

(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁL MÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám

201539 B

(22) Bejelentés napja: 1980. 09. 03. (21) (912/85)

Bejelentés elsőbbsége: (33) US
(32) 1979. 09. 04.
(31) 72 517

(41) (42) Közzététel napja: 1990. 07. 30.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990. 11. 28.

(51)

NSZO₅
C07D 285/10

(72) Feltaláló(k):
CRENSHAW Ronnie Ray Dewitt
ALGIERI Aldo Antonio
Fayetteville, New York, US

(73) Szabadalmas:
Bristol-Myers Squibb Company
New York, New York, US

(54) ELJÁRÁS KÖZBENSŐ TERMÉKKÉNT ALKALMAZOTT ÚJ 1,2,5-TIADIAZOL-1-OXID-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

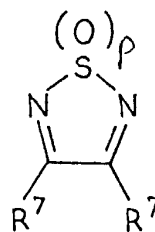
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a gyógyszerintermedie-
rekként alkalmazható (XXXVIII) általános képletű
vegyületek előállítására, ahol

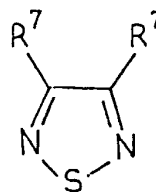
R⁷ jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoport,
p jelentése 1.

Az eljárás során egy (X) általános képletű 3,4-
di(1-4 szénatomos alkoxi)-1,2,5-tiadiazolt – ahol R⁷
a fenti – oxidálnak.

A leírás terjedelme: 4 oldal, 1 ábra



(XXXVIII)



(X)

HU 201539 B

A találmány tárgya eljárás közbeni terméként alkalmazott új (XXXVIII) általános képletű 1,2,5-tiadiazol-1-oxid-származékok előállítására.

E vegyületek hisztamin H₂-antagonista hatású, (I) általános képletű 1,2,5-tiadiazol-származékok előállítására alkalmazhatók. (lásd a 2170/80 alapszámú törzsbejelentésünket, T/29366 számon közzétéve.)

A (XXXVIII) általános képletben

R⁷ 1-4 szénatomos alkoxicsoport, p értéke 1.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy egy (X) általános képletű 3,4-di(1-4 szénatomos alkoxi)-1,2,5-tiadiazolt – ahol

R⁷ a fenti –

oxidálunk.

A (XXXVIII) általános képletű vegyületek előállításánál alkalmazott (X) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (IX) általános képletű, megfelelően szubsztituált oxál-diimidát-észtert SCl₂ vagy S₂Cl₂-vel reagáltatjuk nem-reakcióképes oldószerezrel, például dimetil-formamiddal készült reakcióelegyben, amikor megkapjuk a 3,4-diszubsztituált-1,2,5-tiadiazolt [a (X) általános képletű vegyület], amit azután a megfelelő képletű 1-oxidá oxidálunk.

A (IX) általános képletű oxál-diimidát-észterek, ahol az általános képletben R⁷ jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoport, ismert vegyületek, előállításukat az alábbi közleményben írják le: Chem. Ber., 107, 3121, 1974.

Azoknak a (X) általános képletű vegyületeknek a leírását, ahol az általános képletben R⁷ metoxi- vagy etoxicsoport, az alábbi közleményben találjuk meg: J. Org. Chem., 40, 2749, 1975.

Az irodalom szerint az 1,2,5-tiadiazol-mag oxidációra érzékeny, a tiadiazol oxidációját persavakkal általában gyűrűhasadás követi, és szulfátion-képződés; a peracetsavas oxidációval végrehajtott 1,2,5-tiadiazol-1,1-dioxid-előállítások gyűrűhasadást eredményeznek.

Úgy találtuk, hogy a (XXXVIII) általános képletű 3,4-di(1-4 szénatomos alkoxi)-1,2,5-tiadiazol-1-oxidokat jó kitermeléssel könnyen előállíthatjuk a megfelelő 3,4-di(1-4 szénatomos alkoxi)-1,2,5-tiadiazolok [(X) általános képletű vegyületek] persavval, például

m-klór-perbenzoesavval kivitelezett oxidációjával, nem reakcióképes oldószerezben, például kloroformban.

A találmányt a továbbiakban – a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül – az alábbi példával szemléltetjük.

Példa

A 3,4-dimetoxi-1,2,5-tiadiazol-1-oxid előállítása

10 100 ml kloroformban 35,2 g (24,1 mM), a J. Org. Chem., 40, 2749, 1975. közleményben megadottak szerint előállított 3,4-dimetoxi-1,2,5-tiadiazolt oldunk, az oldatot 3 perc alatt 50,7 g (25,0 mM, 85 százalékos) 900 ml, 20 °C hőmérsékletű kloroformban oldott m-klór-perbenzoesavhoz adjuk keverés közben, miközben a reakcióedényt hűtőfürdőben tartjuk, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 32 °C fölé az exoterm reakció következtében. 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet, a fölös persav reagáltatására további 2,0 g 3,4-dimetoxi-1,2,5-tiadiazolt adagolunk, majd 1 órán át folytatjuk a keverést.

20 2x300 ml 1 százalékos nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk a szerves oldószerez oldatot, 250 ml vízzel mossuk, vízmentesítjük és csökkentett nyomáson desztilláljuk, amiután 74,0 g terméket kapunk. Ezt izopropanolból átkristályosítva 40,0 g 3,4-dimetoxi-1,2,5-tiadiazol-1-oxidot kapunk. A terméket izopropil-alkoholból ismét kikristályosítjuk, amiután 135–137 °C hőmérsékleten olvadó analitikai mintát kapunk.

Elemanalízis a C₄H₆N₂O₃S képlet alapján:

számított: C: 29,63, H: 3,72, N: 17,27, S: 19,77 %;

talált: C: 29,53, H: 3,75, N: 17,26, S: 19,83 %.

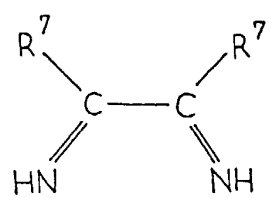
SZABADALMI IGÉNYPONT

1. Eljárás a (XXXVIII) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

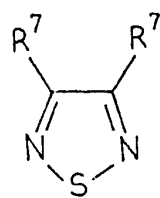
R⁷ jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoport,

p jelentése 1,

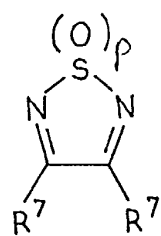
40 azzal jellemezve, hogy egy (X) általános képletű 3,4-di(1-4 szénatomos alkoxi)-1,2,5-tiadiazolt – ahol R⁷ a fenti –oxidálunk.



(IX)



(X)



(XXXVIII)