СОЮЗ СОВЕТСКИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1251800 A3

(51) 4 C 07 D 207/27

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

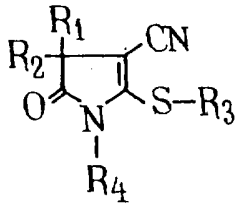
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 3737938/23-04
(22) 11.05.84
(31) P 33 17 653.1
(32) 14.05.83
(33) DE
(46) 15.08.86. Бюл. № 30
(71) Гедеке АГ (WB)
(72) Губерт Барт, Иоганнес Гартенштейн, Герхард Затцингер, Эдгар Фричи, Фолькер Ганзер, Горст-Дитмар Таушель и Гюнтер Вольф (DE)
(53) 547.747.07(088.8)
(56) Römpps Chemie-Lexikon., 6-е издание, т. III, 1966, с. 4849, и 7-е издание, т. III, 1973, с. 1588.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ПИРРОЛИН-3-КАРБОНИТРИЛА ИЛИ ИХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ

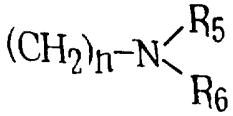
(57) Способ получения производных 2-пирролин-3-карбонитрила общей формулы



где R_1 и R_2 одинаковы и каждый из них-фенил или пиридил или один из них - диметиламинофенил, другой - пиридил;

R_3 - неразветвленный или разветвленный низший алкил;

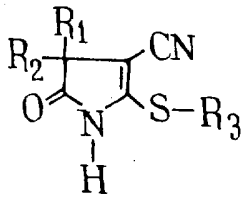
R_4 - аминоалкильная группа общей формулы



где n = 2 или 3;

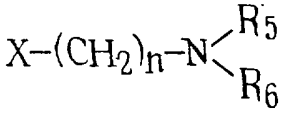
R_5 и R_6 одинаковы или различны и каждый из них - водород, неразветвленная или разветвленная низшая алкильная группа или вместе с атомом азота, с которым они связаны, пиперидин, морфолин или пирролидин,

или их кислотноаддитивных солей, отличающийся тем, что, соединение общей формулы



где R_1, R_2 и R_3 имеют указанные значения,

подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



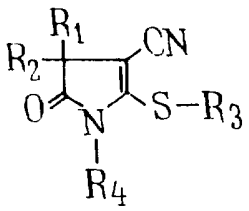
где R_5, R_6 и n имеют указанные значения;

X - атом галогена,

или его гидрохлоридом в среде органического растворителя в присутствии сильного основания с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

(19) SU (11) 1251800 A3

Изобретение относится к получению новых соединений пирролинового ряда, а именно производных 2-пирролин-3--карбонитрила общей формулы

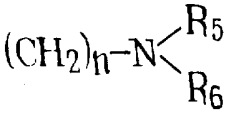


(I)

где R_1 и R_2 одинаковы или различны и означают незамещенное или замещенное ароматическое кольцо;

R_3 - неразветвленная или разветвленная низшая углеводородная группа;

R_4 - аминоалкильная группа общей формулы



где n означает числа 2 или 3, а R_5 и R_6 одинаковы или различны и каждый из них - водород, неразветвленная или разветвленная низшая алкильная группа или вместе с атомом азота, с которым они связаны, кольцо, которое может содержать дальнейшие гетероатомы, а также их кислотноаддитивных солей,

которые проявляют тормозящее агрегацию тромбоцитов действие, антивоспалительное, антиперитическое, антисекреторное и противоязвенное действия.

Цель изобретения - разработка на основе известного метода способа получения новых соединений, обладающих ценными фармакологическими улучшенными свойствами.

Пример 1. Гидрохлорид 2--этилтио-5-оксо-4,4-дифенил-1-(2-пиперидиноэтил)-2-пирролин-3-карбонитрила (соединение No.1).

Растворяют 1,38 г натрия в 200 мл абсолютного этанола, добавляют 9,6 г 2-этилтио-5-оксо-4,4-дифенил-2-пирролин-3-карбонитрила и нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем каплями добавляют в течение 15 мин раствор 5,5 г гидрохлорида N-(2-хлорэтил)-пиперидина в 60 мл этанола и кипятят в течение 2 ч. Затем сгущают реакционную смесь и остаток распределяют между простым эфиром и водой. Эфирную фазу сушат над сульфатом натрия и затем смешивают с раствором хлористого водорода. Выпавший осадок отсасывают и кристаллизуют из изопропанола.

Выход составляет 10,5 г бесцветных кристаллов с т.пл. 210 °С (разложение).

Аналогично получают следующие соединения:

гидрохлорид 1-(2-диметиламиноэтил)--2-этилтио-5-оксо-4,4-дифенил-2-пирролин-3-карбонитрила (соединение No.2), выход 73%, т.пл. 187 °С (разл.);

гидрохлорид 2-этилтио-1-(3-диметиламинопропил)-5-оксо-4,4-дифенил-2--пирролин-3-карбонитрила (соединение No.3), выход 46%, т.пл. 188°С (разл.);

2-этилтио-1-(3-диметиламиноэтил)-5--оксо-4,4-дифенил-2-пирролин-3-карбонитрил (соединение No.4), выход 38%, т.п. 128 °С;

2-этилтио-1-(3-морфолинопропил)-5--оксо-4,4-диметил-2-пирролин-3-карбонитрил (соединение No.5), выход 53%, т.пл. 97 °С.

Пример 2. 2-Изопропилтио--1-(3-диметиламинопропил)-5-оксо--4,4-дифенил-2-пирролин-3-карбонитрил (соединение No.8).

Суспензию 10,0 г 2-изопропилтио--5-оксо-4,4-дифенил-2-пирролин-3--карбонитрила и 0,9 г гидрида натрия (80%) кипятят в 150 мл диоксана в течение 1 ч при перемешивании. Затем смешивают с 0,9 г гидрида натрия и 5,2 г гидрохлорида диметиламинопропилхлорида и смесь кипятят 30 ч.

Реакционную смесь фильтруют, фильтрат сгущают досуха и остаток хроматографируют на силикагеле хлороформом и метанолом 10+1. Получают 3,7 г бесцветных кристаллов с т.пл. 92 °С.

Пример 3. 1-(2-Диметиламиноэтил)-5-оксо-4,4-дифенил-2-пропилтио-2-пирролин-3-карбонитрил (соединение No.9).

Суспензию 10,0 г 5-оксо-4,4-дифенил-2-пропилтио-2-пирролин-3-карбонитрила и 0,9 г гидрата натрия (80%) в 200 мл диоксана нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем каплями добавляют раствор 5,8 г диметиламиноэтилхлорида в 20 мл диоксана и кипятят с обратным холодильником 6 ч. Фильтруют реакционную смесь, фильтрат сгущают досуха и ос-

татоk кристаллизуют из изопропанола. Выход составляет 8,6 г бесцветных кристаллов с т.пл. 55°С.

Аналогично получают следующие соединения:

1-(2-диметиламинопропил)-2-метилтио--5-оксо-4,4-дифенил-2-пирролин-3-карбонитрил (соединение No.6), выход 76%, т.пл. 106°С;

1-(2-диэтиламиноэтил)-2-метилтио-5--оксо-4,4-дифенил-2-пирролин-3-карбонитрил (соединение No.7), выход 50%, т.пл. 86°С;

1-(2-диэтиламиноэтил)-2-изопропилтио--5-оксо-4,4-дифенил-2-пирролин-3-карбонитрил (соединение No.10), выход 56%, т.пл. 66°С;

2-метилтио-1-(3-морфолинопропил)-5--оксо-4,4-дифенил-2-пирролин-3-карбонитрил (соединение No.11), выход 45%, т.пл. 139°С;

2-метилтио-5-оксо-4,4-дифенил-1-(3--пиперидинопропил)-2-пирролин-3-карбонитрила (соединение 12), выход 50%, т.пл. 124°С;

2-метилтио-5-оксо-4,4-дифенил-1-(2--пирролидиноэтил)-2-пирролин-3-карбонитрила (соединение No.13) выход 43%, т.пл. 97°С;

1-(2-диизопропиламиноэтил)-2-метилтио-5-оксо-4,4-дифенил-2-пирролин-3--карбонитрил (соединение No.14), выход 40%, т.пл. 98°С;

оксалат 2-этилтио-5-оксо-4,4-дифенил--1-(3-пиперидинопропил)-2-пирролин--3-карбонитрила (соединение 15), выход 60%, т.пл. 199°С (разл.);

гидрохлорид 1-(3-диэтиламинопропил)--2-этилтио-5-оксо-4,4-дифенил-2-пирролин-3-карбонитрила (соединение 16), выход 49%, т.пл. 197°С (разл.):

гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)--5-оксо-4,4-дифенил-2-пропилтио-2--пирролин-3-карбонитрила (соединение No.17), выход 28%, т.пл. 178°С (разл.);

гидрохлорид 1-(3-аминопропил)-2-этилтио-5-оксо-4,4-дифенил-2-пирролин-3--карбонитрила (соединение Nr.18), выход 38,5%, т.пл. 184°С.

Пример 4. 2-Этилтио-5-оксо--1-(2-пиперидиноэтил)-4,4-бис(2-пиридил)-2-пирролин-3-карбонитрил (соединение Nr.19).

Растворяют 2,1 г натрия в 250 мл абсолютного этанола, добавляют 14,1 г 2-этилтио-5-оксо-4,4-бис(2-пиридил)--2-пирролин-3-карбонитрила и нагревают с обратным холодильником в течение 10 мин. Добавляют каплями раствор 8,3 г гидрохлорида N-(2-хлорэтил)-пиперидина в 80 мл этанола и кипятят 1 ч. Реакционную смесь сгущают и распределяют остаток между метиленхлоридом и водой. Органическую фазу сгущают досуха и осадок кристаллизуют из этанола. Выход составляет 9,9 г бесцветных кристаллов, т.пл. 139°С.

Аналогично получают следующие соединения:

2-этилтио-1-(3-диметиламинопропил)--5-оксо-4,4-бис(2-пиридил)-2-пирролин-3-карбонитрил (соединение No.20), выход 58%; т.пл. 101°С;

фумарат 1-(2-диэтиламиноэтил)-2--этилтио-5-оксо-4,4-бис-(2-пиридил)--2-пирролин-3-карбонитрила (соединение Nr.21), выход 42%, т.пл. 150°С.

Аналогично примерам 1-4 получают еще следующие соединения:

1-(3-аминопропил)-2-этилтио-5-оксо--4,4-дифенил-2-пирролин-3-карбонитрил (соединение Nr.22), выход 48%, т.пл. 185°С;

гидрохлорид 1-(3-этиламинопропил)--2-этилтио-5-оксо-4,4-дифенил-2-пирролин-3-карбонитрила (соединение Nr.23), выход 42%, т.пл. 173-174°С (разл.);

4-(4-диметиламинофенил)-1-(3-диметиламинопропил)-2-метилтио-5-оксо--4-(3-пиридил)-2-пирролин-3-карбонитрил (соединение Nr.24), т.пл. 90-91°С, выход 35%.

Нижеследующие опыты иллюстрируют преимущества соединений общей формулы (I) перед известными соединениями аналогичной структуры.

Исследование острой токсичности. Метод.

Определение острой токсичности проводят на мышах-самцах весом тела 18-23 г. 20 ч до начала опыта прекращают кормление подопытных животных. Воду дают в неограниченном количестве. Каждая группа состоит из 4 животных. Последовательность доз логарифмическая. Исследуемое вещество внутрижелудочно апплицируют в виде водного раствора или суспензии в 0,8%-ной метилцеллюлозе в количестве 20 мл/кг.

Результаты значения, $ЛД_{50}$ после 7-дневного наблюдения животных следующие:

Соединение	$ЛД_{50}$, мг/кг
1	1600
5	>1600
6	1200
8	1400
12	>1600
15	700
24	1200
Фенилбутазон	714
Индометацин	650

Вызываемая коллагеном агрегация тромбоцитов (опыт в пробирке, крысы).

Опыт проводят по методу Борна. В качестве доноров крови служили крысы весом 200 г. Кровь брали при эфирном наркозе из ретрооббитального венозного сплетения. 9 ч крови смешивают с 1 об.ч. 3,8%-ного по весу раствора цитрата тринатрия. После центрифугирования с низким числом оборотов смеси при комнатной температуре удаляют богатую тромбоцитами плазму и доводят до стандартной концентрации 400000/мкл. В опытах по 700 мкл богатой тромбоцитами плазмы доводят до равновесного состояния в течение 5 мин при температуре 37 °С и затем смешивают с 58 мкл раствора исследуемого вещества или 0,9%-ным раствором хлористого натрия (согласно нулевому значению). По истечении инкубационного периода 3 мин добавление 35 мкл суспензии коллагена вызывает агрегацию. В течение следующих 15 мин регистрируют изменение трансмиссии. Самое большое изменение трансмиссии, возникшее за это время, обозначают как амплитуду (Амп) кривой агрегации. Тормозящие агрегацию вещества вызывают уменьшение этой амплитуды; тормозящее действие (ТД) вещества рассчитывают по уравнению:

$$ТД = (Амп_{нул\ знач} - Амп_{иссл.\ вещ}) / Амп_{нул\ знач} \times 100\ (\%)$$

Составляют кривые по дозе и действию, при помощи которых можно было определить значение $К_{50}$. Значение $К_{50}$ указывает на конечную концентрацию вещества, приводящую к понижению амплитуды на 50%.

Результаты опытов сведены в табл. 1.

Вызываемая коллагеном агрегация тромбоцитов (опты в пробирке; крысы).

Таблица 1

Соединение	Количество опытов	Значение $К_{50}$, ммоль/л
3	5	0,15
6	5	0,19
8	5	0,27
9	5	0,22
12	6	0,15
16	6	0,14
18	6	0,06
24	6	0,16
Индометацин	5	1,14

Исследование антивоспалительного действия на вызываемый каррагенином отек крысы.

Метод.

Опыт проводят на крысах-самцах весом 110–160 г, которым не давали корма 20 ч до начала опыта. Вода в распоряжении по желанию. После установления исходного объема правой задней лапы дают внутрижелудочно исследуемые вещества в виде суспензии в 0,8%-ной метилцеллюлозе. Каждую дозу дают 10 животным.

Объем аппликации составляет 20 мл/кг веса тела. Объем лапы измеряют плетизмометрически. По истечении 60 мин после внутрижелудочной аппликации исследуемого вещества впрыскивают в правую заднюю лапу 0,1 мл 1%-ного раствора каррагенина. Через 1 и 3 ч после впрыскивания каррагенина измеряют объем отечной лапы. Увеличение объема лап у обработанных исследуемым веществом животных через 3 ч сравнивают с увеличением объема контрольных лап у контроль-

мых и рассчитывают процент торможения отека лапы исследуемым веществом.

Результаты опыта сведены в табл. 2.

Антивоспалительное действие на вызываемой каррагенином отек у крыс.

Таблица 2

Соединение	Доза, мг/кг, внутрижелудочно	Торможение отека, %
1	125	36
5	37,5/75	22/45
6	125	36
15	150	39
Фенилбутазон	160	24

Составитель И. Бочарова
Редактор И. Киштулинец Техред Корректор В.Синицкая

Заказ 4429/60 Тираж 379 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4