



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

264 349

(11) (B2)

(13)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 513/04
A. 61 K 31/44

(22) Přihlášeno 02 07 87
(21) PV 5014-87.T
(30) Právo přednosti od 04 07 86 FR (86 09729)

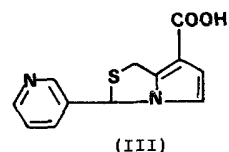
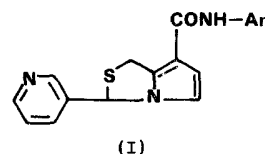
(40) Zveřejněno 15 11 88

(45) vydáno 15 12 89

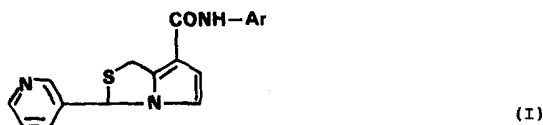
(72) Autor vynálezu FABRE JEAN-LOUIS, JAMES CLAUDE, LAVÉ DANIEL, PAŘÍŽ (FR)
(73) Majitel patentu RHONE-POULENC SANTÉ, COURBEVOIE (FR)

(54) Způsob výroby nových 1H,3H-pyrrolo(1,2-c)-thiazolových derivátů

(57) Řešení se týká způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž Ar znamená pyridyl nebo naftyl, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem atomů halogenu nebo jedním nebo větším počtem alkylových skupin nebo alkoxy skupin, za předpokladu, že v případě, že Ar znamená pyridylový zbytek, je tento zbytek vždy substituován a alkylové zbytky a alkylové části jiných zbytků mají přímý nebo rozvětvený řetězec a obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, jakož i racemických produktů, enantiomerů a jejich směsí a solí, přijatelných z farmaceutického hlediska, tak, že se působí aminem obecného vzorce II na racemickou nebo opticky aktivní kyselinu vzorce III, obvykle ve formě chloridu, načež se popřípadě získaný produkt převede na adiční sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska. Tyto látky je možno použít k léčbě všech patologických stavů, při jejichž vzniku působí přítomnost PAF-acetátu přímo nebo nepřímo.



Vynález se týká způsobu výroby nových 1H,3H-pyrrolo [1,2-c]thiazolových derivátů obecného vzorce I



kde

Ar znamená zbytek pyridylový nebo naftylový, vždy popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem atomů halogenu nebo jedním nebo větším počtem alkylových skupin nebo alkoxy skupin,

za předpokladu, že v případě, že Ar znamená pyridylový zbytek, je tento zbytek vždy substituován, alkylové zbytky a alkylové části jiných zbytků mají přímý nebo rozvětvený řetězec a obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, jakož i racemických produktů, enantiomerů a jejich směsí a solí, přijatelných z farmaceutického hlediska.

Způsobem podle vynálezu je možno získat sloučeniny obecného vzorce I působením aminu obecného vzorce II



kde

Ar má svrchu uvedený význam

na racemickou nebo opticky aktivní kyselinu vzorce III



obvykle ve formě chloridu, načež se popřípadě získaný produkt převede na adiční sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska.

Je zvláště výhodné užít kyselinu vzorce III v aktivované formě, před její kondenzací s aminem obecného vzorce II.

Obvykle je výhodné užít chlorid kyseliny a provádět reakci v organickém rozpouštědle, například v chloroformu, methylenchloridu nebo v dioxanu při teplotě v rozmezí 0 °C až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem za přítomnosti sloučeniny, která váže kyselinu, například triethylaminu.

Racemickou kyselinu vzorce III je možno získat způsobem popsaným v evropském patentovém spisu č. 0 115 979.

Aminy obecného vzorce II je možno získat použitím nebo přizpůsobením metod, které již byly v literatuře popsány.

Přítomnost pyrrolo(1,2-c)thiazolového kruhu s asymetrickým atomem uhlíku v poloze 3 má za následek, že sloučeniny obecného vzorce I, získané způsobem podle vynálezu mohou existovat v racemické formě nebo ve formě enantiomerů. Způsob podle vynálezu obvykle vede k získání

racemických produktů, je však zřejmé, že je možno přímo získat odpovídající enantiomery v případě, že se postup provádí při použití opticky aktivní kyseliny vzorce III.

Opticky aktivní kyselinu vzorce III je možno získat některým z následujících způsobů:

A) První způsob:

Postupuje se tak, že se zmydelní opticky aktivní ester obecného vzorce IV



kde

R' znamená alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem a

(x) označuje polohu asymetrického uhlíkového atomu a současně znamená + nebo - podle otáčivosti získané látky.

Zmydelnění se obvykle provádí jakýmkoliv šetrným způsobem, kterým se obvykle převádí ester na kyselinu, aniž by přitom došlo k racemizaci chirálních center, která se nacházejí v molekule. Zvláště výhodné je provádět zmydelnění působením hydroxidu alkalického kovu, například hydroxidem draselným při teplotě v rozmezí 20 až 50 °C.

Ester obecného vzorce IV je možno získat tak, že se uvede do reakce reakční produkt p-toluensulfonfylchloridu, triethylaminu a kyseliny vzorce V



kde

(x) má svrchu uvedený význam,

s reakčním produktem triethylaminu a 2,3-dichloralkylpropionátu obecného vzorce VI

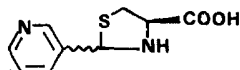


kde

R' má svrchu uvedený význam,

v prostředí organického rozpouštědla, například 1,2-dichlorethanu nebo methylenchloridu při teplotě 20 °C až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Kyselinu obecného vzorce V je možno získat působením směsi kyseliny mravenčí a anhydridu kyseliny octové na kyselinu vzorce VII



(VII)

s následným oddělením levotočivé a pravotočivé formy obvyklým způsobem, například překrystalováním a/nebo tvorbou solí se zásadami, které jsou opticky aktivní, jako je alfa-methylbenzylamin s následným oddělením solí a uvolněním odpovídající kyseliny.

B) Druhý způsob:

Enantiomery kyseliny vzorce III se od sebe oddělí jakýmkoliv obvyklým způsobem, zejména tvorbou soli s opticky aktivní zásadou, například s opticky aktivní formou alfa-methylbenzylaminu s následným překrystalováním získané soli a jejím následným rozkladem působením kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je možno převádět na jejich adiční soli s kyselinami působením kyseliny v organickém rozpouštědle, například v alkoholu nebo v ketonu, v éteru nebo v chlorovaném rozpouštědle. Sůl se vysráží po případném zahuštění roztoku a je možno ji pak izolovat filtrací nebo dekantací.

V případě, že se v průběhu popisu pojednává o látkách, které jsou identifikovány svým chemickým názvem a není-li zvláště uvedeno, o jaký isomer běží, rozumí se vždy, že jde o odpovídající racemát.

Nové sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu, jakož i jejich adiční soli mají zajímavé farmakologické vlastnosti, které jsou současně doprovázeny nízkou toxicitou těchto látek. Tyto sloučeniny jsou účinné v inhibičních koncentracích CI_{50} v rozmezí 1 až 1 000 nM při zkoušce na antagonismus fixace (3H)-1-O-oktadecyl-2-O-acetyl-2-n-1-glycerofosforyl-3-cholinu (PAF -triciovaný acetát) na receptory krevních destiček při následujícím pokusu:

a) příprava promytých krevních destiček králíka

Samcům novozélandských králíků (hybrid HY 2 000) o hmotnosti 2,5 kg se odebere krev z ušní arterie. Krev se smísí s kyselinou citronovou (1,9 mM), citronanem sodným (9 mM), dihydrogenfosforečnanem sodným (1,75 mM) a dextrózou (5,6 mM). Pak se krev odstřeďuje při 150 g celkem 20 minut při teplotě 15 °C. Tímto způsobem se získá plasma, bohatá na krevní destičky (PRP). Tato plasma se odstřeďuje při 1 000 g celkem 15 minut při teplotě 15 °C. Takto získané destičky se promyjí nejprve modifikovaným Tyrodovým roztokem s obsahem 0,35 % hovězího sériového albuminu (BSA), 2 mM $MgCl_2$, 0,2 mM 3,12-bis(karboxymethyl)-6,9-dioxa-3,12-diazatetradekandiové kyseliny (EGTA) a pak modifikovaným Tyrodovým roztokem bez EGTA. Nakonec se destičky uvedou do suspenze v pufru pro provádění zkoušky (pufr A) následujícího složení: 140 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,4 mM NaH_2PO_4 , 2 mM $MgCl_2$, 12 mM $NaHCO_3$, Tris-pufr s HCl o koncentraci 10 mM, 6,2 mM dextrózy a 0,25 % BSA. Výsledná koncentrace suspenze se upraví na $4 \cdot 10^8$ destiček/ml přidáním pufru.

b) provedení zkoušky

Do zkumavky o objemu 5 ml se postupně vloží pufr A svrchu uvedeného složení, zkoumaná látka, tritiovaný PAF-acetát (0,5 mM, specifická aktivita 80 Ci/mM) a destičky, získané svrchu uvedeným způsobem ($0,5 \cdot 10^8$ destiček), výsledný objem je 0,5 ml, směs se hodinu inkubuje při teplotě 20 °C. Pak se přidají 2 ml pufru A, zchlazeného na teplotu 4 °C, obsah zkumavky se rychle zfiltruje na filtru Whatman CF/C a pak se zkumavka velmi rychle třikrát vypláchne 2 ml pufru A, zchlazeného na teplotu 4 °C. Pak se filtr usuší a uloží do lahvičky s obsahem 4,5 ml scintilační kapaliny (Ready Solv. MP, N. D. Beckman) a radioaktivita se měří na univerzálním počítací impulsů (Rack Beta 1 218 LKB). Tímto způsobem se zjistí veškeré

množství vázané radioaktivity.

Specifická fixace PAF-acetátu se stanoví tak, že se od celkové radioaktivity odečte radioaktivita, zbývající na filtru po přidání $10 \mu\text{M}$ N-(3-methoxyfenyl)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo(1,2-c)-7-thiazolkarboxamidu. Pro každý zkoumaný produkt se zkouška třikrát opakuje při stoupajících koncentracích v rozmezí 10^{-10} až 10^{-4} M. Pak se graficky stanoví CI_{50} pro každý produkt analýzou log probitu inhibiční křivky.

Výsledky svrchu uvedených pokusů jsou současně s hodnotami pro toxicitu, vyjádřenými jako DL_{50} uvedený v následující tabulce:

T a b u l k a

Číslo příkladu	Toxicita DL_{50} mg/kg perorálně	Antagonisace triciovaného PAF-acetátu CI_{50} (nM)
1	atoxický při 900 (b)	7,6
2	atoxický při 900 (b)	17,7
3	větší nebo = 300	23,6
4	300 až 900 (a)	28
5	atoxický při 900 (b)	28
6	atoxický při 900 (b)	9
7	300 až 900 (a)	12,9
8	atoxický při 900 (b)	21
9	atoxický při 900 (a)	10,4
10	atoxický při 900 (b)	7,2
11	-	9,1

(a) produkt byl rozpuštěn v kyselině chlorovodíkové

(b) produkt byl rozpuštěn (v Methocelu).

Je známo, že PAF-acetát hraje svou úlohu při velkém počtu onemocnění a obtíží, například při alergických reakcích, jako jsou asthma a zánět průdušek, nebo při zánětlivých onemocněních žaludeční sliznice a sliznice střevní různého původu a zejména při zánětlivých reakcích po ozáření a v případě endotoxinového šoku, jakož i při nejrozumnějších obtížích, spojených s poruchami shlukování krevních destiček, PAF-acetát, který se uvolňuje v průběhu svrchu uvedených poruch se fixuje na specifické receptory pro tento mediátor. Test na vazbu na receptory krevních destiček, tak, jak byl svrchu popsán, představuje pokusný model, kterého je možno užít ke sledování určitých sloučenin pokud jde o jejich tendenci fixovat se na uvedené receptory.

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu vytlačují PAF-acetát z míst, na něž se váže. Jsou tedy v kompetici s touto látkou a antagonizují jeho účinky. Je tedy možno předpokládat, že sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu bude možno používat pro léčbu svrchu uvedených onemocnění.

Z evropského patentového spisu č. 0 115 979 jsou známy některé pyrrolothiazolové deriváty s určitým inhibičním účinkem na PAF-acetát, avšak sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu se fixují na receptory krevních destiček v mnohem nižších koncentracích a je proto daleko výhodnější užít tyto látky k inhibiční účinku PAF-acetátu.

Mimoto mají sloučeniny, které je možno získat způsobem podle vynálezu velmi nízkou toxicitu. Jejich DL_{50} při perorálním podání se obvykle pohybuje v rozmezí 300 až 900 mg/kg u myši.

Zvláště zajímavé jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž Ar znamená pyridylový zbytek, substituovaný atomem halogenu nebo alkylovým zbytkem.

Zvláště významné sloučeniny obecného vzorce I jsou následující látky:

- (+)N-(4-methyl-2-pyridyl)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxamid,
- N-(4-methyl-2-pyridyl)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxamid,
- N-(6-chlor-2-pyridyl)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxamid,
- N-(4-chlor-2-pyridyl)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxamid.

Obecně je možno uvést, že nejúčinnější jsou ty sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu, které se nacházejí v racemické formě nebo které jsou pravotočivé.

Pro léčebné použití je možno užít sloučeniny obecného vzorce I jako takové nebo ve formě jejich solí, přijatelných z farmaceutického hlediska, tj. ve formě solí, netoxických v požitých dávkách.

Ze solí, přijatelných z farmaceutického hlediska je možno užít adiční soli s anorganickými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, sírovou, dusičnou nebo fosforečnou nebo také soli s organickými kyselinami, například s kyselinou octovou, propionovou, jantarovou, benzoovou, fumarovou, maleinovou, methansulfonovou, isethionovou, theofylinoctovou, salicylovou, fenoltaleinovou, methylen-bis-beta-naftoovou nebo je možno užít substituční deriváty těchto sloučenin.

V případě, že existují, je možno uvést ještě soli s alkalickými kovy, například soli sodné, draselné nebo lithné, kovy alkalických zemin, například soli vápenaté nebo hořečnaté a mimoto také adiční soli s organickými basemi, například s ethanolaminem nebo s lysinem.

Praktické provedení způsobu podle vynálezu bude osvětleno následujícími příklady.

P ř í k l a d 1

K roztoku 3,9 g 2-amino-6-chlorpyridinu a 6,1 g triethylaminu ve 200 ml dioxanu, zahřátého na teplotu přibližně 60 °C se v průběhu 5 minut při teplotě v rozmezí 60 až 68 °C přidá 9 g hydrochloridu 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu. Vzniklá suspenze se pak zahřívá za stálého míchání na teplotu přibližně 100 °C celkem 5 hodin a 45 minut, načež se míchá ještě dalších 16 hodin při teplotě přibližně 20 °C. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C. Získaný odparek se rozpustí v 500 ml methylenchloridu. Získaný roztok se dvakrát promyje celkovým množstvím 300 ml destilované vody, pak ještě dvakrát celkovým množstvím 300 ml vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 2N a nakonec ještě dvakrát celkovým množstvím 300 ml destilované vody, načež se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přidá se 0,5 g aktivního uhlí, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 50 °C. Tímto způsobem se získá 9,5 g surového výsledného produktu, který se rozpustí ve 140 ml vroucího 1-butanolu. K získanému roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí a směs se za horka zfiltruje. Získaný filtrát se pak chladí celkem 16 hodin na teplotu přibližně 4 °C. Vytvoří se krystalky, které se oddělí filtrací, třikrát se promyje celkovým množstvím 30 ml 1-butanolu a pak ještě třikrát celkovým množstvím 150 ml diethyletheru, načež se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se jako výsledný produkt získá celkem 5,6 g N(6-chlor-2-pyridyl)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxamidu jako krémově zbarvená krystalická pevná látka s teplotou tání 186 °C.

2-amino-6-chlorpyridin je možno získat způsobem, který byl popsán v publikaci J. P. Wibaut a J. R. Nicolai, Rec. Trav. Chem., 58, 709 (1939).

Hydrochlorid 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,2H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu je možno připravit způsobem, který byl popsán v evropském patentovém spisu č. 0 115 979.

P ř í k l a d 2

K roztoku 4,5 g 2-amino-6-fluorpyridinu a 8,1 g triethylaminu ve 250 ml dioxanu, zahřátému na teplotu přibližně 60 °C se v průběhu 5 minut při teplotě v rozmezí 60 až 70 °C přidá 12 g hydrochloridu 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu. Vzniklá suspenze se zahřívá celkem 6 hodin a 45 minut na teplotu přibližně 100 °C a pak se dále míchá ještě 16 hodin při teplotě přibližně 20 °C. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C. Získá se odparek, který se rozpustí v 500 ml methylenchloridu a získaný roztok se pak dvakrát promyje celkovým množstvím 300 ml destilované vody, pak ještě dvakrát celkovým množstvím 300 ml vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 2N a nakonec ještě dvakrát celkovým množstvím 300 ml destilované vody, načež se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přidá se 0,5 g aktivního uhlí, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 50 °C. Tímto způsobem se získá 11,4 g surového výsledného produktu, který se rozpustí v 70 ml vroucího 1-butanolu. K získanému roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí a směs se za horka zfiltruje. Filtrát se zchladí na teplotu přibližně 4 °C celkem na 2 hodiny. Vytvoří se krystalky, které se oddělí filtrací, třikrát se promyjí celkovým množstvím 45 ml 1-butanolu, pak ještě dvakrát celkovým množstvím 50 ml ethanolu a ještě třikrát celkovým množstvím 90 ml diethyletheru, načež se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se získá jako výsledný produkt celkem 5,3 g N-(6-fluor-2-pyridyl)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxamidu ve formě béžových krystalů s teplotou tání 198 °C.

2-amino-6-fluorpyridin je možno připravit způsobem, který byl popsán v britském patentovém spisu č. 2 078 738.

Hydrochlorid 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu je možno připravit způsobem, který byl popsán v evropském patentovém spisu č. 0 115 979.

P ř í k l a d 3

K roztoku 2,2 g 2-amino-6-pikolinu a 4,05 g triethylaminu ve 130 ml dioxanu, zahřátého na teplotu přibližně 60 °C se v průběhu 5 minut při teplotě přibližně 60 až 66 °C přidá hydrochlorid 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu. Vzniklá suspenze se zahřívá za stálého míchání celkem 7 hodin a 30 minut na teplotu přibližně 100 °C a pak se míchá dalších 16 hodin při teplotě přibližně 20 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C. Vzniklý odparek se rozpustí ve 300 ml methylenchloridu a získaný roztok se promyje dvakrát celkovým množstvím 300 ml destilované vody, pak ještě dvakrát celkovým množstvím 300 ml vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 2N a nakonec ještě dvakrát celkovým množstvím 300 ml destilované vody, načež se usuší bezvodým síranem hořečnatým, přidá se 0,5 g aktivního uhlí, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C. Tímto způsobem se získá 5,6 g surového produktu, který se rozpustí v 60 ml vroucího acetonitrilu. K získanému roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí a roztok se za horka zfiltruje. Filtrát se zchladí 2 hodiny na teplotu přibližně 4 °C. Vytvoří se krystalky, které se oddělí filtrací, dvakrát se promyjí celkovým množstvím 20 ml acetonitrilu, zchlazeného na teplotu přibližně 4 °C a pak ještě dvakrát celkovým množstvím 50 ml diethyletheru, načež se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se jako výsledný produkt získá 2,5 g N-(6-methyl-2-pyridyl)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxamidu ve formě světle béžových krystalů s teplotou tání 162 °C.

Hydrochlorid 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu je možno připravit způsobem podle evropského patentového spisu č. 0 115 979.

P ř í k l a d 4

K roztoku 2,5 g 2-amino-6-methoxypyridinu a 4,1 g triethylaminu v 80 ml dioxanu, zahřáté-

mu na teplotu přibližně 40 °C se v průběhu 15 minut při teplotě přibližně 40 °C přidá 6 g hydrochloridu 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu. Získaná suspenze se zahřívá za stálého míchání celkem 6 hodin na teplotu přibližně 100 °C a pak se dále míchá ještě 12 hodin při teplotě přibližně 20 °C. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C. Získaný odparek se rozpustí ve 300 ml methylenchloridu a vzniklý roztok se dvakrát promyje celkovým množstvím 200 ml destilované vody, pak ještě dvakrát celkovým množstvím 200 ml vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 2N a nakonec ještě pětkrát celkovým množstvím 500 ml destilované vody, načež se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přidá se 0,5 g aktivního uhlí, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 50 °C. Tímto způsobem se získá 5,6 g surového produktu, který se chromatografuje na sloupci o průměru 6 cm s obsahem 480 g oxidu křemičitého s průměrem částic 0,04 až 0,063 mm. Sloupec se promývá směsí ethylacetátu a methanolu v objemovém poměru 95:5 pod tlakem 41 kPa a odebírají se frakce s objemem 75 ml. Prvních devět frakcí se odloží. Následujících šest frakcí se slije a odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 50 °C. Tímto způsobem se získá 3,6 g surového výsledného produktu s teplotou tání 151 °C. Tento surový produkt se rozpustí v 50 ml vroucího ethanolu. K získanému roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí a směs se za horka zfiltruje. Získaný filtrát se ochladí celkem 2 hodiny na teplotu přibližně 4 °C. Vytvoří se krystalky, které se oddělí filtrací, dvakrát se promyjí celkovým množstvím 10 ml ethanolu, zchladeného na teplotu přibližně 4 °C a pak ještě dvakrát celkovým množstvím 20 ml diethyletheru, načež se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se jako výsledný produkt získá celkem 3 g N-(6-methoxy-2-pyridyl)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxamidu jako pevná bílá krystalická látka s teplotou tání 154 °C.

2-amino-6-methoxypyridin je možno získat způsobem, který byl popsán v publikaci A. F. Bickel a J. P. Wibaut, Rec. Trav. Chem., 65, 65 (1946).

Hydrochlorid 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu je možno připravit způsobem, který byl popsán v evropském patentovém spisu č. 0 115 979.

P ř í k l a d 5

K roztoku 2,9 g 1-naftylaminu a 4,1 g triethylaminu ve 100 ml dioxanu, zahřátému na teplotu přibližně 60 °C se v průběhu 5 minut při teplotě přibližně 60 až 65 °C přidá 6 g hydrochloridu 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu. Získaná suspenze se zahřívá celkem 5 hodin za stálého míchání na teplotu přibližně 100 °C a pak se dále míchá ještě 16 hodin při teplotě přibližně 20 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C. Získaný odparek se rozpustí ve 300 ml methylenchloridu a vzniklý roztok se dvakrát promyje celkovým množstvím 200 ml destilované vody, pak ještě dvakrát celkovým množstvím 200 ml vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 2N a pak ještě dvakrát celkovým množstvím 200 ml destilované vody, načež se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přidá se 0,5 g aktivního uhlí, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C. Tímto způsobem se získá 7,5 g surového výsledného produktu. Tento produkt se rozpustí v 50 ml vroucího ethanolu. Ke vzniklému roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí a směs se za horka zfiltruje. Filtrát se ochladí celkem 16 hodin na teplotu přibližně 4 °C. Vytvoří se krystalky, které se oddělí filtrací, dvakrát se promyjí celkovým množstvím 20 ml ethanolu, pak ještě třikrát celkovým množstvím 90 ml diethyletheru, načež se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se získá 3,9 g výsledného produktu s teplotou tání 135 °C. 3,7 g tohoto produktu se rozpustí v 55 ml vroucího isopropanolu. Získaný roztok se za horka zfiltruje. Filtrát se ochladí celkem na 16 hodin na teplotu přibližně 4 °C. Vytvoří se krystalky, které se oddělí filtrací, dvakrát se promyjí celkovým množstvím 10 ml isopropanolu a pak ještě třikrát celkovým množstvím 45 ml diethyletheru, načež se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se jako výsledný produkt získá celkem 3,3 g N-(1-naftyl)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxamidu jako krémově zbarvená krystalická látka s teplotou tání 36 °C.

Hydrochlorid 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu je možno získat způsobem, který byl popsán v evropském patentovém spisu č. 0 115 979.

P ř í k l a d 6

K roztoku 2,6 g 2-amino-4-chlorpyridinu a 4,05 g triethylaminu ve 150 ml dioxanu, zahřátému na teplotu přibližně 67 °C se přidá v průběhu 15 minut při teplotě přibližně 67 °C celkem 6 g hydrochloridu 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu. Vzniklá suspenze se zahřívá za stálého míchání celkem 7 hodin a 30 minut teplotu přibližně 100 °C a pak se dále míchá ještě 16 hodin při teplotě přibližně 20 °C. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C. Odparek se rozpustí ve 350 ml methylenchloridu. Získaný roztok se promyje dvakrát celkovým množstvím 200 ml destilované vody, pak ještě dvakrát celkovým množstvím 200 ml vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 1N a ještě třikrát celkovým množstvím 300 ml destilované vody, načež se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přidá se 0,5 g aktivního uhlí, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 50 °C. Tímto způsobem se získá 5 g surového výsledného produktu, který se rozpustí ve 200 ml vroucího acetonitrilu. Získaný roztok se smísí s 0,5 g aktivního uhlí a směs se za horka zfiltruje. Filtrát se zchladí na 2 hodiny na teplotu přibližně 4 °C. Vytvoří se krystalky, které se oddělí filtrací, dvakrát se promyjí celkovým množstvím 10 ml acetonitrilu, zchlazeného na teplotu přibližně 4 °C a pak ještě dvakrát celkovým množstvím 20 ml diethyletheru, načež se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se získá 2,6 g N-(4-chlor-2-pyridyl)-3-(pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxamidu jako krémově zbarvená krystalická pevná látka s teplotou tání 190 °C.

2-amino-4-chlorpyridin je možno získat způsobem, který byl popsán v publikaci R. Graf, Chem. Ber., 64, 21 (1931).

Hydrochlorid 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu je možno připravit způsobem, popsáním v evropském patentovém spisu č. 0 115 979.

P ř í k l a d 7

K roztoku 2,45 g 2-amino-6-ethylpyridinu a 4,05 g triethylaminu ve 150 ml dioxanu, zahřátému na teplotu přibližně 68 °C se v průběhu 5 minut při teplotě v rozmezí 68 až 75 °C přidá 6 g hydrochloridu 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu. Získaná suspenze se zahřívá za stálého míchání celkem 6 hodin a 15 minut na teplotu přibližně 100 °C a pak se dále míchá ještě 16 hodin při teplotě přibližně 20 °C. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C. Získaný odparek se rozpustí ve 300 ml methylenchloridu. Vzniklý roztok se dvakrát promyje celkovým množstvím 300 ml destilované vody, pak ještě dvakrát celkovým množstvím 300 ml vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 2N a pak ještě dvakrát celkovým množstvím 300 ml destilované vody, načež se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přidá se 0,5 g aktivního uhlí, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C. Tímto způsobem se získá 6,5 g surového výsledného produktu, který se rozpustí v 75 ml vroucího acetonitrilu. K získanému roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí a směs se za horka zfiltruje. Filtrát se zchladí na 16 hodin na teplotu přibližně 4 °C. Vytvoří se krystalky, které se oddělí filtrací, dvakrát se promyjí celkovým množstvím 10 ml acetonitrilu, zchlazeného na teplotu přibližně 4 °C, pak ještě třikrát celkovým množstvím 90 ml diethyletheru, načež se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se získá 2,3 g N-(6-ethyl-2-pyridyl)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxamidu ve formě krémově zbarvených krystalků s teplotou tání 150 °C.

2-amino-6-ethylpyridin je možno získat způsobem, který byl popsán v publikaci S. J. Childress a J. V. Scudi, J. Org. Chem., 23, 67 (1958).

Hydrochlorid 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu je možno připravit způsobem, který byl popsán v evropském patentovém spisu č. 0 115 979.

P ř í k l a d 8

K roztoku 3,9 g hydrochloridu 3-methyl-1-naftylaminu a 6,1 g triethylaminu ve 200 ml dioxanu, zahřátému na teplotu přibližně 70 °C se v průběhu 5 minut při teplotě v rozmezí 70 až 76 °C přidá 6 g hydrochloridu 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu. Získaná suspenze se pak zahřívá celkem 7 hodin za stálého míchání na teplotu přibližně 100 °C a pak se dále míchá ještě 16 hodin při teplotě přibližně 20 °C. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C. Získaný odparek se rozpustí v 500 ml methylenchloridu a vzniklý roztok se dvakrát promyje celkovým množstvím 400 ml destilované vody, pak ještě dvakrát celkovým množstvím 400 ml vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 2N a pak ještě dvakrát celkovým množstvím 400 ml destilované vody, načež se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přidá se 0,5 g aktivního uhlí, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C. Tímto způsobem se získá 7,6 g výsledného produktu, který se chromatografuje na sloupci s průměrem 6 cm a s obsahem 480 g oxidu křemičitého s průměrem částic 0,02 až 0,045 mm. Sloupec se promývá směsí ethylacetátu a cyklohexanu pod tlakem 41 kPa a odebírají se frakce s objemem 200 ml. Prvních čtrnáct frakcí, získaných promýváním sloupce směsí ethylacetátu a cyklohexanu v objemovém poměru 80:20 se odloží. Následujících jedenáct frakcí, získaných promýváním sloupce směsí ethylacetátu a cyklohexanu v objemovém poměru 80:20 a dalších sedm frakcí, získaných promýváním sloupce čistým ethylacetátem se slije a odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C. Tímto způsobem se získá 6,8 g surového výsledného produktu s teplotou tání 170 °C. Tento produkt se rozpustí v 50 ml vroucího acetonitrilu. K získanému roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí, směs se zfiltruje za horka a získaný filtrát se pak zchladí celkem na 16 hodin na teplotu přibližně 4 °C. Vytvoří se krystalky, které se oddělí filtrací, dvakrát se promyjí celkovým množstvím 30 ml acetonitrilu a pak ještě třikrát celkovým množstvím 90 ml diethyletheru, načež se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se získá 3,5 g N-(3-methyl-1-naftyl)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxamidu ve formě bledě žlutých krystalků s teplotou tání 172 °C.

Hydrochlorid 3-methyl-1-naftylaminu je možno připravit způsobem, který byl popsán v publikaci N. P. Buu-Hoi, M. Mangane a P. Jacquignon, J. Chem. Soc., C. 662 (1967).

Hydrochlorid 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu je možno získat způsobem, popsáním v evropském patentovém spisu č. 0 115 979.

P ř í k l a d 9

K roztoku 2,15 g 2-amino-4-methylpyridin a 4,05 g triethylaminu ve 100 ml dioxanu, zahřátému na teplotu přibližně 65 °C se v průběhu 20 minut při teplotě v rozmezí 65 až 72 °C přidá 6 g hydrochloridu 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu. Získaná suspenze se zahřívá za stálého míchání celkem 5 hodin a 45 minut na teplotu přibližně 100 °C a pak se míchá dalších 16 hodin při teplotě přibližně 20 °C. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C. Získaný odparek se rozpustí ve 250 ml methylenchloridu. Vzniklý roztok se pak promyje 100 ml destilované vody, pak 100 ml vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 4N a pak ještě třikrát celkovým množstvím 450 ml destilované vody, načež se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přidá se 0,5 g aktivního uhlí, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 50 °C. Tímto způsobem se získá 4,8 g surového produktu, který se rozpustí v 50 ml vroucího acetonitrilu. K získanému roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí a vzniklá směs se za horka zfiltruje. Filtrát se pak 1 hodinu chladí na teplotu přibližně 4 °C. Vytvoří se krystalky, které se oddělí filtrací, dvakrát se promyjí celkovým množstvím 10 ml acetonitrilu, zchlazeného na teplotu přibližně 4 °C, načež se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně

20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se získá 1,5 g N-(4-methyl-2-pyridyl)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxamidu jako krémově zbarvené krystaly s teplotou tání 163 °C.

Hydrochlorid 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu je možno získat způsobem, který byl popsán v evropském patentovém spisu č. 0 115 979.

P ř í k l a d 10

K roztoku 4,3 g 2-amino-4-methylpyridinu a 8,1 g triethylaminu ve 300 ml dioxanu, zahřátému na teplotu přibližně 60 °C se v průběhu 5 minut při teplotě v rozmezí 65 až 72 °C přidá 12 g hydrochloridu chloridu kyseliny (+)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxylové. Získaná suspenze se zahřívá za stálého míchání celkem 7 hodin na teplotu přibližně 100 °C a pak se dále míchá ještě 16 hodin při teplotě přibližně 20 °C. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C. Odparek se rozpustí v 500 ml methylenchloridu. Vzniklý roztok se dvakrát promyje celkovým množstvím 300 ml destilované vody, pak ještě dvakrát celkovým množstvím 300 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlitanu sodného a nakonec ještě dvakrát celkovým množstvím 300 ml destilované vody, načež se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přidá se 0,5 g aktivního uhlí, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C. Tímto způsobem se získá 13,3 surového výsledného produktu, který se rozpustí ve 140 ml vroucího acetonitrilu. K získanému roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí a směs se za horka zfiltruje. Filtrát se zchladí celkem na 2 hodiny na teplotu přibližně 20 °C. Vytvoří se krystalky, které se oddělí filtrací, třikrát se promyjí celkovým množstvím 75 ml acetonitrilu a ještě třikrát celkovým množstvím 90 ml diethyletheru, načež se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se jako výsledný produkt získá celkem 3,1 g (+)-N-(4-methyl-2-pyridyl)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxamid ve formě krémově zbarvených krystalků s teplotou tání 174 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D^{20} = +82^\circ \pm 0,9^\circ$ ($c = 1,09$, dimethylformamid).

Hydrochlorid chloridu kyseliny (+)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxylové je možno získat následujícím způsobem:

Suspenze 20,9 g kyseliny (+)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxylové směsi ve směsi 52,1 g thionylchloridu, 0,1 ml dimethylformamidu a 290 ml 1,2-dichlorethanu se zahřívá 3 hodiny na teplotu přibližně 80 °C. Po zchlazení na teplotu 20 °C se vzniklé krystalky oddělí filtrací, třikrát se promyjí celkovým množstvím 150 ml 1,2-dichlorethanu a třikrát 150 ml diethyletheru, načež se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C. Tímto způsobem se získá 24,5 g hydrochloridu chloridu kyseliny (+)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxylové ve formě krémově zbarvených krystalů s teplotou tání 175 °C.

Kyselinu (+)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxylovou je možno získat jedním z následujících dvou způsobů:

A - první postup: 14 hodin se zahřívá na teplotu přibližně 40 °C roztok 19,5 g (+)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolethylkarboxylátu a 11,9 g hydroxidu draselného ve formě pelet ve směsi 70 ml ethanolu a 70 ml destilované vody. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 40 °C. Odparek se rozpustí ve 200 ml destilované vody a získaný roztok se upraví na pH přibližně 4 přidáním 250 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1N a pak se míchá 1 hodinu při teplotě přibližně 20 °C. Vytvoří se krystaly, které se oddělí filtrací, pětkrát se promyjí celkovým množstvím 250 ml destilované vody, pak pětkrát celkovým množstvím 150 ml ethanolu a nakonec ještě třikrát celkovým množstvím 90 ml diethyletheru, načež se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se získá 17,1 g surového

s teplotou tání 210 °C. Tento produkt se rozpustí ve 420 ml vroucího ethanolu. Získaný roztok se smísí s 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení a pak se za horka zfiltruje. Filtrát se zchladí na 16 hodin na teplotu přibližně 4 °C. Vytvoří se krystaly, které se oddělí filtrací, třikrát se promyjí celkovým množstvím 90 ml ethanolu a pak ještě třikrát celkovým množstvím 150 ml diethyletheru, načež se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C. Tímto způsobem se získá celkem 10,3 g kyseliny (+)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazol-karboxylové ve formě krémově zbarvených krystalů s teplotou tání 210 °C.

Optická otáčivost je $[\alpha]_D^{20} = +163 \pm 1,6^\circ$ ($c = 1,08$, hydroxid sodný o koncentraci 1N).

(+)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo [1,2-c]-7-thiazolethylkarboxylát je možno získat následujícím způsobem:

K suspenzi 23,8 g kyseliny (2R,4R)-N-formyl-2-(3-pyridyl)-4-thiazolidinkarboxylové v 90 ml 1,2-dichlorethanu se přidá v průběhu 2 minut při teplotě v rozmezí 20 až 27 °C celkem 11,2 g triethylaminu. Vzniklá suspenze se 1 hodinu míchá při teplotě přibližně 20 °C a vzniklý roztok se přidá v průběhu 50 minut při teplotě přibližně 20 °C k roztoku 21 g p-toluensulfonylchloridu ve 110 ml 1,2-dichlorethanu. Tímto způsobem se získá zakalený roztok (roztok A). K roztoku 18,6 g 2,3-dichlorethylpropionátu ve 100 ml 1,2-dichlorethanu se v průběhu 15 minut při teplotě v rozmezí 20 až 30 °C přidá 33,4 g triethylaminu. Vznikne suspenze (suspenze B), která se míchá 50 minut při teplotě přibližně 20 °C, načež se k ní v průběhu 50 minut při teplotě v rozmezí 20 až 36 °C přidá roztok A, získaný v předchozím stupni. Vznikne suspenze, která se míchá 1 hodinu a 40 minut při teplotě přibližně 40 °C a pak ještě 20 minut při teplotě přibližně 60 °C. Pak se směs zchladí na teplotu přibližně 20 °C a ke vzniklé suspenzi se přidá 100 ml destilované vody. Organická fáze se oddělí, třikrát se promyje celkovým množstvím 300 ml destilované vody, pak ještě dvakrát celkovým množstvím 300 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nakonec ještě dvakrát celkovým množstvím 300 ml destilované vody, načež se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, ke směsi se přidá 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení, směs se zfiltruje a pak se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C. Tímto způsobem se získá 25,6 g surového produktu, který se rozpustí ve 250 ml ethylacetátu. Získaný roztok se třikrát extrahuje celkovým množstvím 300 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 2N. Vodné extrakty se slíjí, promyjí se 250 ml ethylacetátu a pak se pH upraví na hodnotu přibližně 8 přidáním hydrogenuhličitanu sodného. Vznikne suspenze, která se nejprve extrahuje směsí 250 ml diethyletheru a 250 ml ethylacetátu a pak ještě třikrát celkovým množstvím 450 ml ethylacetátu. Organické extrakty se slíjí, dvakrát promyjí celkovým množstvím 300 ml destilované vody, vysuší se síranem hořečnatým, načež se přidá 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení, směs se zfiltruje, přidá se k ní 30 g oxidu křemičitého se středním průměrem částic 0,020 až 0,045 mm, směs se zfiltruje a pak se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C. Tímto způsobem se získá 19,5 g (+)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo-[1,2-c]-7-thiazolethylkarboxylátu ve formě oranžového oleje. $R_f = 0,5$ při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití ethylacetátu jako elučního činidla.

Optická otáčivost $[\alpha]_D^{20} = +115 \pm 1^\circ$ ($c = 1,51$, dimethylformamid).

2,3-dichlorethylpropionu je možno získat způsobem, připraveným podle japonského patentového spisu č. 8 187 531 [Chem. Abstr., 95, 203 335, (1981)].

Kyselinu N-formyl-2-(3-pyridyl)-4-(2R,4R)-thiazolidinkarboxylovou je možno získat následujícím způsobem:

Ke 420 ml kyseliny mravenčí se v průběhu 25 minut při teplotě přibližně 10 °C přidá 340 g anhydridu kyseliny octové. Získaný roztok se míchá 30 minut přibližně 10 °C a pak se v průběhu 50 minut k němu přidá při teplotě přibližně 10 °C celkem 233 g 2-(3-pyridyl)-4-(2R,4R)-thiazolidinkarboxylátu. Získaný roztok se míchá 30 minut při teplotě přibližně 10 °C a pak se míchá ještě 16 hodin při teplotě přibližně 20 °C. Pak se rozpouštědlo odpaří

za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 60 °C, získaný odparek se uvede do suspenze ve 2 600 ml vroucího ethanolu. Vzniklá suspenze se zchladí na 2 hodiny na teplotu přibližně 4 °C. Vytvoří se krystaly, které se oddělí filtrací, dvakrát se promyjí celkovým množstvím 530 ml ethanolu, zchlazeného na teplotu přibližně 4 °C, načež se usuší na vzduchu. Tímto způsobem se získá 245 g produktu s teplotou tání 230 °C. 60 g tohoto produktu se rozpustí v 540 ml 50% vodného ethanolu při teplotě varu. Získaný roztok se zchladí na teplotu přibližně 10 °C na 2 hodiny. Vytvoří se krystaly, které se oddělí filtrací, třikrát se promyjí celkovým množstvím 300 ml ethanolu a pak ještě třikrát celkovým množstvím 450 ml diethyletheru, načež se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se získá 48,2 g kyseliny N-formyl-2-(3-pyridyl)-4-(2R,4R)-thiazolidinkarboxylové ve formě bílé krystalické látky s teplotou tání 250 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D^{20} = +100 \pm 1^\circ$ ($c = 1,37$, 1N hydroxid sodný).

Kyselinu 2-(3-pyridyl)-4-(2RS,4R)thiazolindikarboxylovou je možno získat způsobem podle publikace A - Banashek a M. I. Schukina, J. Gen. Chem., USSR, 31, 1 374 (1961), Chem. Abstr. 55, 24 739 h, (1961).

B - druhý postup: 200 g kyseliny (+)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxylové a 147 g L-(-)-alfa-methylbenzylaminu se rozpustí v 1 000 ml vroucího isopropanolu. Vzniklý roztok se smísí s 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení a pak se za horka zfiltruje. Filtrát se zchladí na 16 hodin na teplotu přibližně 20 °C. Vytvoří se krystaly, které se oddělí filtrací, třikrát se promyjí celkovým množstvím 450 ml isopropanolu, zchlazeného na teplotu přibližně 4 °C a pak ještě třikrát celkovým množstvím 600 ml diethyletheru, načež se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se získá 134,6 g produktu, který se rozpustí v 500 ml vroucího isopropanolu. Získaný roztok se smísí s 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení a pak se za tepla zfiltruje. Filtrát se zchladí na 16 hodin na teplotu přibližně 20 °C. Vytvoří se krystaly, které se oddělí filtrací, třikrát se promyjí celkovým množstvím 300 ml isopropanolu, zchlazeného na teplotu přibližně 4 °C a pak ještě dvakrát 400 ml diethyletheru, načež se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se získá 88,3 g výsledného produktu, který se rozpustí v 500 ml vroucího isopropanolu. Získaný roztok se za horka zfiltruje a filtrát se pak zchladí na teplotu přibližně 4 °C za 16 hodin. Vytvoří se krystaly, které se oddělí filtrací, dvakrát se promyjí celkovým množstvím 100 ml isopropanolu, zchlazeného na teplotu přibližně 4 °C a pak ještě třikrát celkovým množstvím 300 ml diethyletheru, načež se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se získá celkem 77,3 g soli L-(-)-alfa-methylbenzylaminu s kyselinou (+)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxylovou ve formě krémově zbarvených krystalů s teplotou tání 154 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D^{20} = +110 \pm 2^\circ$ ($c = 1,0$, voda).

Tento produkt se rozpustí v 600 ml destilované vody při teplotě přibližně 65 °C. Získaný roztok se zfiltruje za horka, pak se zchladí na teplotu přibližně 10 °C a pH se upraví na hodnotu 3,5 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové při teplotě v rozmezí 10 až 15 °C. Vytvořené krystaly se oddělí filtrací, třikrát se promyjí celkovým množstvím 600 ml destilované vody, pak ještě dvakrát celkovým množstvím 160 ml ethanolu a nakonec ještě dvakrát celkovým množstvím 200 ml diethyletheru, načež se vysuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se získá 48 g produktu, který se rozpustí v 1 000 ml vroucího ethanolu. Získaný roztok se smísí s 0,5 g aktivního uhlí k odbarvení a pak se za horka zfiltruje. Získaný filtrát se zchladí na 2 hodiny na teplotu přibližně 4 °C. Vytvoří se krystaly, které se oddělí filtrací, pak se dvakrát promyjí celkovým množstvím 60 ml ethanolu, zchlazeného na teplotu přibližně 4 °C, pak ještě dvakrát celkovým množstvím 200 ml diethyletheru, načež se suší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem

se získá celkem 42,5 g kyseliny (+)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxylové jako žlutá krystalická látka s teplotou tání 210 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D^{20} = +168 \pm 2^\circ$, ($c = 1,02$, hydroxid sodný).

Kyselinu (+)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxylovou je možno získat způsobem, popsaným v evropském patentovém spisu č. 0 115 979.

P ř í k l à d 11

K roztoku 2,4 g 2-amino-4,6-dimethylpyridinu a 4,1 g triethylaminu ve 100 ml dioxanu, zahřátému na teplotu přibližně 60 °C se v průběhu 25 minut při teplotě v rozmezí 60 až 70 °C přidá 6 g hydrochloridu 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-thiazolu. Získaná suspenze se pak zahřívá za stálého míchání celkem 5 hodin a 30 minut na teplotu přibližně 100 °C a pak se dále míchá ještě 16 hodin při teplotě přibližně 20 °C. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 50 °C. Získaný odparek se rozpustí ve 400 ml methylenchloridu. Vzniklý roztok se promyje 100 ml destilované vody, pak 2x celkovým množstvím 200 ml vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 1N a nakonec ještě třikrát celkovým množstvím 300 ml destilované vody, načež se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, k roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 50 °C. Tímto způsobem se získá 6,3 g surového výsledného produktu, který se rozpustí ve 140 ml vroucího acetonitrilu. K získanému roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí a směs se za horka zfiltruje. Filtrát se pak 1 hodinu chladí na teplotu přibližně 20 °C. Vytvoří se krystalky, které se oddělí filtrací, dvakrát se promyjí celkovým množstvím 20 ml acetonitrilu, zchlazeného na teplotu přibližně 4 °C, načež se usuší za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě přibližně 20 °C za přítomnosti hydroxidu draselného ve formě pelet. Tímto způsobem se jako výsledný produkt získá celkem 3,9 g N-(4,6-dimethyl-2-pyridyl)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxamidu jako bílá pevná krystalická látka s teplotou tání 171 °C.

Hydrochlorid 7-chlorformyl-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolu je možno připravit způsobem, který byl popsán v evropském patentovém spisu č. 0 115 979.

Sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu je možno zpracovávat na farmaceutické prostředky ve volné formě nebo ve formě adičních solí s kyselinami, přijatelnými z farmaceutického hlediska, tyto látky je možno užít v čisté formě nebo ve formě, v níž jsou spojeny s jakýmkoliv jiným produktem, přijatelným z farmaceutického hlediska, a to inertním nebo fyziologicky účinným. Tyto prostředky s obsahem sloučenin obecného vzorce I je možno podávat perorálně, parenterálně, rektálně nebo místně.

Z pevných prostředků, účinných pro perorální podání je možno uvést tablety, pilulky, prášky, zejména uložené do želatinových kapslí nebo do oplatek, nebo také granuláty. V těchto prostředcích je účinná látka, získaná způsobem podle vynálezu smísená s jedním nebo větším počtem inertních ředidel, jako jsou škrob, celulóza, sacharóza, laktóza nebo oxid křemičitý. Tyto prostředky mohou rovněž obsahovat jiné látky než uvedená ředidla, například jednu nebo větší počet kluzných látek, například stearan hořečnatý nebo mastek, dále barvivo, povlaky, například v případě dražé nebo laky.

Z kapalných prostředků, určených pro perorální podání je možno použít roztoky, suspenze, emulze, sirupy a elixíry, přijatelné z farmaceutického hlediska. Tyto prostředky obsahují inertní ředidla, například vodu, ethanol, glycerol, rostlinné oleje nebo parafinový olej. Tyto prostředky mohou také obsahovat jiné látky než svrchu uvedená ředidla, například zvláčňovadla, sladidla, zahušťovadla, aromatické látky nebo stabilizátory.

Sterilní roztoky pro parenterální podání mohou s výhodou být roztoky vodné nebo nevodné povahy, suspenze nebo emulze. Jako rozpouštědlo nebo nosné prostředí je možno použít vodu,

propylenglykol, polyethylenglykol, rostlinné oleje, zvláště olivový olej, organické estery, například ethyloleát a další organická rozpouštědla, která je k tomuto účelu možno použít.

Tyto prostředky mohou rovněž obsahovat pomocné látky, zvláště zvláčňovadla, sloučeniny, zajišťující isotonicitu, emulgátory, dispergační činidla a stabilizační činidla. Tyto prostředky je možno sterilizovat různým způsobem, například filtrací, včleněním sterilizačních látek, ozářením nebo zahřátím. Tyto prostředky je možno připravit také ve formě sterilních pevných roztoků, které je možno rozpustit těsně před použitím ve sterilním injekčním prostředí.

Prostředky, určené pro rektální podání jsou čípky nebo kapsle pro rektální použití, které obsahují kromě účinné látky ještě příslušné pomocné látky, například kakaové máslo, polosyntetické glyceridy nebo deriváty polyethylenglykolu.

Prostředky, pro místní podání mohou být například krémy, pomády, suspenze, mazání, nosní kapky nebo aerosoly.

V lidském lékařství je možno sloučeniny získané způsobem podle vynálezu užít zejména k léčbě všech patologických stavů, při jejichž vzniku se přímo nebo nepřímo účastní PAF-acet-ether, zejména alergických stavů, zánětlivých onemocnění a chorob trávicí soustavy, jako jsou vředy, záněty střevní sliznice a poškození střev, způsobem ozáření nebo endotoxinovým šokem.

Dávky závisí na požadovaném účinku a na trvání léčby. Pohybují se obvykle v rozmezí 25 až 300 mg denně při perorálním nebo nitrožilním podání nebo při inhalaci pro dospělého a mohou být podány najednou nebo v několika dílčích dávkách.

Obecně závisí použitá dávka na věku, na hmotnosti nemocného a na dalších faktorech.

V následujících příkladech budou uvedeny některé farmaceutické prostředky, v nichž je užito sloučenin obecného vzorce I.

P ř í k l a d A

Z následující směsi je možno běžným způsobem připravit tablety s obsahem 25 mg účinné látky:

- N-(6-chlor-2-pyridyl)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxamid	25 mg
- škrob	60 mg
- laktóza	60 mg
- stearan hořečnatý	2 mg

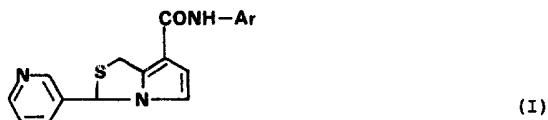
P ř í k l a d B

Z následující směsi je možno běžným způsobem připravit injekční roztok s obsahem 5 mg účinné látky:

- (+)-N-(4-methyl-2-pyridyl)-3-(3-pyridyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]-7-thiazolkarboxamid	5 mg
- 0,01N kyselina chlorovodíková	0,29 ml
- injekční rozpouštědlo	2,0 ml

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových 1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolových derivátů obecného vzorce I



kde

Ar znamená zbytek pyridylový, nebo naftylový, vždy popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem atomů halogenu nebo jedním nebo větším počtem alkylových skupin nebo alkoxy skupin,

za předpokladu, že v případě že Ar znamená pyridylový zbytek, je tento zbytek vždy substituován, alkylové zbytky a alkylové části jiných zbytků mají přímý nebo rozvětvený řetězec a obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, jakož i racemických produktů, enantiomerů a jejich směsí a solí, přijatelných z farmaceutického hlediska, vyznačující se tím, že se působí aminem obecného vzorce II



kde

Ar má svrchu uvedený význam,

na racemickou nebo opticky aktivní kyselinu vzorce III



obvykle ve formě chloridu, načež se popřípadě získaný produkt převede na adiční sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska.