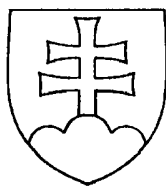


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

(22) 16.08.93
(31) P 42 27 479.6
(32) 20.08.92
(33) DE
(43) 07.09.94
(86)

(21)

882-93

(13) A3

(51)

**C 07 D 207/34,
401/04, 521/00,
A 61 K 31/40, 31/54,
31/535, 31/495,
31/445**

(71) Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Radebeul, DE;

(72) ROLFS Andres Dipl. Chem., Berlin, DE;
LIEBSCHER Jürgen Prof. Dr. habil., Neuenhagen, DE;
UNVERFERTH Klaus Dr. habil., Dresden, DE;
GOTTFRIED Faust Dr. rer. nat., Radebeul, DE;

(54) **Spôsob výroby 1-nesubstituovaných 3-aminopyrolov**

(57) Spôsob výroby 1-nesubstituovaných 3-aminopyrolov všeobecného vzorca I, v ktorom sa 1,2-tiazoliová soľ všeobecného vzorca II, výhodne za prítomnosti bázy, transformuje v kruhu. Tieto zlúčeniny majú význam pri použití ako liečivé látky alebo liečivá s CNS-účinkom, najmä majú antikonvulzívne vlastnosti. Význam substituentov je uvedený v popise.

Spôsob výroby 1-nesubstituovaných 3-aminopyr olov

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu výroby 1-nesubstituovaných 3-aminopyr olov.

Tieto zlúčeniny majú význam pri použití ako liečivé látky alebo liečivá s účinnosťou na CNS, výhodne majú antikonvulzívne vlastnosti. Vynález je využiteľný v chemickom a farmaceutickom priemysle.

Doterajší stav techniky

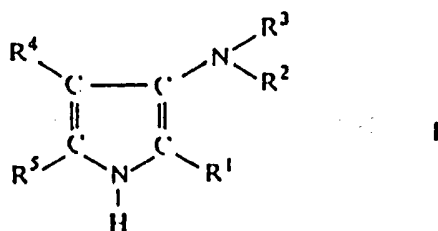
Je známe, že sa 3-morfolino-pyrrol-2-karboxylová kyselina vo forme esteru nechá vyrobiť z amidov 3-aminotioakrylovej kyseliny a glycínesterov (A. Knoll, J. Liebscher Khim. Geterotsikl. Soedin. 1985, 628). Uvádza sa, že 3-aminopyrrol s farmakologickým účinkom, najmä s vlastnosťou aktívneho pôsobenia na CNS, je možné vyrobiť zo zlúčenín s otvoreným reťazcom ako východiskových látok (EP-OS-0431371). Ďalej sú 3-aminopyrroly, ktoré v polohe 4 nesú aminokarbonyl- (DE 265419) alebo karbonylskupiny (US 4198502) známe ako substancie účinne pôsobiace na CNS. Známe spôsoby majú tú nevýhodu, že sú buď nutné mnohostupňové postupy, alebo sa tvoria zdraviu škodlivé vedľajšie produkty, ako napríklad alkylmerkaptány. Je známe, že N-substituované 1,2-tiazolium-soli môžu reakciami transformujúcimi kruh prechádzať na tiofény (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). Napokon je tiež známe, že izotiazoliové soli za prítomnosti báz ľahko odštiepujú substituenty v polohe 2 (S. Rajappa, G. B. Advani, R. Screenivasan, Indian J. Chem. B, 15 (1977) 848).

Úlohou vynálezu je nájsť nový spôsob výroby farmakologicky účinných 1-nesubstituovaných 3-aminopyrrolov, ktorý umožní vyrobiť tieto zlúčeniny v jednostupňovom procese, bez toho, aby

pri ňom vznikali zdraviu škodlivé vedľajšie produkty.

Podstata vynálezu

Podľa vynálezu je táto úloha riešená tak, že sa 1-nesubstituovaný 3-aminopyrrol všeobecného vzorca I



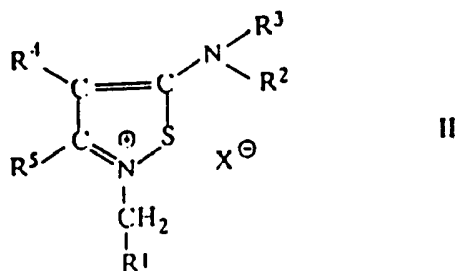
kde

R^1 predstavuje vodík, alkyl, alkenyl, aryl, hetaryl, nitro, kyano, acyl, alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo sulfonylskupinu,

R^2 a R^3 sú rovnaké alebo rozdielne a znamenajú vodík, arylový alebo alkylový zvyšok, ktoré tiež môžu byť substituované heteroatómami, R^2 a R^3 spolu môžu tvoriť alkylové mostíky, ktoré tiež môžu obsahovať heteroatómy ako dusík, kyslík alebo síru, alebo byť nimi poprípade substituované,

R^4 a R^5 sú rovnaké alebo rozdielne a predstavujú vodík, alkoxykarbonylovú, aminokarbonylovú alebo aminotiokarbonylovú skupinu, nesubstituovaný alebo substituovaný alkylový alebo arylový poprípade hetarylový zvyšok,

pripraví tak, že sa 1,2-tiazoliová soľ všeobecného vzorca II



kde významy R^1 , R^2 , R^3 , popřípadě R^2/R^3 , R^4 a R^5 , už boli uvedené a kde X^- predstavuje anión kyseliny ako napríklad halogenid, perchlorát, tetrafluoroborát, hydrogénsíran, síran, hydroxid alebo triflát, výhodne za prítomnosti bázy, transformuje v kruhu.

Ako bázu je možné napríklad použiť terciárny amín, bázičný N-heteroaromát, hydrid alkalického kovu, amid alkalického kovu, uhličitan alkalického kovu, hydroxid alkalického kovu alebo ionex. Spôsob podľa vynálezu umožňuje syntetizovať 1-nesubstituovaný 3-aminopyrrol všeobecného vzorca I v jednom reakčnom stupni, bez toho, aby sa tvorili zdraviu škodlivé vedľajšie produkty ako napríklad sírovodík alebo merkaptán. Vyrobené zlúčeniny vykazujú vysokú antikonvulzívnu aktivitu.

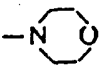
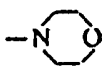
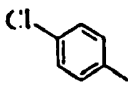
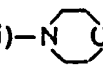
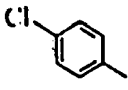
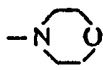
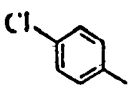
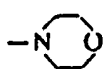
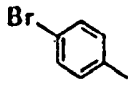
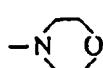
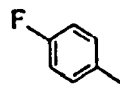
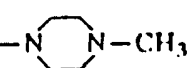
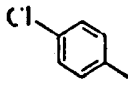
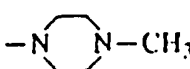
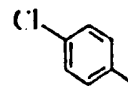
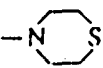
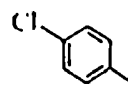
S prekvapením sa pri reakcii nepozorovalo žiadne odštiepenie substituentov v polohe 2 1,2-tiazolovej soli všeobecného vzorca II. Spôsob podľa vynálezu predstavuje zásadne novú syntézu pyrrolovej štruktúry, pri ktorom tento heterocyklus je pripravený transformáciou kruhu 1,2-tiazolu. Transformáciou kruhu je možné pripraviť tiež také pyrroly, ktoré až doposiaľ známymi spôsobmi neboli dosiahnuteľné. Výťažky sú vysoké a produkty sa môžu ľahko prečistiť, väčšinou jednoduchou rekryštalizáciou.

Vynález bude bližšie vysvetlený nasledujúcimi príkladmi.

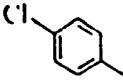
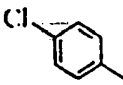
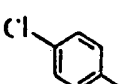
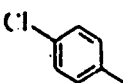
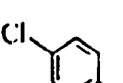
Príklady uskutočnenia vynálezu

Tabuľka 1

1-Nesubstituované 3-aminopyrroly všeobecného vzorca I

č.	R^1	$-NR^2R^3$	R^4	R^5	sum.vzorec m.hm(g/mol)	t.t.(°C) (rekryšt.)(%)	výř.
1	$-\text{COOCH}_3$			-H	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ 286,32	179-181 (CH_3OH)	81,4
2	$-\text{COOCH}_3$			-H	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ 320,76	191-193 (CH_3OH)	77,6
3	$-\text{COOC}_4\text{H}_9(\text{i})$			-H	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ 362,84	212-214 ($\text{i-C}_4\text{H}_9\text{OH}$)	75,1
4	$-\text{COOC}_4\text{H}_9$			-H	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ 362,84	161-163,5 (CH_3OH)	63,0
5	$-\text{COOC}_2\text{H}_5$			-H	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$ 379,24	189-192 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	82,0
6	$-\text{COOC}_2\text{H}_5$			-H	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$ 318,34	183,5-185 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	81,4
7	$-\text{COOCH}_3$			-H	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ 333,81	207-209 (CH_3OH)	68,3
8	$-\text{COOC}_2\text{H}_5$			-H	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ 347,83	239-241 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	81,3
9	$-\text{COOCH}_3$			-H	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$ 336,82	194,5-196 (CH_3OH)	72,8

Tabuľka 1 - pokračovanie

č.	R ¹	-NR ² R ³	R ⁴	R ⁵	sum.vzorec m.hm. (g/mol)	t.t. (°C) (rekr.)	výt. (%)
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(Zers.) (CH ₃ OH)	69,5
13	-COOCH ₃	-N  -C(=O)OC 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 ₃)(CH ₂) ₂ N(CH ₃) CH ₃		-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

Všeobecný pracovný postup na prípravu 1-nesubstituovaných 3-aminopyrrollov všeobecného vzorca I:

0,01 mol 1,2-tiazoliovej soli všeobecného vzorca II sa rozpustí v 40 - 50 ml etanolu, metanolu, acetonitrilu alebo chloroformu a zmieša sa s miernym prebytkom terciárneho amínu, N-heteroaromátu, hydroxidu alkalického kovu alebo uhličitanu alkalického kovu a zahrieva sa až 5 min na teplotu varu pod spätným chladičom. Väčšinou už pri zahrievaní vylúčená väčšia časť uvoľnenej síry sa odfiltruje. Materský luh sa ochladí na 0 °C. Po 2 - 3 hodinách sa vylúčené kryštály 3-aminopyrrolu všeobecného vzorca I odsajú a rekryštalizujú zo zodpovedajúceho rozpúšťadla. Zvýšenie výťažku oproti hodnote v tabuľke 1 môže byť dosiahnuté oddestilovaním materských luhov, vylúčením vodou alebo čistením materských luhov stípcovou chromatografiou.

V prípade reakcie 1,2-tiazoliovej soli s hydridom alkalického kovu nachádzajú použitie ako rozpúšťadlá DMF, dioxán alebo tetrahydrofurán. Spracovanie sa ďalej uskutočňuje naliatím reakčnej zmesi na ľadovú vodu, filtráciou a potom rekryštalizáciou.

Zvolený pracovný postup na výrobu 1-nesubstituovaného 3-aminopyrrolu:

Príklad 1

n-Butylester 4-(4-chlórfenyl)-3-(morfolín-1-yl)pyrrol- 2-karboxylovej kyseliny:

0,01 mol 4-(4-chlórfenyl)-5-(morfolín-4-yl)-N-butyloxy-karbonyl-metyl-1,2-tiazoliumbromidu sa rozpustí v 50 ml etanolu a prikvapká sa 0,012 mol trietylamínu v 5 ml etanolu. Roztok sa za miešania zahrieva do varu. Vylúčená síra sa odfiltruje za horúca a materské luhy sa zmiešajú s 10 ml horúcej vody. Roztok sa ochladí na 0 °C a vylúčené kryštály sa odsajú. Rozpustením

v metylénchloride sa odstráni ešte zvyšná síra. Do sucha odparený roztok metylénchloridu sa vyberie do metanolu a vylúčené kryštály sa odsajú a sušia.

Výťažok: 2,28 g (63 % teórie)

Elementárna analýza (vypoč./najdené): C: 62,89/62,62,

H: 6,39/6,44, N: 7,72/7,80, Cl: 9,77/9,78

Príklad 2

Metylester kyseliny 4-(4-chlórfenyl)-3-(4-metylpiperazín-1-yl)-pyrrol-2-karboxylovej

0,01 mol 4-(4-chlórfenyl)-5-(4-metylpiperazín-1-yl)-N-metyloxykarbonylmetyl-1,2-tiazoliumhydroxidu sa zahrieva v 50 ml metanolu 5 minút do varu pod spätným chladičom. Roztok sa ochladí na 0 °C, po dvoch hodinách sa vylúčené kryštály sa odsajú a rekryštalizujú z metanolu.

Výťažok: 2,27 g (68 % teórie)

Elementárna analýza (vypoč./najdené): C: 61,16/61,39,

H: 6,04/5,90, N: 12,59/12,49, Cl: 10,62/10,61

Príklad 3

Metylester kyseliny 3-(morfolín-4-yl)-4-(pyridín-4-yl)pyrrol-2-karboxylovej

0,01 mol 5-(morfolín-4-yl)-4-(pyridín-4-yl)N-metyloxykarbonylmetyl-1,2-tiazoliumjodidu sa zahrieva v 40 ml 1N etanolického hydroxidu sodného 2 minúty do varu. Roztok sa ochladí, vylúčené kryštály sa odsajú a potom sa zvyšná síra odstráni stípcovou chromatografiou.

Výťažok: 2 g (69,5 % teórie)

Elementárna analýza (vypoč./najdené): C: 62,70/62,89,

H: 5,96/6,00, N: 14,63/14,67

Príklad 4

Etylester kyseliny 3-benzylamino-4-(4-chlórfenyl)pyrrol-2-karboxylovej

0,01 mol 5-benzylamino-4-(4-chlórfenyl)-N-etyloxykarbonyl-metyl-1,2-tiazoliumbromidu sa varí v 40 ml vodno-etanolického 0,01 N roztoku uhličitanu draselného 5 minút pod spätným tokom. Po ochladení na 0 °C sa kryštály odsajú a rekryštalizujú sa z etanolu.

Výťažok: 2,97 g (83,3 % teórie)

Elementárna analýza (vypoč./najdené): C: 67,69/67,54,

H: 5,40/5,38, N: 7,90/8,00, Cl: 9,99/10,13

Antikonvulzívne pôsobenie 1-nesubstituovaného 3-amino-pyrrolu všeobecného vzorca I:

Maximálny elektrokrč (myš)

Metylester kyseliny 3-(morfolín-4-yl)-4-fenyl-pyrrol-2-karboxylovej:

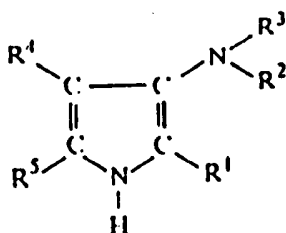
dávka: 1,10⁻³ mol/kg i.p. = 100 % potlačenie krča

Metylester kyseliny 4-(4-chlórfenyl)-3-(tiomorfolín-4-yl)pyrrol-2-karboxylovej:

dávka: 5,10⁻⁴ mol/kg i.p. = 80 % potlačenie krča

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Spôsob výroby 1-nesubstituovaných 3-aminopyrrollov všeobecného vzorca I



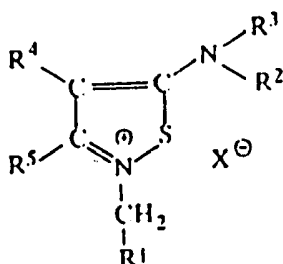
v ktorom

R^1 predstavuje vodík, alkyl, alkenyl, aryl, hetaryl, nitro, kyano, acyl, alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo sulfonylskupinu,

R^2 a R^3 sú rovnaké alebo rozdielne a znamenajú vodík, arylový alebo alkylový zvyšok, ktoré tiež môžu byť substituované heteroatómami, R^2 a R^3 spolu môžu tvoriť alkylové mostíky, ktoré tiež môžu obsahovať heteroatómy ako dusík, kyslík alebo síru, alebo byť inými poprípade substituované,

R^4 a R^5 sú rovnaké alebo rozdielne a predstavujú vodík, alkoxykarbonylovú, aminokarbonylovú alebo aminotiokarbonylovú skupinu, nesubstituovaný alebo substituovaný alkylový alebo arylový poprípade hetarylový zvyšok,

vyznačujúci sa tým, že sa 1,2-tiazoliová soľ všeobecného vzorca II



II

kde R^1 , R^2 , R^3 , popřípade R^2/R^3 , R^4 a R^5 majú uvedený význam a X^- znamená anión kyseliny ako napríklad halogenid, perchlorát, tetrafluoroborát, hydrogénsíran, síran, hydroxid alebo triflát, výhodne za prítomnosti bázy, transformuje v kruhu.

2. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že ako báza sa použije terciárny amín, bázičný N-heteroaromát, hydrid alkalického kovu, amid alkalického kovu, uhličitan alkalického kovu, hydroxid alkalického kovu alebo iónovymenná živica.