



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 58331

C (45) Patentti myönnetty 12.01.1981
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 417/04, 417/14
// C 07 D 213/38, 277/46, 295/14

(21) Patentihakemus — Patentsökning 3516/74

(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 04.12.74

(23) Aikupäivä — Giltighetsdag 04.12.74

(41) Tulut julkiksi — Blivit offentlig 05.06.76

(44) Nähtävissäpanon ja kuuljulkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 30.09.80

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet

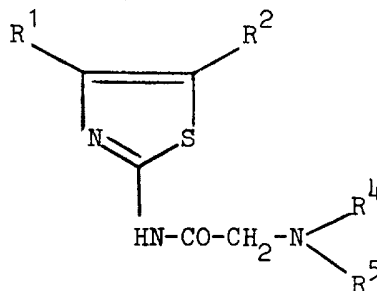
(71) Egypt Gyógyszervegyészeti Gyár, Kereszturi u. 30, Budapest X, Unkari-Ungern(HU)

(72) Lajos Farkas, Budapest, Endre Kasztreiner, Budapest, Ferenc Andrási, Budapest, József Borsi, Budapest, István Elekes, Budapest, István Polgári, Budapest, Unkari-Ungern(HU)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien, terapeuttisesti käytettävien asyloitujen 2-amino-4-pyridyyliatiatsolijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara acylerade 2-amino-4-pyridyl-tiazolderivat

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä uusien asyloitujen 2-amino-4-pyridyyliatiatsolijohdannaisten valmistamiseksi,



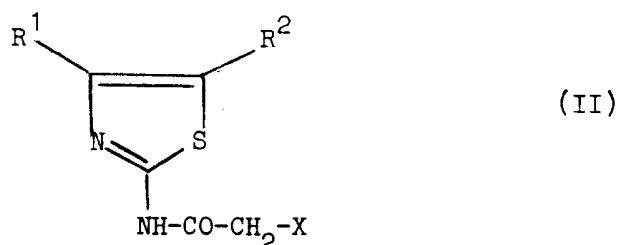
jossa R¹ on pyridyyliiryhmä, R² on vety tai metyyliiryhmä, R⁴ on 1-8 C-atominen alkyyliryhmä, alempi hydroksialkyyliryhmä, syklopropyyliiryhmä, bentsyyliiryhmä tai fenyyliiryhmä ja R⁵ on vety tai alempi alkyyliryhmä tai R⁴ ja R⁵ muodostavat yhdessä vie-reisen typpi-atomin kanssa 5-7 metyleeniryhmää sisältävän polymetyleeni-iminoryhmän tai morfolinoryhmän.

Tietyillä 2-aminotiatsolijohdannaisilla, joiden aminoryhmän typpi-atomiin liittyy aminohappotähde, tiedetään olevan arvokasta terapeuttista vaikutusta. Esimerkiksi asyloimalla 2-amino-5-klooritiatsolin 2-asemassa oleva aminoryhmä glysiinijohdan-

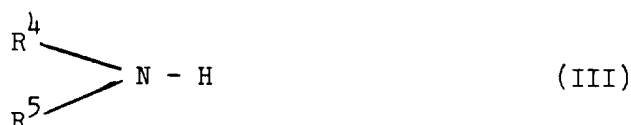
naisilla saadaan yhdisteitä, joilla on tulehduksenvastaista, sedatiivista ja analgeettista vaikutusta (DE-hakemusjulkaisu 2 128 941). Joitakin 2-aryylyglysyylimidiatsolijohdannaisia on kokeiltu tuberkuloosin vastaisina aineina (Yakugaku Zasshi 77, 649, 1957). Nämä yhdisteet valmistettiin saattamalla vastaava 2-kloori-asetamidotiatsolijohdannainen reagoimaan alifaattisen tai aromaattisen amiinin kanssa tai asyloimalla vastaava 2-aminotiatsoli substituoidulla glysylikloridilla.

Uusia, arvokkaita farmaseuttisia vaikutuksia omaavia yhdisteitä on todettu aikaansaatavan asyloimalla 2-aminotiatsolin aminoryhmää aminohappojohdannaisella kuten glysiini, alaniini, fenyylialaniini jne., sekä asettamalla fenyyli- tai pyridiyliryhmä asemaan 4, ja pidemmät alkyyliryhmät asemaan 5 tiatsolirenkaaseen.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että yleiskaavan (II) mukainen tiatsolijohdannainen,



jossa R^1 ja R^2 on määritelty kuten yllä ja X on halogeeni, saatetaan reagoimaan yleiskaavan (III) mukaisen amiiniyhdisteen



kanssa, jossa R^4 sekä R^5 ovat yllä määritettyjä ryhmiä ja haluttaessa, yleiskaavan (I) mukainen vapaa emäs muutetaan farmaseuttisesti hyväksytyksi happoadditiosuolaksi, tai suola muutetaan vapaaksi emäkseksi.

Keksinnön mukainen reaktio suoritetaan edullisesti inertin liuottimen tai laimennusaineen läsnäollessa. Liuottimena tai laimennusaineena voidaan edullisesti käyttää vettä, alhaisia alkoholeja kuten metanoli, etanoli tai isomeeriset propanolit, ketoneja, kuten asetoni tai butanoni, eetteri-tyyppisiä liuottimia, kuten dietyylieetteri, di-isopropyylieetteri tai di-n-butyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, etyleeniglykolidimetyylieetteri, happamia amidi-tyyppisiä liuottimia kuten formamidi, metyyliformamidi, dimetyyliformamidi, N-metyyli-asetamidi, N-metyyli-2-pyrrolidoni, heksametyylifosforihappotriamidi, ja edelleen voidaan käyttää dimetyylisulfoksidia tai tämän kaltaisten liuottimien seoksia.

Edullisimmat liuottimet ovat alhaiset alkoholit ja dimetyyliformamidi.

Tämän keksinnön mukainen prosessi suoritetaan edullisesti -20°C ja $+150^{\circ}\text{C}$ välisissä lämpötiloissa. Kuitenkin alle $+80^{\circ}\text{C}$:n lämpötilojen käyttäminen on edullista, koska 2-halogeenisyyli-tiatsoleilla on taipumus sivureaktioihin tätä korkeammassa lämpötiloissa. Tällaisia sivureaktioita ovat esimerkiksi renkaanmuodostus tiatsolin atomiryhmän typpiätomien kanssa, tai pyridiinirengasta sisältävien yhdisteiden kvaternäärisoituminen.

Käytettyjen reagenssien määrästä riippuen, yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet muodostuvat joko vapaiksi emäksiksi tai happoadditiosuoloiksi. Yleiskaavan (III) mukaisen amiinin määrästä riippuen aikaansaadaan vapaa emäs tai hydrohalogenidi.

Valmistettaessa yleiskaavan (I) mukaista yhdistettä voidaan edetä lisäämällä emäksistä ainetta reaktioseokseen, jonka jälkeen näin saatu vapaa emäs eristetään tunnetuin menetelmin. Vaihtoehtoisesti voidaan saatu tuote ensin eristää myös hydrohalogenidisuolana ja sen jälkeen muuttaa vapaaseen muotoon erillisenä vaiheena. Emäksisinä aineina voidaan ensisijaisesti käyttää alkali- sekä maa-alkalihydroksideja, karbonaatteja tai hydrokarbonaatteja, edelleen voidaan käyttää ammoniakkin vesiliuosta.

Kuten yllä mainittiin, yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat emäksisiä, ja ne muodostavat happoadditiosuoloja moninaisten orgaanisten- tai mineraalihappojen kanssa. Suoloista on mainittava ensisijaisesti hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, fosfaatit, maleaatit, fumaratit sekä D-tartraatit.

Yleiskaavan (I) mukaiset uudet asyloidut 2-aminotiatsolijohdannaiset ovat arvokkaita terapeuttisia aineita. Ne estävät voimakkaasti ruoansulatusnesteiden erittymistä, ja täten niitä voidaan käyttää ruoansulatusnesteiden liikaerittymisen estämiseen sekä vatsahaavan ennalta ehkäisevään hoitoon. Uusilla keksinnön mukaisilla yhdisteillä ei ole lainkaan parasymptolyttisiä (antikolinergisiä) sivuvaikutuksia, eikä antikoliergisiä ilmiöitä, kuten suun paksuuntumista ja munuaislaajentumaa, täten esiinny uusia yhdisteitä käytettäessä.

Yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden tehokas päivittäinen annos on 10-500 mg.

Uusien yhdisteiden vaikutukset kohdistuvat vatsahapon erittymiseen ja Shay-vatsahaavaa tutkittiin H. Shay et. al.:n menetelmän mukaan (Gastroenterology 5, 43 (1945)) kun taas niiden vaikutusta immobilisaatioon ja insuliini-vatsahaavan estämiseen testattiin Borsi et al:n menetelmän mukaisesti (Acta Pharm. Hung. 38, 151 (1968)). Uusien yhdisteiden munuaista laajentavaa vaikutusta tutkittiin P. Pulewka:n menetelmän mukaan (Arch. f. exp. Path. u Pharm. 168, 306 (1932)) jotta voitaisiin todeta onko niillä antikolinergisiä sivuvaikutuksia vai ei. Kaikki kokeet suoritettiin rotilla. Vertailuaineena käytettiin metanteliinibromidia (dietyyli-(2-hydroksietyyli)-metyyliammoniumbromidiksanteeni-9-karboksylaattia). Yllämainittujen kokeiden tulokset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1

| Yhdiste (Esimerkin no.) | Ruoansulatus- nesteiden erityksen es- to, ED ₅₀ mg/kg p.o. | Vatsahaavaa estävä vaikutus, ED ₅₀ , mg/kg p.o. | Shay immob. | insuliini | Antikolinerginen vaikutus, ED ₅₀ | Pulewka mg/kg | Akuuttinen myrkyllisyys, LD ₅₀ mg/kg | i.p. |
|------------------------------|---|---|-------------|-----------|--|------------------|--|-------|
| 1 | 8 | 40 | 27 | 6 | >1 | >100 | 420 | 310 |
| 3 | 16 | >40 | 40 | 12 | >1 | >100 | 550 | 240 |
| 4 | 40 | >40 | 40 | >40 | >1 | >100 | 1400 | 460 |
| 5 | 20 | >40 | - | - | >1 | >100 | 1000 | >1000 |
| 10 | >40 | >40 | >40 | >40 | >1 | >100 | >2000 | >1000 |
| 11 | >40 | >40 | >40 | >40 | >1 | >100 | 1300 | 650 |
| 12 | >40 | >40 | - | - | >1 | >100 | 1300 | >1000 |
| 13 | >40 | >40 | - | - | >1 | >100 | >2000 | >1000 |
| 17 | 23 | >40 | >40 | 20 | >1 | >100 | 350 | 200 |
| 20 | 30 | 50 | 25 | 20 | >1 | >100 | 450 | 300 |
| 21 | 40 | >40 | - | - | >1 | >100 | 800 | 200 |
| 24 | 19 | 50 | 30 | 20 | >1 | >100 | 1000 | 500 |
| 25 | 35 | >40 | >40 | >40 | >1 | >100 | >1500 | 400 |
| 25 | 20 | - | - | - | >1 | >100 | 900 | 600 |
| Metante- linibro- midi | 20 | 15,2 | 20,7 | 11,5 | 3x10 ⁻⁵ | 17 | 320 | 76 |

Yleiskaavan (I) mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksytyjä happoadditiosuoloja voidaan antaa ihmisille tai eläimille farmaseuttisten koostumusten kuten tablettien, päällystettyjen tablettien, pillereiden, kapselien, liuosten, suspensioiden, injektoitavien preparaattien, peräpuikkojen, jne. muodossa. Näitä farmaseuttisia koostumuksia valmistetaan tunnetuin menetelmin, tavanomaisia farmaseuttisia kantoaineita, laimennusaineita sekä tai lisäaineita käyttäen. Farmaseuttisia preparaatteja voidaan tarvittaessa steriloida.

Keksintöä valaistaan yksityiskohtaisesti seuraavilla ei-rajoittavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1

2-syklopropyyliamino-asetamido-4-(3'-pyridyyli)-tiatsolin valmistus

18 ml syklopropyyliamiinia lisätään seokseen, joka on sekoitettu 10,2 g:sta 2-klooriasetamido-4-(3'-pyridyyli)-tiatsolia ja 120 ml:sta dimetyyliformamidia, ja seosta lämmitetään 55^oC:een kirkkaan liuoksen aikaansaamiseksi. 4 tunnin jälkeen 50 % liuottimesta haihdutetaan alennetussa paineessa, ja jäännökseen lisätään kuivalla kloorivetykaasulla kyllästettyä isopropanolia. Erottunut kiinteä aine suodatetaan talteen. Saadaan 12,9 g (93 %) 2-syklopropyyliamino-4-(3'-pyridyyli)-tiatsolidihydrokloridia; sulamislämpötila 246 - 247^oC (kun tuote on uudelleen kiteytetty metanolin ja asetonin seoksesta).

1 g näin saatua suolaa liuotetaan 10 ml:aan vettä, ja liuos saadaan alkalisiksi 8 % ammoniakkivesiliuoksella. Erottunut kiteinen aine suodatetaan talteen ja kiteytetään uudelleen isopropanolilla. Näin saadaan 0,4 g 2-syklopropyyliamino-asetamido-4-(3'-pyridyyli)-tiatsolia; sulamispiste on 189 - 192^oC.

Esimerkki 2

2-(β -hydroksietyyliamino-asetamido)-4-(3'-pyridyyli)-tiatsolin valmistus

20 ml etanoliamiinia lisätään seokseen, joka on sekoitettu 15,2 g:sta 2-klooriasetamido-4-(3'-pyridyyli)-tiatsolia ja 80 ml:sta dimetyyliformamidia. Muodostuu punavärinen liuos, josta erottuu tunnin jälkeen kiteinen aine. Kiteinen aine otetaan talteen suodattamalla, ja emäliuos konsentroidaan puoleen tilavuudestaan alennetussa paineessa, jotta saataisiin lisää lopputuotetta. Tällä tavalla saadaan 15,5 g:n yhteismäärä (96 %) 2-(β -hydroksietyyliaminoasetamido)-4-(3'-pyridyyli)-tiatsolia; sulamispiste 186 - 189^oC (kun tuote on uudelleen kiteytetty etanolista).

Esimerkit 3-22

15,2 g (0,06 moolia) 2-klooriasetamido-4-(3'-pyridyyli)-tiatsolia sekoitetaan jatkuvasti sekoittaen 80 ml:aan dimetyyliformamidia. Seokseen lisätään useamassa erässä yhteensä 0,29 moolia taulukossa 2 esitettyä amiinia. Lähtöaine liukenee hitaasti liuokseen. Lopputuote erottuu liuoksesta kiteisenä aineena. Reaktiolämpötila on 20 - 50^oC, sillä useissa tapauksissa reaktioon liittyy heikkoa lämmön-

kehitystä. (Reaktioseoksen lämpeneminen on epäkohta, sillä yli 50°C:ssa 2-kloori-asetamido-4-(3'-pyridyyli)tiatsolista syntyy dimetyyliformamidissa arvottomia sivutuotteita). Kiteet suodatetaan 6-12 tunnin kuluttua ja uudelleenkiteytys suoritetaan etanolista tai isopropanolista. Saanto 50 - 90 %. Tuotteen nimi ja sulamispiste on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2

| Esimerkki | Tuote | Käytetty amiini | Sulamispiste °C |
|-----------|---|---|-----------------|
| 3 | 2-(etyyliamino-asetamido)-4-(3'-pyridyyli)-tiatsoli | monoetyyliamiini | 238 - 242 |
| 4 | 2-(dietyyliamino-asetamido)-4-(3'-pyridyyli)-tiatsoli | dietyyliamiini | 178 - 182 |
| 5 | 2-(bentsyyliamino-asetamido)-4-(3'-pyridyyli)-tiatsoli | bentsyyliamiini | 182 - 185 |
| 6 | 2-(3'-hydroksipropyliamino-asetamido)-4-(3"-pyridyyli)-tiatsoli | 3-hydroksipropyliamiini | 186 - 188 |
| 7 | 2-(2'-hydroksipropyliamino-asetamido)-4-(3"-pyridyyli)-tiatsoli | 2-hydroksipropyliamiini | 181 - 183 |
| 8 | 2-[2'-(1'-hydroksi-2'-metyyli)-4-(3"-pyridyyli)-tiatsoli]-propyyliamino-asetamido | 2-(1-hydroksi-2-metyyli)-propyyliamiini | 173 - 174 |
| 9 | 2-[2'-(1'-hydroksi)-butyyliamino-asetamido]-4-(3"-pyridyyli)-tiatsoli | 2-(1-hydroksi)-butyyliamiini | 162 - 165 |
| 10 | 2-(fenyliamino-asetamido)-4-(3'-pyridyyli)-tiatsoli | aniliini | 254 - 256 |
| 11 | 2-(pentametyleeni-imino-asetamido)-4-(3'-pyridyyli)-tiatsoli | piperidiini | 166 - 169 |
| 12 | 2-(4'-morfolino-asetamido)-4-(3"-pyridyyli)-tiatsoli | mortoliini | 212 - 214 |
| 13 | 2-(heptametyleeni-imino-asetamido)-4-(3'-pyridyyli)-tiatsoli | heptametyleeni-imiini | 191 - 193 |
| 14 | 2-(n-propyyliamino-asetamido)-4-(3'-pyridyyli)-tiatsoli lidihydrokloridi | n-propyyliamiini | 258 - 262 |
| 15 | 2-(isopropyliamino-asetamido)-4-(3'-pyridyyli)-tiatsoli lidihydrokloridi | isopropyliamiini | 265 - 269 |
| 16 | 2-(n-butyliamino-asetamido)-4-(3'-pyridyyli)-tiatsoli dihydrokloridi | n-butyliamiini | 218 - 226 |
| 17 | 2-(isobutyliamino-asetamido)-4-(3'-pyridyyli)-tiatsoli lidihydrokloridi | isobutyliamiini | 240 - 245 |

Taulukko 2 (jatkoa)

| <u>Esimerkki</u> | <u>Tuote</u> | <u>Käytetty amiini</u> | <u>Sulamispiste °C</u> |
|------------------|---|------------------------|------------------------|
| 18 | 2-(sek-butyylimino-asetamido)-4-(3'-pyridyyli)-tiatso- lidihydrokloridi | sek.-butyylimiamiini | 244 - 249 |
| 19 | 2-(tert.-butyylimino-asetamido)-4-(3'-pyridyyli)-tiat- soliidihydrokloridi | tert.-butyylimiamiini | 263 - 268 |
| 20 | 2-(n-heksyylimino-asetamido)-4-(3'-pyridyyli)-tiatso- lidihydrokloridi | n-heksyylimiamiini | 152 - 155 |
| 21 | 2-(n-oktyylimino-asetamido)-4-(3'-pyridyyli)-tiatso- dihydrokloridi | n-oktyylimiamiini | 242 - 246 |
| 22 | 2-(di-n-butyylimino-asetamido)-4-(3'-pyridyyli)-tiat- soli | di-n-butyylimiamiini | 135 - 137 |

Esimerkki 232-syklopropyyliamino-asetamido-4-(2'-pyridyyli)-tiatsolidihydrokloridin valmistus

Vaihe A: 2-klooriasetamido-4-(2'-pyridyyli)-tiatsolin valmistus.

Liuos, joka muodostuu 13,5 ml:sta klooriasetyylihydrokloridia liuotettuna 48 ml:aan dimetyyliformamidia, lisätään, kolmen tunnin aikana, suspensioon, jossa on 28,8 g 2-amino-4-(2'-pyridyyli)-tiatsolia (DE-patenttijulkaisu 1 062 245) suspensioituna 100 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia ja 14,5 ml:aan pyridiiniä. Lisäyksen aikana seosta jäähdytetään jääkylvyssä, jonka jälkeen seos asetetaan jääkaappiin. Seuraavana päivänä liuokseen sekoitetaan 400 ml vettä, erottuva kiteinen aine suodatetaan talteen, pestään jäävedellä ja etanolilla ja kuivataan 50°C:ssa. Näin saadaan 35,38 g (87,0 %) 2-klooriasetamido-4-(2'-pyridyyli)-tiatsolia. Sulamispiste: 181 - 184°C. Tätä yhdistettä käytetään seuraavassa vaiheessa ilman lisäpuhdistusta.

Vaihe B: 2-syklopropyyliamino-asetamido-4-(2'-pyridyyli)-tiatsokloridin valmistus.

20 ml syklopropyyliamiinia lisätään sekoitettuun suspensioon, jossa 24,5 g 2-klooriasetamido-4-(2'-pyridyyli)-tiatsolia on suspensioitu 60 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia. Seos lämpenee hiukan, ja klooriasetyyliyhdiste liukenee. Seosta sekoitetaan 5 tunnin ajan, jonka jälkeen se saa seistä yli yön. Sen jälkeen haihdutetaan 50 ml nesteistä alennetussa paineessa, ja jäännökseen lisätään 70 ml 7 % kloorivetyä sisältävää isopropanolia. Erottunut kiteinen aine suodatetaan talteen. Saadaan 28,0 g 2-syklopropyyliamino-asetamido-4-(2'-pyridyyli)-tiatsolihydrokloridia. Sulamispiste 185 - 190°C. Tämä tuote kiteytetään uudelleen 90 %:isesta metanolivesiliuoksesta. Saanto 16,8 g (48 %) puhdistettua ainetta, sp. 214 - 218°C.

Esimerkki 242-syklopropyyliamino-asetamido-4-(3'-pyridyyli)-5-metyyli-tiatsolidihydrokloridin valmistus

Vaihe A: 2-klooriasetamido-4-(3'-pyridyyli)-5-metyyli-tiatsolin valmistus

11,6 g 2-amino-4-(3'-pyridyyli)-5-metyyli-tiatsolia (sulamispiste: 191 - 194°C; valmistettu saattamalla 3-propionyli-pyridiiniä reagoimaan bromin kanssa eikä käsittelemällä näin saatu 3-(α -bromipropionyli)-pyridiinihydrobromidi tiourella), suspensoidaan seokseen, jossa on 64 ml kuivaa dimetyyliformamidia ja 5,5 ml kuivaa pyridiiniä, ja sekoitettuun suspensioon lisätään kahden tunnin aikana liuos, joka muodostuu 5,92 ml:sta klooriasetyylihydrokloridia johon on liuotettu 10 ml kuivaa dimetyyliformamidia. Lisäyksen aikana seosta jäähdytetään jäähauteessa. Seos säilytetään jääkaapissa yli yön, jonka jälkeen se kaadetaan 200 ml:aan jäävettä. Erottuneet kiteet suodatetaan talteen, pestään jäävedellä ja kuivataan 50°C:ssa. Saadaan 10,84 g (66,9 %) 2-klooriasetamido-4-(3'-pyridyyli)-5-metyyli-tiatsolia; sulamispiste 264 - 266°C. Tätä yhdistettä käytetään seuraavassa vaiheessa ilman puhdistusta.

Vaihe B: 2-syklopropyyliamino-asetamido-4-(3'-pyridyyli)-5-metyylitiatsolin valmistus.

10 ml syklopropyyliamiinia lisätään sekoitettuun suspensioon, jossa 10,8 g 2-klooriasetamido-4-(3'-pyridyyli)-5-metyyli-tiatsolia on suspensioitu 25 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia. Seos lämpenee hiukan, ja liuos muodostuu. Seosta sekoitetaan 4 tuntia, jonka jälkeen se sekoitetaan 150 ml:aan kylmää vettä. Öljymäinen tuote erottuu, joka kiinteytyy seistessä. Kiteinen tuote suodatetaan talteen, pestään vedellä, ja kuivataan 50°C:ssa. Saadaan 10,2 g (87,6 %) 2-syklopropyyliamino-asetamido-4-(3'-pyridyyli)-5-metyyli-tiatsolia; sp. 128 - 134°C.

Saatu tuote muutetaan dihydrokloridisuolaksi metanolissa. Saadaan 11,14 g (76,5 %) hydrokloridia; sp. 224 - 228°C. Uudelleen kiteytymisen jälkeen 75 %:isesta metanoli-vesiliuoksesta, sulamispiste nousee 235 - 238°C:een.

Esimerkki 25

2-(2'-hydroksietyyliamino-asetamido)-4-(3"-pyridyyli)-5-metyyli-tiatsolin valmistus

Seosta, jossa on 8,0 g 2-klooriasetamido-4-(3'-pyridyyli)-5-metyylitiatsolia, 20 ml kuivaa dimetyyliformamidia sekä 12 ml etanoliamiinia, pidetään huoneenlämpötilassa tunnin ajan. Muodostuneeseen liuokseen sekoitetaan jäävettä, ja se saa seistä jääkaapissa. Erottuneet kiteet suodatetaan talteen seuraavana päivänä, pestään vedellä, ja kuivataan 50°C:ssa. Saadaan 5,2 g (59,5 %) 2-(2'-hydroksietyyliamino-asetamido)-4-(3"-pyridyyli)-5-metyyli-tiatsolia; sp. 176 - 179°C. Uudelleen kiteyttämisen jälkeen etanolista sulamispiste nousee 178 - 180°C:een.

Esimerkki 26

2-syklopropyyliamino-asetamido-4-(4'-pyridyyli)-tiatsolidihydrokloridin valmistus

Vaihe A: 2-klooriasetamido-4-(4'-pyridyyli)-tiatsolin valmistus.

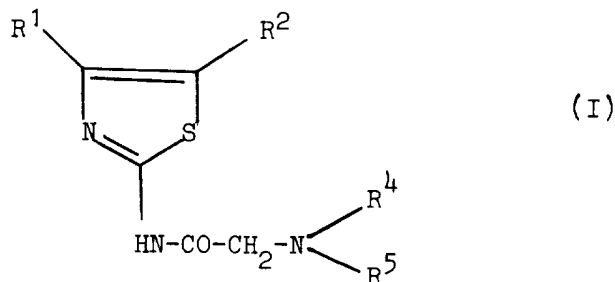
Menetellään kuten esimerkin 23 A-vaiheessa on kuvattu, paitsi, että käytetään lähtöaineena 2-amino-4-(4'-pyridyyli)-tiatsolia (J. Heterocyclic Chem. 7, 1135 (1970)). Saadaan 22,7 g (52,4 %) alaotsikon mukaista yhdistettä; sp. 284 - 287°C. Tätä ainetta käytetään seuraavassa vaiheessa puhdistamattomana.

Vaihe B: 2-syklopropyyliamino-asetamido-4-(4'-pyridyyli)-tiatsolidihydrokloridin valmistus.

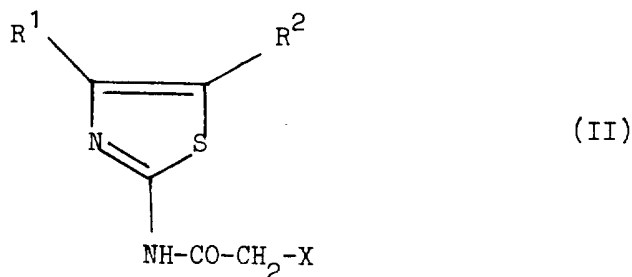
17,1 g 2-klooriasetamido-4-(4'-pyridyyli)-tiatsolia ja 70 ml kuivaa dimetyyliformamidia sekoitetaan, ja siihen lisätään 20 ml syklopropyyliamiinia. Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 3 tuntia, jonka jälkeen amiiniylimäärä haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännössä käsitellään kloorivedyllä kyllästetyllä isopropanolilla, ja saadaan 17,6 g (72,7 %) 2-syklopropyyliamino-asetamido-4-(4'-pyridyyli)-tiatsolidihydrokloridia; sp. 242 - 246°C. Kun uudelleenkiteytys suoritetaan seoksesta, jossa on 90 %:ista metanolin vesiliuosta ja asetonia, sulamispiste nousee 263 - 267°C:een.

Patenttivaatimus:

Menetelmä uusien, terapeuttisesti käytettävien yleiskaavan (I) mukaisten asyloitujen 2-amino-4-pyridyylitiatsolijohdannaisten tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



jossa R^1 on pyridyyliryhmä, R^2 on vety tai metyyliiryhmä, R^4 on 1-8 C-atominen alkyyliiryhmä, alempi hydroksialkyyliiryhmä, syklopropyyliiryhmä, bentsyyliiryhmä tai fenyyliiryhmä ja R^5 on vety tai alempi alkyyliiryhmä tai R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä viereisen typpiätomia kanssa 5-7 metyleeniryhmää sisältävän polymetyleeni-iminoryhmän tai morfoliinoryhmän, t u n n e t t u siitä, että yleiskaavan (II) mukainen tiatsolijohdannainen,



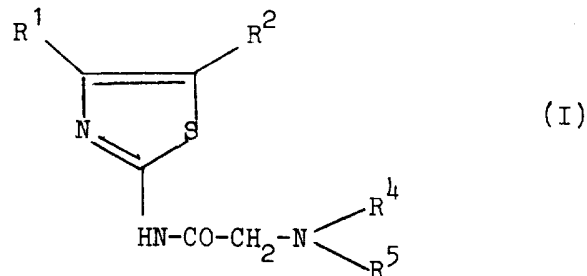
jossa R^1 ja R^2 on määritelty kuten yllä, ja X on halogeeni, saatetaan reagoimaan yleiskaavan (III) mukaisen amiiniyhdisteen



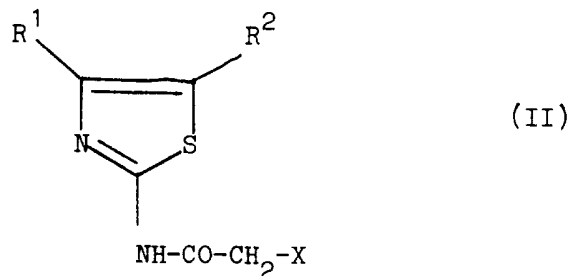
kanssa, jossa R^4 sekä R^5 ovat yllä määritettyjä ryhmiä ja, haluttaessa, yleiskaavan (I) mukainen vapaa emäs muutetaan farmaseuttisesti hyväksytyksi happoadditiosuolaksi, tai suola muutetaan vapaaksi emäkseksi.

Patentkrav:

Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara acylerade 2-amino-4-pyridyl-tiazolderivat med den allmänna formeln (I), eller farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav,



vari R^1 är en pyridylgrupp, R^2 är väte eller en metylgrupp, R^4 en C_{1-8} -alkylgrupp, en lägre hydroxialkylgrupp, cyklopropylgrupp, bensylgrupp, eller fenylgrupp och R^5 är väte eller en lägre alkylgrupp, eller R^4 och R^5 kan tillsammans med den närliggande kväveatomen bilda en polymetyleniminogrupp innehållande 5-7 metylen-grupp eller morfolinogrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett tiazolderivat med den allmänna formeln (II)



vari R^1 och R^2 har ovan angivna betydelse och X är en halogen, omsättes med en amin med den allmänna formeln (III)



vari R^4 och R^5 vardera har ovan angivna betydelse och, ifall önskvärt, en fri bas med den allmänna formeln (I) omvandlas till farmaceutiskt godtagbara suraadditions-salt, eller ett salt omvandlad till den fria basen.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer