű kristályok alakjában, amely 108 °C-on olvad (a hozam 82,5%, az alkalmazott savra vonatkoztatva).

4. példa

10 g 3-formil-2-(3-piridil)-tiazolidin-4-karbonsav 15 ml diklór-metánnal készített szuszpenziójához 4,67 g trietil-amint adunk 20 °C körüli hőmérsékleten. így világossárgaszínű, tiszta oldatot kapunk. Ezt az oldatot cseppenként 1 óra alatt és 40 °C hőmérsékleten 8,8 g tozil-klorid 17 ml diklór-metánnal készített elegyéhez adjuk. A reakcióelegy homogénne válik, színe narancsvörössé. Ekkor gyorsan 4,10 g 2-klór-akrilonitrilt, majd 9,37 g trietil-amint adunk hozzá. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 óra és 25 percen keresztül forraljuk. Szobahőmérsékletre való lehűtés után a reakcióelegyet 12 ml vízzel hidrolizáljuk. A szerves fázist leöntjük, és a vizes fázist diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat

egyesítjük, és egy éjszakán át nátrium-szulfát felett szárítjuk. Szűrjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson (20 Hgmm; 2,7 kPa), 20 °C-on elpárologtatjuk. így 11,11 g nyersterméket kapunk, amelyet kromatográfiás eljárással tisztítunk, 4,5 cm átmérőjű, 100 g szilikagél (0,063-0,2 mm) tartalmazó oszlopon, eluensként etil-acetát és diklór-metán elegyét alkalmazzuk. így 8,36 g 3-(3-piridil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-karbonitrilt kapunk világosbézs színű kristályok alakjában, amely 110 °C-on olvad (a hozam 88,4%, az alkalmazott savra vonatkoztatva).

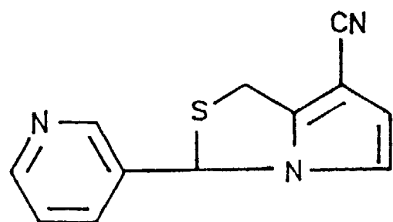
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képletű 3-(3-piridil)-1H,3H-pirrolo[1,2-c]tiazol-7-karbonitril előállítására klór-akrilonitril és a (II) képletű 3-formil-2-(3-piridil)-tiazolidin-4-karbonsav tri(1-4 szénatomos alkil)-aminsója reagáltatásával, *azzal jellemezve*, hogy a reageneket valamely sav-klorid jelenlétében és halogénezett szénhidrogén-oldószerben reagáltatjuk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy sav-kloridként para-toluol-szulfonil-kloridot, metán-szulfonil-kloridot, oxalil-kloridot vagy foszfor(V)-triklorid-oxidot alkalmazunk.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy trialkil-aminként trietil-amint alkalmazunk.
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy oldószerként klórozott szénhidrogént alkalmazunk.
5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy klórozott szénhidrogénként diklór-metánt vagy 1,2-diklór-etánt alkalmazunk.

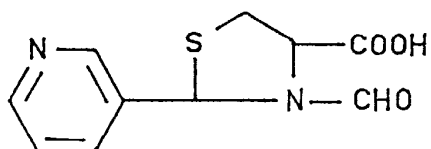
60

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
R 4959 - KJK

90.3345.66-13-2 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Szabó Viktor vezérigazgató

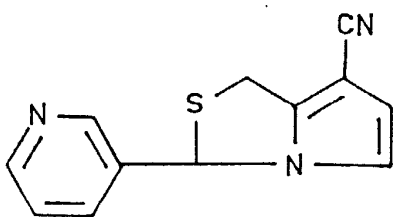
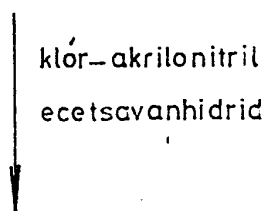


(I)



(II)

[A]



(III)