

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

238381
(11) (B2)



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 02 02 81
(21) (PV 7211-82)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 207/325
C 07 D 207/327
//A 61 K 31/40

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 04 87

(72)
Autor vynálezu

BERNHART CLAUDE ing., SAINT GELY DU FRESC,
GAGNOL JEAN PIERRE MUDr., SAINT MARTIN DE LONDRES,
GAUTIER PATRICK PhMr., Cournonterral (Francie)

(73)
Majitel patentu

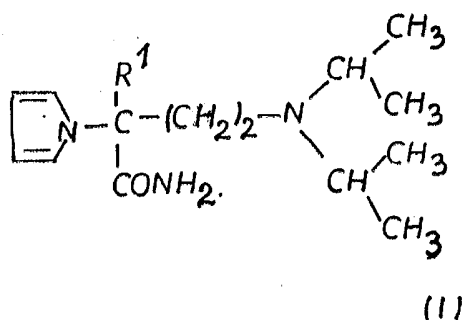
SANOFI S.A., PAŘÍŽ (Francie)

(54) Způsob výroby derivátů pyrrolu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů pyrrolu, majících ochranný účinek na myokard, antiarytmický účinek a účinek proti srážení krevních destiček, jakož i jejich solí s farmaceuticky vhodnými minerálními nebo organickými kyselinami.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu je možno popsat obecným vzorcem I



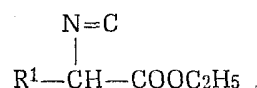
ve kterém

R¹ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci.

S minerálními nebo organickými kyselinami skýtají sloučeniny obecného vzorce I rozpustné soli. Příprava těchto solí spadá rovněž do rámce vynálezu.

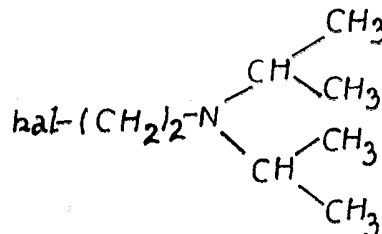
2

Způsob podle vynálezu k výrobě sloučenin obecného vzorce I se vyznačuje tím, že se α -isokynoester obecného vzorce I



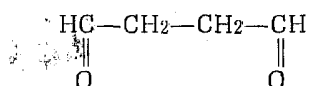
ve kterém

R¹ má výše uvedený význam, alkyluje reakcí se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém

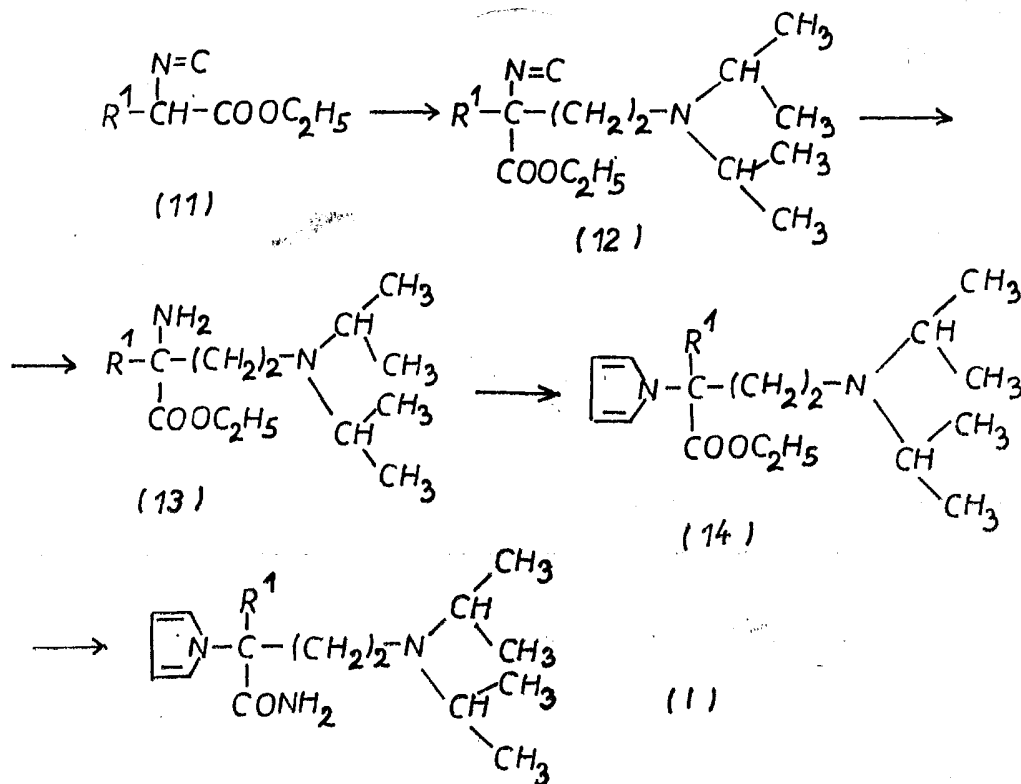
hal znamená atom halogenu, v prostředí rozpouštědla v přítomnosti alkálie, načež se na vzniklý produkt působí kyselinou k přeměně isokyanátové skupiny v aminovou skupinu a takto vzniklý produkt se přemění v pyrrolovou sloučeninu reakcí se sloučeninou ze skupiny, zahrnující γ -diketon vzorce



a 2,5-dimethoxytetrahydrofuran, a pak se esterový zbytek takto vzniklého produktu přemění v amidový zbytek působením amoniaku nebo výhodně použitím komplexní so-

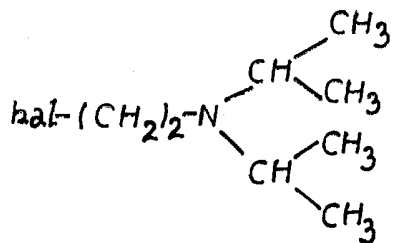
li, vytvořené z lithiualuminiumhydridu a amoniaku, v prostředí tetrahydrofuranu, a popřípadě se takto vzniklá sloučenina obecného vzorce I přemění v sůl působením farmaceuticky vhodné minerální nebo organické kyseliny.

Jednotlivé fáze tohoto postupu jsou znázorněny reakčním schématem:



Výchozí látkou je α -isokyanoester. Sloučeniny tohoto typu jsou známy nebo je možno je připravit známými postupy, zejména působením fosgenu na příslušné α -formyl-aminoestery.

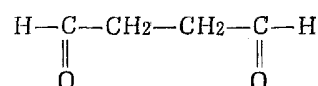
Sloučenina (11) se alkyluje působením sloučeniny obecného vzorce



ve kterém hal znamená atom halogenu, ve vhodném rozpouštědle a v přítomnosti alkálie, čímž se získá sloučenina (12). Na tuto sloučeninu se působí kyselinou v organickém roztoku, čímž se získá amin (13).

Tento amin se pak nechá reagovat se

sloučeninou ze skupiny, zahrnující diketon vzorce



a 2,5-dimethoxytetrahydrofuran, čímž se vytvoří pyrrolový kruh.

Poté se esterový zbytek získané sloučeniny přemění v amidový zbytek působením amoniaku nebo s výhodou použitím komplexní soli, vytvořené z lithiualuminiumhydridu a amoniaku, v prostředí tetrahydrofuranu.

Vzniklá sloučenina obecného vzorce I se pak popřípadě převede ve své farmaceuticky vhodné soli s kyselinami.

Vynález je blíže objasněn dále uvedenými příklady provedení.

Příklad 1

Amid kyseliny 2-methyl-2-(pyrrol-1-yl)-4-

-diisopropylaminomáselné [CM 40 019] obecného vzorce I, kde R^1 znamená methylovou skupinu, R^2 znamená vodík, každý ze symbolů R^3 a R^4 znamená isopropylovou skupinu a n znamená 2

1. Ethylester kyseliny 2-isokyano-2-methyl-4-diisopropylaminomáselné

Ve 300 ml bezvodého etheru a 120 ml dimethylsulfoxidu se rozpustí 14,54 g ethylesteru kyseliny 2-isokyanopropionové a 19,75 g 1-chlor-2-diisopropylaminoethanu. Vzniklý roztok se ochladí v lázni ledu a po částech se přidá suspenze 5,73 g 55- až 60% hydridu sodíku v 90 ml bezvodého etheru. Po skončení přidavku se reakční směs zahřívá 2 hodiny pod zpětným chladičem, načež se ochladí a vlije do 300 ml ledové vody. Organická fáze se odlije a vodná fáze se třikrát extrahuje etherem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří do sucha.

Zbytek se předestiluje za sníženého tlaku. Teplota varu za tlaku 93 Pa je v rozmezí 102 až 106 °C. Získá se 16 g v záhlaví uvedené sloučeniny.

2. Ethylester kyseliny 2-amino-2-methyl-4-diisopropylaminomáselné

Směsí 60 ml bezvodého ethanolu s 1,57 g vody se nechá probublávat plynný chlorovodík až do nasycení.

Pak se reakční směs ochladí na teplotu pod -10 °C a přidá se roztok 16 g isokyanátu, získaného podle odstavce 1 v 18 ml bezvodého ethanolu, načež se teplota směsi nechá postupně vystoupit až na teplotu místnosti, při níž se směs ponechá 20 hodin stát. Pak se rozpouštědlo odpaří do sucha za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v etheru. Vzniklý etherový roztok se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu draselného. Vzniklá vodná fáze se oddělí a extrahuje etherem. Spojené etherové extrakty se vysuší uhličitanem draselným a rozpouštědlo se odpaří do sucha.

Jako zbytek se získá 14,75 g výše uvedeného aminoesteru v podobě olejovité kapaliny, která se bez dalšího zpracování použije v následném postupu.

3. Ethylester kyseliny 2-methyl-2-(pyrrol-1-yl)-4-diisopropylaminomáselné

Směs 2 g aminoesteru, získaného podle odstavce 2, s 2,17 g 2,5-dimethoxytetrahydrofuranu ve 30 ml bezvodého ethanolu a 15 ml kyseliny octové se zahřívá 18 hodin

pod zpětným chladičem. Pak se rozpouštědla odpaří za sníženého tlaku do sucha a zbytek se rozpustí v etheru. Vzniklý etherový roztok se promyje nejprve vodou, pak vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a znovu opět vodou. Po promytí se etherový roztok vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří do sucha. Zbytek se chromatografuje na sloupci kysličníku hlinitého.

Jako elučního činidla se použije směsi pentanu s ethylacetátem (v objemovém poměru 98 : 2). Získá se 1,1 g v záhlaví uvedeného produktu.

4. Amid kyseliny 2-methyl-2-(pyrrol-1-yl)-4-diisopropylaminomáselné [CM 40 019]

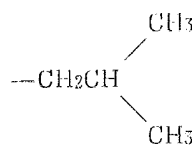
Do suspenze 1,14 g lithialuminiumpulchridu v 60 ml bezvodého tetrahydrofuranu se uvádí proud plynného amoniaku, až ustane vylučování komplexu. Pak se přidá roztok esteru, získaného postupem podle předchozího odstavce, v tetrahydrofuranu a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti.

Reakční směs se pak hydrolyzuje přidáním 40% roztoku hydroxidu sodného, nerozpustné podíly se odfiltrují a tetrahydrofuran se odpaří do sucha. Zbytek se rozpustí v etheru, etherový roztok se promyje vodou, načež se vysuší síranem sodným a odpaří do sucha.

Po překrystalování z petroletheru se ve výtěžku 60 % získá uvedený amid o teplotě tání v rozmezí 79 až 80 °C.

Příklad 2

Postupem podle příkladu 1, avšak za použití různých výchozích látek se připraví jiné sloučeniny této skupiny a zejména sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 znamená isobutylový zbytek

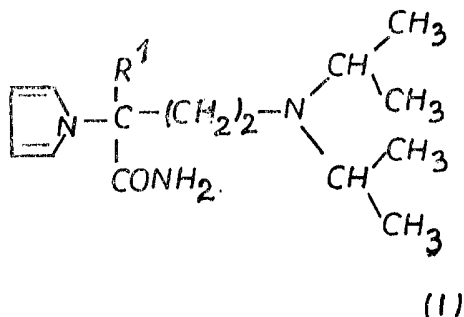


R^2 znamená vodík, n znamená 2, a každý ze symbolů R^3 a R^4 znamená isopropylový zbytek (CM 40 021). Hydrochlorid této sloučeniny má teplotu tání v rozmezí 184 až 186 °Celsia.

Sloučeniny obecného vzorce I vyrobené způsobem podle vynálezu, byly podrobeny zkouškám v oblasti veterinární farmakologie. Bylo zjištěno, že se vyznačují antiarytmickými účinky a účinky proti shlukování krevních destiček.

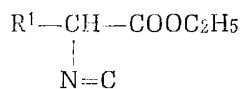
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů pyrrolu obecného vzorce I



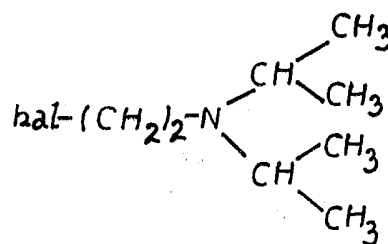
ve kterém

R¹ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci, jakož i jejich soli s farmaceuticky vhodnými kyselinami, vyznačující se tím, že se α -isokyanocyster obecného vzorce



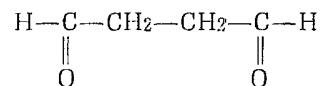
ve kterém

R¹ má výše uvedený význam, alkyluje reakcí se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém

hal znamená atom halogenu, v prostředí rozpouštědla v přítomnosti alkálie, načež se na získaný produkt působí kyselinou k přeměně isokyanátové skupiny v aminoskupinu a takto získaný produkt se přemění v pyrrolovou sloučeninu reakcí se sloučeninou ze skupiny, zahrnující γ -diketon vzorce



a 2,5-dimethoxytetrahydrofuran, a pak se esterový zbytek takto vzniklého produktu přemění v amidový zbytek působením amoniaku nebo výhodně použitím komplexní soli, vytvořené z lithiualuminiumhydridu a amoniaku, v prostředí tetrahydrofuranu, a popřípadě se takto vzniklá sloučenina obecného vzorce I přemění v sůl působením farmaceuticky vhodné minerální nebo organické kyseliny.