

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 933652 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 933652

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D401/04
C07D403/04
C07D207/34

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 19.08.1993

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 19.08.1993

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 21.02.1994

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

20.08.1992 DE 4227479

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Postfach 010131/010132 01435 Radebeul, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Rolf, Andreas, BRD, SAKSA, (DE)
2 •Liebscher, Jürgen, BRD, SAKSA, (DE)
3 •Unverferth, Klaus, BRD, SAKSA, (DE)
4 •Faust, Gottfried, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Boco IP Oy Ab, Itämerenkatu 5, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä 1-substituomattomien 3-aminopyrrolien valmistamiseksi

Förfarande för framställning av 1-osubstituerade 3-aminopyrroler

Menetelmä 1-asemastaan substituoitumattomien 3-aminopyrroleiden valmistamiseksi

Förfarande för framställning av 1-osubstituerade 3-aminopyrro-
ler

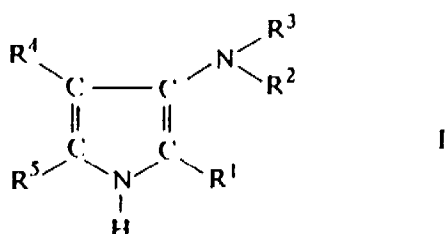
Oheisen keksinnön kohteena on menetelmä 1-asemastaan substituoitumattomien 3-aminopyrroleiden valmistamiseksi.

Tällaiset yhdisteet ovat sikäli merkittäviä, että niitä voidaan käyttää keskushermostoon vaikuttavina lääkeaineina tai lääkkeinä, joilla on edullisesti kouristuksia laukaisevia ominaisuuksia. Oheista keksintöä voidaan soveltaa kemiallisessa ja farmaseuttisessa teollisuudessa.

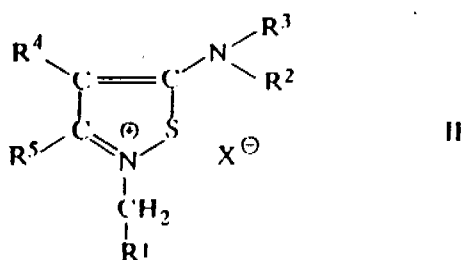
Tunnettua on, että 3-morfolino-pyrroli-2-karboksyylihappoesteereitä voidaan valmistaa 3-aminotioakryylihappoamideista ja glysiiniestereistä (A. Knoll, J. Liebscher Khim. Geterotsikl. Soedin. 1985, 628). Alalla on esitetty, että 3-aminopyrroleita, joilla on farmakologista vaikutusta, erityisesti keskushermostoon kohdistuvia ominaisuuksia, voidaan valmistaa eri menetelmillä avoketjuisista esiasteista (EP-OS 0431371). Edelleen 3-aminopyrrolit, joiden 4-asemassa on aminokarbonyyliryhmä (DE 2605419) tai karbonyyliryhmä (US 4198502), katsotaan keskushermostoon vaikuttaviksi aineiksi. Tunnettujen menetelmien haittana on se, että niissä tarvitaan joko monivaiheisia prosesseja tai että niissä muodostuu terveydelle vaarallisia sivutuotteita, esimerkiksi alkyylimerkaptaneja. Tunnettua on, että N-substituoituneet 1,2-tiatsoliumsuolat voivat osallistua renkaan transformaatioreaktioihin, joissa syntyy tiofeeneja (C.W. Bird, G.W.H. Cheeseman teoksessa Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sydney, Pariisi, Frankfurt, 1984, vol. 4., sivu 144). Lopuksi, tunnettua on se, että isotiatsoliumsuolojen 2-asemassa sijaitsevat substituentit pilkkoutuvat helposti irti emästen läsnäollessa (S. Rajappa, G.B. Advani, R. Sreenivasan, Indian J. Chem. B, 15 (1977) 848).

Oheisen keksinnön tehtävänä on kehittää uusi menetelmä farmakologisesti vaikuttavien, 1-asemastaan substituoitumattomien 3-aminopyrroleiden valmistamiseksi, jonka menetelmän avulla näitä yhdisteitä voidaan valmistaa yksivaiheisella prosessilla, jossa ei synny terveydelle vaarallisia sivutuotteita.

Tämä tehtävä ratkaistaan keksinnön mukaisesti siten, että yleisen kaavan I mukaisten, 1-asemastaan substituoitumattomien 3-aminopyrroleiden valmistamiseksi



missä R^1 tarkoittaa vetyä, alkyyli-, alkenyyli-, aryyli-, hetaryyli-, nitro-, syano-, asyyli-, alkoksikarbonyyli-, aminokarbonyyli-, alkoksikarbonyyli-, aryylioksidikarbonyyli- tai sulfonyyliryhmää, R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai aryyli- tai alkyylijäännöksiä, jotka voivat olla myös substituoituneita heteroatomeilla, R^2 ja R^3 voivat muodostaa yhdessä alkyyliisillan, joka voi sisältää heteroatomeja kuten typpeä, happea tai rikkiä tai olla substituoitunut tällaisilla heteroatomeilla, R^4 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja ne tarkoittavat vetyä, alkoksikarbonyyli-, aminokarbonyyli- tai aminotiokarbonyyliryhmää, substituoitumatonta tai substituoitunutta alkyyli- tai aryyli- tai hetaryylijäännöstä, yleisen kaavan II



missä symboleilla R^1 , R^2 , R^3 tai R^2/R^3 , R^4 ja R^5 on edellä esitetty merkitys ja $X^\ominus$ tarkoittaa happojäännösanionia kuten

esimerkiksi halogenidia, perklooraattia, tetrafluoriboraattia, vetysulfaattia, sulfaattia, hydroksidia tai triflaattia, mukainen 1,2-tiatsoliumsuola rengastransformoidaan edullisesti emäksen läsnäollessa.

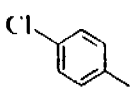
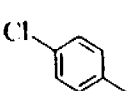
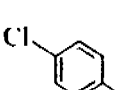
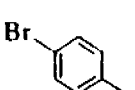
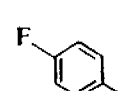
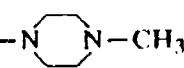
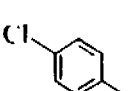
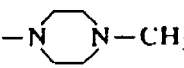
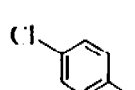
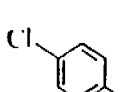
Emäksenä voidaan käyttää esimerkiksi tertiääristä amiinia, emäksistä N-heteroaromaattia, alkalihydridiä, alkaliamidia, alkalikarbonaattia, alkalihydroksidia tai iononvaihtajaa. Keksinnön mukaisella menetelmällä voidaan syntetisoida yleisen kaavan I mukaisia, 1-asetastaan substituotumattomia 3-amino-pyrroleita vain yhdessä reaktiovaiheessa, jossa ei synny terveydelle haitallisia sivutuotteita kuten esimerkiksi rikkivetyä tai merkaptaneja. Näillä valmistetuilla yhdisteillä on kouristuksia voimakkaasti torjuvaa aktiivisuutta.

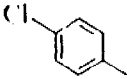
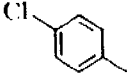
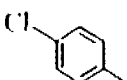
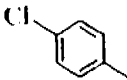
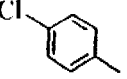
Yllättäen on todettu, ettei tässä reaktiossa tapahdu yleisen kaavan II mukaisten 1,2-tiatsoliumsuolojen 2-asetassa sijaitsevien substituenttien irtipilkkoutumista. Oheisen keksinnön mukaisessa menetelmässä kuvataan periaatteessa uudenlainen synteesi pyrrolirunkoa varten, jossa synteessissä tämä heterosykli muodostetaan 1,2-tiatsolin rengastransformaatiolla. Tällaisella rengastransformaatiolla voidaan valmistaa myös sellaisia pyrroleita, joita ei ole kyetty valmistamaan tähän saakka tunnetuilla menetelmillä. Saannot ovat suuria ja tuotteet voidaan puhdistaa vaivattomasti, useimmiten yksinkertaisella uudelleenkiteytyksellä.

Keksintöä havainnollistetaan seuraavassa lähemmin muutaman suoritusesimerkin avulla.

Taulukko 1

Yleisen kaavan I mukaisia, 1-asemastaan substituoitumattomia
3-aminopyrroleita

No.	R ¹	-NR ² R ³	R ⁴	R ⁵	Summakaava MG(g/mol)	F _p (°C) (uud. kit.)	Saanto (%)
1	-COOCH ₃			-H	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ 286,32	179-181 (CH ₃ OH)	81,4
2	-COOCH ₃			-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)			-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			-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			-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			-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			-H	C ₁₇ H ₂₀ N ₃ O ₂ Cl 333,81	207-209 (CH ₃ OH)	68,3
8	-COOC ₂ H ₅			-H	C ₁₈ H ₂₂ N ₃ O ₂ Cl 347,83	239-241 (C ₂ H ₅ OH)	81,3
9	-COOCH ₃			-H	C ₁₆ H ₁₇ N ₂ O ₂ SCl 336,82	194,5-196 (CH ₃ OH)	72,8

No.	R ¹	-NR ² R ³	R ⁴	R ⁵	Summakaava MG (g/mol)	F _p (°C) (uud. kit.)	Saanto (%)
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)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

Yleinen menettelytapa yleisen kaavan I mukaisten, 1-asetastaan substituoitumattomien 3-aminopyrroleiden valmistamiseksi:

0,01 moolia yleisen kaavan II mukaista 1,2-tiatsoliumsuolaa liuotetaan 40-50 ml:aan etanoli, metanolia, asetonitriiliä tai kloroformia ja liuokseen lisätään pieni ylimäärä tertiääristä amiinia, N-heteroaromaattia, alkalihydroksidia tai alkalikarbo-naattia, ja seosta sekoitetaan korkeintaan 5 minuuttia sitä pa-lautusjäähdyttäen. Suurin osa vapautuvasta, lämmön vaikutukses-ta saostuvasta rikistä erotetaan suodattamalla. Emäliuos jääh-dytetään 0 °C:n lämpötilaan. Noin 2-3 tunnin kuluttua yleisen kaavan I mukaisen 3-aminopyrrolin saostuneet kiteet erotetaan imulla ja kiteytetään uudelleen vastaavasta liuottimesta. Tau-lukossa 1 esitettyihin arvoihin verrattuna suurempaan saantoon päästään väkevöimällä emäliuos, vedellä jälkisaostamalla tai puhdistamalla emäliuos pylväskromatografisesti.

Siinä tapauksessa, että 1,2-tiatsoliumsuolat saatettiin re-agoimaan alkalihydridin kanssa, liuottimena käytettiin DMF:ää, dioksaania tai tetrahydrofuraania. Jälkikäsittely toteutettiin tällöin kaatamalla reaktioseos jääveteen, suodattamalla ja sitten uudelleenkiteyttämällä.

Valittuja menettelytapoja 1-asetastaan substituoitumattoman 3-aminopyrrolin valmistamiseksi:

Esimerkki 1

4-(4-kloorifenyyli)-3-(morfolin-1-yyli)pyrroli-2-karboksyyli-happo-n-butyyliesteri

0,01 mol 4-(4-kloorifenyyli)-5-(morfolin-4-yyli)-N-butyyli-oksikarbonyyli-metyyli-1,2-tiatsoliumbromidia liuotetaan 50 ml:aan etanolia ja tähän liuokseen lisätään pisaroittain 0,012 mol trietyyliamiinia 5 ml:ssa etanolia. Liuos kuumennetaan samalla sekoittaen kiehuvaaksi. Erottuva rikki poistetaan kuu-mana suodattamalla ja emäliuokseen lisätään 10 ml kuumaa vet-tä. Liuos jäähdytetään 0 °C:n lämpötilaan ja saostuneet kiteet erotetaan imulla. Vielä kiinnioleva rikki poistetaan metylee-

nikloridiin liuottamalla. Kuiviin haihdutettu metyleenikloridiliuos liuotetaan metanoliin ja saostuneet kiteet erotetaan imulla ja kuivataan.

Saanto: 2,28 g (63 % teoreettisesta)

Alkuaineanalyysi (laskettu/todettu):

C: 62,89/62,62 H: 6,39/6,44 N: 7,72/7,80 Cl: 9,77/9,78

Esimerkki 2

4-(4-kloorifenyyli)-3-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)pyrroli-2-karboksylihappo-metyyliesteri

0,01 mol 4-(4-kloorifenyyli)-5-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-N-metyylioksi-karbonyylimetyyli-1,2-tiatsoliumhydroksidia palautusjäähdytetään 50 ml:ssa metanolia 5 minuutin ajan. Liuos jäähdytetään 0 °C:n lämpötilaan ja saostuneet kiteet erotetaan 2 tunnin kuluttua imulla ja ne kiteytetään uudelleen metanolista.

Saanto: 2,27 g (68 % teoreettisesta)

Alkuaineanalyysi (laskettu/todettu):

C: 61,16/61,39 H: 6,04/5,90 N: 12,59/12,49 Cl: 10,62/10,61

Esimerkki 3

3-(morfolin-4-yyli)-4-(pyridin-4-yyli)pyrroli-2-karboksylihappo-metyyliesteri

0,01 mol 5-(morfolin-4-yyli)-4-(pyridin-4-yyli)-N-metyylioksi-karbonyylimetyyli-1,2-tiatsoliumjodidia kuumennetaan 40 ml:ssa natriumhydroksidin 1 N etanoliliuosta 2 minuutin aikana kiehuvaaksi. Liuos jäähdytetään, saostuneet kiteet erotetaan imulla ja sitten ne puhdistetaan pylväskromatografisesti niihin tarttuneesta rikistä.

Saanto: 2 g (69,5 % teoreettisesta)

Alkuaineanalyysi (laskettu/todettu):

C: 62,70/62,89 H: 5,96/6,00 N: 14,63/14,67

Esimerkki 4

3-bentsyyliamino-4-(4-kloorifenylyl)pyrroli-2-karboksyylihappo-etyyliesteri

0,01 mol 5-bentsyyliamino-4-(4-kloorifenylyl)-N-etyylioksikarbonyylimetyyli-1,2-tiatsoliumbromidia keitetään 40 ml:ssa kaliumkarbonaatin 0,01 N vesi-etanoliliuoksessa 5 minuutin ajan palautusjäähdyttäen. Sen jälkeen, kun seos on jäähdytetty 0 °C:n lämpötilaan, kiteet erotetaan imemällä ja ne kiteytetään uudestaan etanolista.

Saanto: 2,97 g (83,6 % teoreettisesta)

Alkuaineanalyysi (laskettu/todettu):

C: 67,69/67,54 H: 5,40/5,38 N: 7,90/8,00 Cl: 9,99/10,13

Yleisen kaavan I mukaisen, 1-asetaanin substituotumattoman 3-aminopyrrolin kouristuksia torjuva vaikutus:

Suurin sähkökouristus (hiiri)

3-(morfolin-4-yyli)-4-fenylyl-pyrroli-2-karboksyylihappo-metyyliesteri:

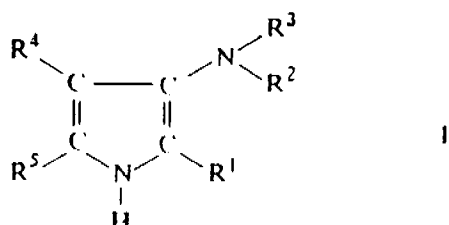
Annos: 1,10-3 mol/kg i.p. = 100 % kouristuksen esto.

4-(4-kloorifenylyl)-3-(tiomorfolin-4-yyli)pyrroli-2-karboksyylihappo-metyyliesteri:

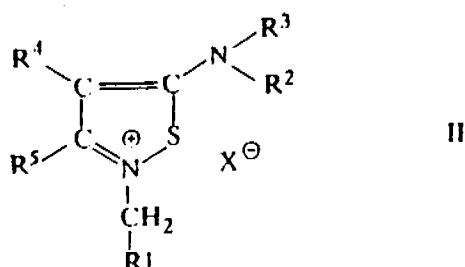
Annos: 5,10-4 mol/kg i.p. = 80 % kouristuksen esto.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yleisen kaavan I mukaisten, 1-asemastaan substituoitumattomien 3-aminopyrroleiden valmistamiseksi



missä R^1 tarkoittaa vetyä, alkyyli-, alkenyyli-, aryyli-, hetaryyli-, nitro-, syano-, asyyli-, alkoksikarbonyyli-, aminokarbonyyli-, alkoksikarbonyyli-, aryylioksidikarbonyyli- tai sulfonyyliryhmää, R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja tarkoittavat vetyä tai aryyli- tai alkyylijäännöksiä, jotka voivat olla myös substituoituneita heteroatomeilla, R^2 ja R^3 voivat muodostaa yhdessä alkyyлисillan, joka voi sisältää heteroatomeja kuten typpeä, happea tai rikkiä tai olla substituoitunut tällaisilla heteroatomeilla, R^4 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja ne tarkoittavat vetyä, alkoksikarbonyyli-, aminokarbonyyli- tai aminotiokarbonyyliryhmää, substituoitumattomaa tai substituoitunutta alkyyli- tai aryyli- tai hetaryylijäännöstä, tämän menetelmän ollessa t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan II



missä symboleilla R^1 , R^2 , R^3 tai R^2/R^3 , R^4 ja R^5 on edellä esitetty merkitys ja $X^\ominus$ tarkoittaa happojäännösanionia kuten esimerkiksi halogenidia, perkloraattia, tetrafluoriboraattia, vetysulfaattia, sulfaattia, hydroksidia tai triflaattia, mukainen 1,2-tiatsoliumsuola ringastransformoidaan edullisesti emäksen läsnäollessa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että emäksenä käytetään esimerkiksi tertiääristä amiinia, emäksistä N-heteroaromaattia, alkalihydridiä, alkaliamidia, alkalikarbonaattia, alkalihydroksidia tai iononvaihtajaa.