

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

190106

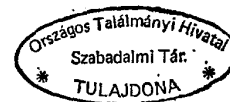
Bejelentés napja: (22) 1983.06.07. (21) (2030/83)

Elsőbbsége: (33) US (32) 1982.06.08.
(31) (386,174)

Közzététel napja: (41) (42) 1984.02.28.

Megjelent: (45) 1988.02.29.

Nemzetközi osztályozás:
(51) NSZO,
C 07 D 487/04



Feltalálók: (72)

Muchowski Joseph Martin, okl. vegyész, Sunnyvale,
Amerikai Egyesült Államok
Greenhouse Róbert James, okl. vegyész, Coyoacan,
Mexikó

Szabadalmas: (73)

Syntex (USA) INC.,
Palo Alto,
Amerikai Egyesült Államok

(54) Eljárás 5-aroil-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak és származékaik előállítására

1

(57) Kivonat

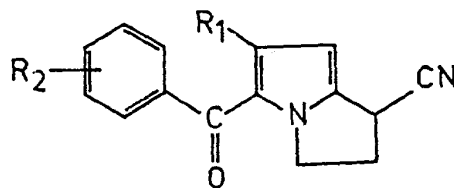
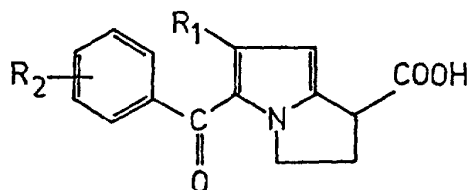
A találmány tárgya eljárás az új (II) általános képletű 5-aroil-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak, - ebben a képletben

R₁ jelentése kyszénatomszámú alkiltio-, kyszénatomszámú alkil-szulfonil- vagy kyszénatomszámú alkil-szulfonil-csoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, kyszénatomszámú alkilcsoport, vinilcsoport, ciklohexilcsoport, ciklopropilcsoport, kyszénatomszámú alkoxycsoport, fluoratom, klóratom, brómatom, triflour-metil-csoport, aminocsoport, kyszénatomszámú alkil-tio-csoport -,

1-4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó alkil-észterek és gyógyszerileg elfogadható sóik előállítására, a megfelelő (IV) általános képletű nitrilek hidrolízise és kívánt esetben az R₁ helyén alkil-tio-csoportot tartalmazó vegyületek szulfonil- vagy szulfonil-származékká való oxidálása útján.

Az új vegyületek gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatásúak.



190106

A találmány tárgya eljárás 5-aróil-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak és származékaik, közelebbről a gyógyászati-lag elfogadható, nem-toxikus észterek és sóik előállítására. Pontosabban, a találmány szerint új 5-aróil-6-alkiltio-, 6-alkilszulfonil- vagy 6-alkilszulfonil-1,2-dihidro-3H-pirrolo-(1,2-a)pirrol-1-karbonsavakat és ezek gyógyászati-lag elfogadható észtereit és sóit állítjuk elő.

Az új vegyületek gyulladásgátló, fájdalomcsillapító, lázcsillapító, vérlemezke-aggregációgátló, fibrinolitikus és izomrelaxáns hatással rendelkeznek, s felhasználhatók profilaktikus és terápiás célokra.

A találmány az új vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására is kiterjed.

Ismertek az (I) általános képletű vegyületek, ahol P jelentése valamely (IA), (IB), (IC), vagy (ID) általános képletű csoport, ahol

X jelentése oxigénatom vagy kénatom,

R jelentése metilcsoport, klóratom vagy brómatom, s az R szubsztituens 3-as, 4-es vagy 5-ös helyzetben kapcsolódik a heterociklusos gyűrűhöz,

R² jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicsoporthat, klóratom, fluoratom vagy brómatom, s az R² szubsztituens orto-, meta- vagy para-helyzetben található a fenilcsoporton,

R¹ és R³ jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A P szubsztituens helyén (IA) és (ID) általános képletű csoportokat tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a 4 087 539 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti. A P szubsztituens helyén (IB) illetve (IC) általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a 4 089 969 illetve a 4 097 579 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás tárgyalja.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol P jelentése egy (IB) általános képletű csoport, ahol R² jelentése metiltiocsoport, a 71,444 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésünkben ismertettük, amelyet 1979 augusztus 31-én nyújtottunk be, most azonban visszavontuk. Az olyan vegyületek, ahol R² jelentése metil-szulfonil- vagy metil-szulfonil-csoport, a 4 232 038 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban szerepelnek.

A felsorolt ismert vegyületek gyulladásgátló, fájdalomcsillapító, vérlemezke-aggregációgátló, fibrinolitikus és izomrelaxáns hatásúak, s mind profilaxis, mind pedig terápia céljára felhasználhatók.

A találmány értelmében a (II) általános képletű karbonsavakat (1-4 szénatomos alkil)-észtereiket, valamint gyógyászati-lag el-

fogadható, nem-toxikus sóikat állítjuk elő, ahol

R₁ jelentése kisszénatomszámú alkiltio-, kisszénatomszámú alkil-szulfonil- vagy kisszénatomszámú alkil-szulfonil-csoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, kisszénatomszámú alkilcsoport, vinilcsoport, ciklohexilcsoport, ciklopropilcsoport, kisszénatomszámú alkoxicsoporthat, fluoratom, klóratom, brómatom, trifluor-metil-csoport, aminocsoport, vagy kisszénatomszámú alkiltiocsoport.

A leírásban használt kifejezéseket a következőképpen értelmezzük:

A (II) általános képletű vegyületek gyógyászati-lag elfogadható, nem-toxikus sóin azokat a vegyületeket értjük, ahol a (II) általános képletben a karboxilcsoport hidrogénatomját egy pozitív ion, például nátriumion helyettesíti, vagy megfelelő aminnal képez vegyületet. A sók előállítása a 9. és 10. példában ismertetett módon történik, a (II) általános képletű karbonsav és alkalmas bázis reakciójával.

A (II) általános képletű vegyületek gyógyászati-lag elfogadható, nem-toxikus észterei azok a vegyületek, ahol a (II) általános képletben a karboxilcsoport hidroxilcsoportját egy 1-4 szénatomos alkoxicsoporthat helyettesíti. Előállíthatók a (II) általános képletű karbonsav és a megfelelő alkohol reakciójával.

Alkilcsoporton egyenes vagy elágazó szénláncú telített szénhidrogéncsoportot értünk, amely a jelzett számú szénatomból áll. Jellemző alkilcsoportok például a következők: metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, tercier-butil-csoport.

Vinilcsoporton két szénatomból álló, telítetlen csoportot értünk, amelynek képlete $-CH=CH_2$.

A ciklohexilcsoport 6 szénatomos, oldallánc nélküli, telített, egygyűrűs szénhidrogéncsoport.

A ciklopropilcsoport 3 szénatomos, telített, oldallánc nélküli, egygyűrűs szénhidrogéncsoportot jelent.

Az alkoxicsoporthat kifejezés egyenes vagy elágazó szénláncú alkiléter-csoportra vonatkozik, ahol alkil jelentése a fenti. Az alkoxicsoporthat például metoxi-, etoxi-, 2-propoxi-, butoxi-, 3-pentoxi-csoport stb.

Kisszénatomszámú alkoxicsoporthat az -OR általános képletű csoportot értjük, ahol R jelentése kisszénatomszámú alkilcsoport a fenti definíció szerint.

Aroilcsoporton az R-CO- általános képletű csoportot értjük, ahol R jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport, ahol a helyettesítő az előbbieken definiált.

Az alkiltiocsoport kifejezés egyenes vagy elágazó láncú alkiltioéter-csoportra vonatkozik, amelynek általános képlete Z-S-, ahol Z jelentése a fenti meghatározás szerinti alkilcsoport. Jellemző alkiltiocsoport a metiltio-,

etiltio-, propiltio-, 2-propiltio-, 2-butiltio-, pentiltiocsoport stb.

Kisszénatomszámú alkiltiocsoporton a fenti definíció szerinti alkiltiocsoportot értünk, ahol alkil jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport. Ilyen alkiltiocsoport például a metiltio-, etiltio-, 2-propiltio-, 2-butiltio- vagy pentiltiocsoport.

Alkil-szulfonil-csoporton egyenes vagy elágazó láncú, Z-S(O)- általános képletű csoportot értünk, ahol Z jelentése a fenti meghatározás szerinti alkilcsoport.

A kisszénatomszámú alkil-szulfonil-csoport olyan alkil-szulfonil-csoport, amelyben 1-5 szénatomos alkilcsoport van jelen. Jellemző alkil-szulfonil-csoport például a metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, propil-szulfonil-, butil-szulfonil- vagy pentil-szulfonil-csoport.

Alkil-szulfonil-csoporton a Z-S(O)₂- általános képletű csoportot értjük, ahol Z jelentése a fenti definíciónak megfelelő alkilcsoport.

Kisszénatomszámú alkil-szulfonil-csoporton olyan alkil-szulfonil-csoportot értünk, amely 1-5 szénatomos alkilcsoportot tartalmaz. Jellemző ilyen csoport a metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, propil-szulfonil-, butil-szulfonil- vagy pentil-szulfonil-csoport.

A trifluor-metil-csoport az F₃C- képletű csoportot jelenti.

A találmány szerinti vegyületek elnevezésénél a IUPAC nomenklaturát használjuk. Az aromás gyűrűhöz kapcsolódó szubsztituens az aromás gyűrű azon szénatomjának a sorszámával jelöljük meg, amelyhez a szubsztituens kapcsolódik. A gyűrűk számozását a (IV) és (a) általános képleteken tüntettük fel, ahol az (a) általános képletű csoport a (IV) általános képletben szereplő Ar szubsztituens, és R₁ jelentése a fenti.

A fenilgyűrűhöz kapcsolódik R₂ szubsztituens orto-, meta- vagy para-helyzetű lehet.

Egy (IV) általános képletű vegyület neve például 5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav, ahol a képletben Ar jelentése fenilcsoport, R₂ jelentése metiltiocsoport.

A találmány szerinti eljárás köztitermékei a (IV) általános képletű nitrilek, ahol R₁ és R₂ jelentése a fenti.

E vegyületek egyik előnyös alcsoportját azok a (IV) általános képletű vegyületek képezik, ahol a képletben R₁ jelentése metiltiocsoport, R₂ jelentése hidrogénatom, fluoratom, klóratom vagy metoxics csoport. Például az alábbi vegyületek tartoznak ide:

5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitril;
5-(4-fluor-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitril;
5-(4-klór-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitril;
5-(4-metoxi-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitril.

A találmány szerinti vegyületek egyik előnyös csoportját a (VII) általános képletű alkilészterek képezik, ahol R₁ és R₂ jelentése a fenti, R₃ jelentése kisszénatomszámú alkilcsoport.

A (VII) általános képletű alkilészterek egyik előnyös alcsoportját azok a vegyületek képezik, ahol R₁ jelentése metil-szulfonil-csoport. Ilyen vegyület például az 5-(4-bróm-benzoil)-6-(metil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter.

A (VII) általános képletű alkilészterek egy másik előnyös alcsoportját azok a vegyületek alkotják, ahol R₁ jelentése metil-szulfonil-csoport. Ilyen vegyület például az 5-(4-bróm-benzoil)-6-(metil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter.

A (VII) általános képletű alkilészterek különösen előnyös alcsoportját azok a vegyületek, ahol a képletben R₁ jelentése metiltiocsoport, R₂ jelentése metilcsoport, brómatom, vinilcsoport, etilcsoport, etoxics csoport, izopropoxics csoport, metiltiocsoport, trifluor-metil-csoport, ciklohexilcsoport n-propilcsoport vagy ciklopropilcsoport és R₃ jelentése metilcsoport. Ilyen vegyületek például az alábbiak:

5-(4-metiltio-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter;
5-(4-trifluormetil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter;
5-(4-ciklohexil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter;
5-(4-propil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter;
5-(4-ciklopropil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter;
5-(4-bróm-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter;
5-(4-metil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter;
5-(4-vinil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter;
5-(4-etil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter;
5-(4-etoxi-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter;
5-(4-izopropoxi-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter.

A találmány szerinti vegyületek különösen előnyös csoportját azok a (II) általános képletű karbonsavak képezik, ahol R₁ és R₂ jelentése a fenti.

A (II) általános képletű karbonsavak egyik előnyös alcsoportját azok a vegyületek képezik, ahol a (II) általános képletben R₁ jelentése metil-szulfonil-csoport, R₂ jelentése brómatom. Ilyen vegyületek például az 5-(4-

-bróm-benzoil)-6-(metil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav.

A (II) általános képletű karbonsavak egy másik előnyös alcsoportját azok a vegyületek alkotják, ahol a (II) általános képletben R_1 jelentése metil-szulfonil-csoport, R_2 jelentése brómatom. Ilyen vegyület például az 5-(4-bróm-benzoil)-6-(metil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav.

Különösen előnyösek azok a (II) általános képletű vegyületek, ahol R_1 jelentése metiltiocsoport, R_2 jelentése hidrogénatom, fluoratom, klóratom, metoxicsopót, brómatom, metilcsoport, vinilcsoport, etilcsoport, etoxicsopót, izopropoxicsopót, metiltiocsoport, trifluor-metil-csoport, ciklohexilcsoport, n-propilcsoport vagy ciklopropilcsoport. Ilyenek például az alábbi vegyületek:

5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav;
5-(4-fluor-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav;
5-(4-klór-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav;
5-(4-metoxi-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav;
5-(4-bróm-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav;
5-(4-metil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav;
5-(4-vinil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav;
5-(4-etil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav;
5-(4-etoxi-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav;
5-(4-izopropoxi-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav;
5-(4-metiltio-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav;
5-(4-trifluormetil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav;
5-(4-ciklohexil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav;
5-[4-(n-propil)-benzoil]-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav és
5-(4-ciklopropil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav.

Az alkiltio-vegyületeket a következőképpen állítjuk elő.

Az A. reakcióvázlat szemlélteti azoknak a (VIa) általános képletű vegyületeknek az előállítását, ahol R_1 jelentése alkiltiocsoport, R_2 jelentése a fenti, R_3 jelentése kisszénatom-számú alkilcsoport és Ar jelentése adott esetben helyettesített benzoil-csoport. E vegyületek szintézise az 1. reakcióút vagy a 2. reakcióút szerint történhet.

Mindkét reakcióút esetén azonos módon állítjuk elő a (X) általános képletű kiindulási vegyületet, ahol R_3 jelentése a fenti.

Az (X) általános képletű vegyület előállítására a (VIII) képletű vegyületet egy dialkil-szulfiddal kondenzáljuk, egy N-klór-imid jelenlétében és az így kapott (IX) általános

képletű vegyületet, ahol R_3 jelentése a fenti, hőkezeléssel alakítjuk a (X) általános képletű vegyületté.

A (VIII) képletű vegyületet például N-klór-szukcinimid és dimetil-szulfid adduktjával reagáltatjuk. Ezt úgy végezzük, hogy N-klór-szukcinimid és diklórmétán elegyét nitrogén-atmoszférában -5 és -15 °C közötti, előnyösen -10 °C körüli hőmérsékletre hűtjük, és 5-30 perc alatt, előnyösen 10 perc alatt összekeverjük dialkil-szulfid vízmentes diklórmétánnal készült oldatával. A reakcióelegyet további 5-30 percig, előnyösen körülből 10 percig keverjük ezen a hőmérsékleten, majd a hőmérsékletet -35 és -65 °C közötti értékre, előnyösen -55 °C-ra csökkentjük, és állandó keverés közben, 5-20 perc alatt, előnyösen mintegy 10 perc alatt hozzáadjuk 1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitril vízmentes diklórmétánnal készült oldatát. A hűtést ekkor megszüntetjük, és amikor az elegy környezeti hőmérsékletre felmelegszik, az oldószert vákuumban lepároljuk.

A (VIII) képletű vegyület előállítását a 4 140 698 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismerteti.

A képződött (IX) általános képletű szulfóniumsót szerves oldószerben, előnyösen toluolban szuszpendáljuk, és 2-10 percig, előnyösen 5 percig forraljuk visszafolyatós hűtő alatt nitrogén-atmoszférában. Ezután az oldószert dekantáljuk, toluolt adunk hozzá, és az elegyet 10-30 percig, előnyösen mintegy 20 percig forraljuk visszafolyatós hűtő alatt. A toluolos oldatokat egyesítjük és bepároljuk. A maradékot éterrel, előnyösen dietiléterrel extraháljuk, az éteres oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajat szilikagéllel töltött rövid oszlopon vezetjük át, az eluciót diklórmétánnal végezve. A diklórmétános oldat bepárlásával nyert olaj eléggé tiszta ahhoz, hogy felhasználhassuk a következő reakciólépéshez, kivánt esetben azonban további tisztításnak vethetjük alá nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel oldószerként előnyösen hexánt és etilacetátot használva. Ekkor az oldószert lepárlása után a (X) általános képletű vegyület kristályos alakban kiválik az éter és más szerves oldószerelegyből, például dietiléter és hexán elegyből.

Az A. reakcióvázlaton feltüntetett 1. reakcióút

Az 1. reakcióútnak megfelelően a (VIa) általános képletű vegyületeket a (X) általános képletű nitril hidrolízisével, a képződött (XI) általános képletű karbonsav, ahol R_3 jelentése a fenti, észterezésével, a keletkező (XII) általános képletű észter, ahol R_3 jelentése a fenti, savval kiváltott átrendezésével, és a kapott (XIII) általános képletű vegyület, ahol

R₃ jelentése a fenti, aromás karbonsavklorid-dal történő acilezésével állíthatjuk elő.

A (X) általános képletű karbonsav-nitril-oldatát erős bázis vizes oldatával, például 85%-os vizes káliumhidroxid-oldattal reagáltatjuk. A képződő oldatot 6-10 órán át, előnyösen körülbelül 8 órán át forraljuk visszafolyatósító hűtő alatt. Az alkoholt lepároljuk, a vizes maradékot pedig éterrel extraháljuk. A vizes fázist pH = 3 körüli értékig savanyítjuk erős savval, például 10%-os vizes sósav-oldattal, majd a terméket etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó (XI) általános képletű karbonsavat éterben oldjuk, és egy mól feleslegben vett diazometán éteres oldatát adjuk hozzá. A reakció lejártszódása után az oldószert lepároljuk, és olajos anyag alakjában kapjuk a (XII) általános képletű észtert.

A (XIII) általános képletű 6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilésztert úgy állítjuk elő, hogy a (XII) általános képletű észter diklórmétános oldatát egy savval, előnyösen trifluor-ecetsavval reagáltatjuk. A reakcióelegyet 0,25-2 órán át, előnyösen 0,5 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldatot adunk hozzá, a szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot diklórmétánban oldjuk, és semleges alumíniumoxiddal töltött rövid oszlopon vezetjük át. Ilyen módon olajként kapjuk a (XIII) általános képletű vegyületet.

A (XIII) általános képletű vegyület acilezésével jutunk a (XIV) általános képletű 5-aróil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészterhez, ahol Ar és R₃ jelentése a fenti. Az acilezést egy megfelelő aromás karbonsav reakcióképes származékával, például egy aromás karbonsavkloriddal végezzük, amint azt a példákban ismertetjük. Az acilezőszert hozzáadjuk a (XIII) általános képletű vegyület vízmentes, szerves szénhidrogénnel, például toluollal készített oldatához, majd a reakcióelegyet a reakció lejártszódásához szükséges hőmérsékleten és reakcióideig hevítjük közömbös atmoszférában, például nitrogén- vagy argon-atmoszférában. Az acilezést általában a reakcióelegy forráspontján végezzük 3-8 órán át, az alkalmazott vegyülettől függően. Az oldószert lepároljuk, a maradékot pedig önmagában ismert módon tisztítjuk, például semleges alumíniumoxiddal végzett oszlopkromatográfiás módszerrel. A kapott (XIV) általános képletű észtert szerves oldószerez, előnyösen hexán és etilacetát elegyével eluáljuk.

A kapott (XIV) általános képletű észtert hidrolízissel alakítjuk a (VIa) általános képletű vegyületté.

A (XIV) általános képletű metilészter alkoholos, például metanolos oldatához egy bázis vizes oldatát, például nátriumhidroxid vizes oldatát adjuk, az oldatot 0,5-18 órán át

keverjük 10-30 °C-on, előnyösen szobahőmérsékleten. Az alkoholt lepároljuk, a vizes maradékot szerves oldószerez, például éterrel extraháljuk. A vizes lúgos fázist megsavanyítjuk, például 10%-os vizes sósav-oldattal, a terméket pedig szerves oldószerez, például etilacetáttal extraháljuk. A (VIa) általános képletű terméket önmagában ismert módon kristályosítjuk.

A fenti eljárást részletesebben a példák ismertetik.

5-Szubsztituált-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav előállítására szolgáló eljárást a 4 347 186 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás tárgyal.

Az A. reakcióvázlaton feltüntetett 2. reakciót

A 2. reakciót alternatív eljárást képvisel a (VIa) általános képletű karbonsavnak nitrilén keresztül történő előállításához.

Eszerint a (VIa) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy a (X) általános képletű vegyületet oxidáljuk, a képződő (XV) általános képletű vegyületet, ahol R₃ jelentése a fenti, savas kezeléssel átrendezzük, a kapott (XVI) általános képletű vegyületet, ahol R₃ jelentése a fenti, redukáljuk, a (XVII) általános képletű vegyületet, ahol R₃ jelentése a fenti, aromás karbonsav-kloriddal acilezzük, majd a (XVIII) általános képletű vegyületet, ahol Ar és R₃ jelentése a fenti, hidrolizáljuk.

A (X) általános képletű vegyület alkoholos, például metanolos oldatát 0 °C körüli hőmérsékletre hűtjük, és állandó keverés közben 10-40 perc, előnyösen 20 perc hozzáadjuk egy oxidálószer, például nátriumperjodát vizes oldatát. A hűtést ezután abbahagyjuk, és a reakcióelegyet 2-5 órán át, előnyösen mintegy 3 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A kapott (XV) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon különítjük el.

A (XV) általános képletű 5-(alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitrilt úgy alakítjuk át a megfelelő (XVI) általános képletű 6-(alkil-szulfonil)-vegyületté, hogy egy savval, például trifluor-ecetsavval reagáltatjuk megfelelő halogénezett szénhidrogénben, például diklórmétánban 0,5-3 órán át, 10-50 °C-on, előnyösen 2 órán át, környezeti hőmérsékleten. Az oldatot 200-300 ml szerves oldószerez, előnyösen 250 ml benzollal hígítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagéllel töltött rövid oszlopra visszük, és a (XVI) általános képletű szulfoxidot etilacetáttal és trietil-aminnal eluáljuk.

A (XVII) általános képletű 6-alkiltio-karbonsav-nitril előállítását Olah és munkatársai redukációs módszerével végezzük [Synthesis, 137 (1978)].

0,5-3 ekvimoláris, előnyösen 1,15 ekvimoláris mennyiségű trifenil-foszfin vízmentes

acetonitrillel készített oldatához közömbös atmoszférában, előnyösen nitrogén-atmoszférában 0,5-3 ekvimoláris, előnyösen 1 ekvimoláris mennyiségű porított jódot adunk. Az oldathoz hozzáadunk mólekvalens mennyiségű (XVI) általános képletű szulfoxidot (vízmentes acetonitrilben (ennek mennyisége 1-5 ml/mmól szulfoxid, előnyösen 2,5 ml/mmól szulfoxid), és 1-3 mólekvalens előnyösen 2 mólekvalens mennyiségű szilárd, porított nátriumjodidot. A reakció 0,5-5 perc alatt, rendszerint 1 perc alatt lejártszódik. Miután a reakcióelegyet legfeljebb 3-8 percig, előnyösen 5 percig keverjük, az elegyet éter és 2-10%-os, előnyösen 5%-os vizes nátriumtioszulfát elegybe öntjük. Az éteres fázist elválasztjuk, 5%-os vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyers (XVII) általános képletű szilikagéllel töltött rövid oszlopon vezetjük át, és diklórmétánnal eluáljuk.

A (XVIII) általános képletű 5-aroil-6-alkiltio-pirrol-1-karbonsav-nitrilt a következőképpen állítjuk elő. A nyers (XVII) általános képletű szulfid xilolos oldatához hozzáadjuk a megfelelő savkloridot, és a reakcióelegyet 5-35 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt, az illető vegyülettől függően. Amikor a reakció lejártszódott, egy alkoholt, például metanolt adunk hozzá a savklorid feleslegének észterezésére, majd az elegyet bepároljuk. A maradékot alumíniumoxiddal együtt felfuszpendáljuk, alumíniumoxiddal töltött rövid oszlopra öntjük, és a terméket alkalmas szerves oldószerrendszerrel eluáljuk.

A (VIA) általános képletű 5-aroil-6-alkiltio-vegyületet a (XVIII) általános képletű karbonsavnitril hidrolízisével kapjuk.

0,5-2 mólekvalens, előnyösen ekvimoláris mennyiségű (XVIII) általános képletű nitril-alkohollal, például etanollal készült, bázist, például nátriumhidroxidot és vizet is tartalmazó oldatát 3-15 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt, a szóban-forgó vegyülettől függően. Az alkoholt lepároljuk, a visszamaradó vizes fázist vízzel hígítjuk és éterrel extraháljuk. A vizes lúgos fázist savval, előnyösen 1 N vizes sósav-oldattal meg-savanyítjuk, a terméket szerves oldószerrel, előnyösen etilacetáttal extraháljuk, szárítjuk és bepároljuk a szerves oldatot. A visszamaradó szilárd anyagot szerves oldószerből, például etilacetátból kristályosítjuk.

Az alkil-szulfonil-vegyületek előállítása

Az 5-aroil-6-(alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavakat az alábbiak szerint állítjuk elő. Az A. reakcióvázlaton bemutatott 1. reakciót szerint előállítjuk a (XVI) általános képletű vegyületet, amelyet aztán a B. reakcióvázlat szerint alakítunk szulfonil-vegyületté.

A (XIV) általános képletű vegyületet alkoholban, előnyösen metanolban szuszpendáljuk, és az 5-aroil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter szuszpenziójához keverés közben -5 és +5 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0 °C körüli hőmérsékleten hozzáadunk egy alkalmas oxidálószer, előnyösen nátriumperjodátot vizes oldatban. Hagyjuk, hogy a reakcióelegy szobahőmérsékletre melegedjen fel, és a reakció előrehaladását vékony-rétegkromatográfiás vizsgálattal követjük. A reakció általában 1-2 óra alatt végbemegy. Ezután az alkoholt csökkentett nyomáson lepároljuk, a vizes maradékot nátriumkloriddal telítjük, és a terméket szerves oldószerrel, előnyösen etilacetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot híg vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk, majd vízzel mossuk és szárítjuk.

Kvantitatív termeléssel kapjuk a (XIX) általános képletű 5-aroil-6-(alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilésztert, ahol Ar és R₃ jelentése a fenti. E vegyületet alkoholból, például metanolból kristályosítjuk. A (XIX) általános képletű észtert hasonló módon alakítjuk a (VIb) általános képletű 5-aroil-6-(alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavvá, ahol Ar és R₃ jelentése a fenti, amint azt az A. reakcióvázlatnál a (XIV) általános képletű vegyület hidrolízisével kapcsolatban ismertettük.

Az alkil-szulfonil-vegyületek előállítása

Az 5-aroil-6-(alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavakat úgy állítjuk elő, hogy az A. reakcióvázlaton feltüntetett 1. reakciót szerint elkészítjük a (XIV) általános képletű vegyületet, majd azt a C. reakcióvázlat szerint a (XX) általános képletű vegyületté oxidáljuk, ahol Ar és R₃ jelentése a fenti, és ez utóbbit hidrolizálva kapjuk a (VIc) általános képletű vegyületet, ahol Ar és R₃ jelentése a fenti.

A (XIV) általános képletű 5-aroil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilésztert vízmentes diklórmétánban szuszpendáljuk, és a szuszpenzióhoz keverés közben hozzáadunk egy szilárd oxidálószer, előnyösen m-klór-perbenzoesavat, -5 és +5 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0 °C körül. Az oxidációt 0,5-2 órán át, előnyösen 1 órán át végezzük, 0 °C körüli hőmérsékleten, majd az oldatot híg vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk és bepároljuk. A kapott (XX) általános képletű 5-aroil-6-(alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilésztert elkülönítjük, és hasonló módon alakítjuk a (VIc) általános képletű karbonsavvá, ahogy a (XIV) általános képletű vegyületet a (VIa) általános képletű karbonsavvá hidrolizáltuk. Ebben az esetben 5-aroil-6-(alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavat kapunk.

Magától értetődik, hogy az egyes vegyületek elkülönítését bármilyen alkalmas elkülönítő vagy tisztító módszerrel végezhetjük, például szűréssel, extrakcióval, kristályosítással, oszlopkromatográfiás, vékony-rétegkromatográfiás vagy vastag-rétegkromatográfiás módszerrel vagy ezeknek a módszereknek a kombinációjával. Az egyes módszereket közelebbről a példákban mutatjuk be. Nyilvánvalóan azonban más ezekkel egyenértékű elkülönítő és tisztító módszereket is alkalmazhatunk.

A fentebb tárgyalt karbonsavak sóit is a szokásos módszerekkel különítjük el. Például eljárhatunk úgy, hogy a reakcióelegyet szárazzra pároljuk, s a sókat önmagában ismert módon továbbtisztítjuk.

A (II) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható, nem-toxikus sóit úgy állítjuk elő, hogy a szabad karbonsavat megfelelő mennyiségű gyógyászatilag elfogadható bázissal kezeljük. Gyógyászatilag elfogadható bázisok például a következők: nátriumhidroxid, káliumhidroxid, lítiumhidroxid, ammóniumhidroxid, kalciumhidroxid, magnéziumhidroxid, vas(II)hidroxid, cinkhidroxid, rézhidroxid, mangán(II)hidroxid, alumíniumhidroxid, vagy (III)hidroxid, mangán(III)hidroxid, izopropil-amin, trimetil-amin, dietil-amin, trietil-amin, tripropil-amin, etanol-amin, 2-dimetilamino-etanol, 2-dietilamino-etanol, lizin, arginin, hisztidin, koffein, prokain, hidrabamin, kolin, betain, etilén-diamin, glukozamin, metil-glukamin, teobromin, purinok, piperazin, piperidin, N-etil-piperidin, poli-amin-gyanták stb.

A reakciót végezhetjük vízben vagy víz és egy közömbös, vízzel elegyedő szerves oldószer elegyében, 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten. Közömbös, vízzel elegyedő szerves oldószerként például metanolt, etanolt, izopropanolt, butanolt, acetont, dioxánt vagy tetrahidrofuránt alkalmazhatunk. A (II) általános képletű vegyület és a bázis közötti molarányt úgy választjuk meg, hogy biztosítsuk a szóban forgó só képzéséhez szükséges arányt. Ha például kalciumsókat vagy magnéziumsókat kívánunk előállítani, akkor a (II) általános képletű vegyületet legalább fél molekvalens mennyiségű, gyógyászatilag elfogadható bázissal kezelhetjük, hogy semleges sókat kapjunk. Ha a (II) általános képletű karbonsav alumíniumsóját állítjuk elő, a gyógyászatilag elfogadható bázist legalább egyharmad molekvalens mennyiségben használjuk, ha semleges sóhoz kívánunk jutni.

A (II) általános képletű vegyület sószármazékait a megfelelő szabad karbonsavvá alakíthatjuk, ha a sókat valamely savval, előnyösen szervetlen savval, például sósavval, kénsavval stb. megsavanyítjuk 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten.

A (II) általános képletű karbonsav gyógyászatilag elfogadható, nem-toxikus észtereit úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő szabad karbonsavat a kívánt észternek megfelelő 5 10 alkohollal reagáltatjuk, például legfeljebb 4 szénatomos alkanollal.

Az észterképzést valamely erős sav, például bórt trifluorid, sósav, kénsav, p-toluol-szulfonsav stb. jelenlétében végezzük.

Ha az észterezéshez használt alkohol folyadék halmazállapotú a reakció hőmérsékletén, akkor az alkohol lehet a reakcióhoz használt oldószer is. Adott esetben a reagáltatást olyan közömbös szerves oldószerben végezhetjük, amelyben oldódik a szabad karbonsav és az alkohol. Ilyen oldószer például a szénhidrogének, így a hexán, izooktán, dekán, ciklohexán, benzol, toluol, xilol, a halogénezett szénhidrogének, így a diklórmétán, kloroform, diklóretán vagy az éterek, így a dietiléter, dibutiléter, dioxán, tetrahidrofurán stb.

Abban az esetben, ha az alkohol szilárd halmazállapotú, a reagáltatást előnyösen egy nemvizes, folyékony, közömbös szerves oldószerben végezzük, 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten, előnyösen sósav jelenlétében 15-35 °C-on.

A terméket önmagában ismert módon különítjük el, például oly módon, hogy a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, a kapott vizes elegyet vízzel nem elegyedő közömbös szerves oldószerrel, például dietil-éterrel, benzollal, diklórmétánnal stb. extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, vízzel semlegesre mossuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk.

Előnyösek azok a karbonsavészterek, amelyeknek előállításához a következő alkoholokat használjuk fel: metilalkohol, etilalkohol, propilalkohol, izopropilalkohol, butilalkohol, 2-butilalkohol.

Az alkilésztereket átészterezéssel is előállíthatjuk, önmagukban ismert módszerekkel. Az átészterező módszereknél előnyös, ha kisebb szénatomszámú észterből nagyobb szénatomszámú észtert készítünk. Abban az esetben azonban, ha a kisebb szénatomszámú alkoholt jelentős feleslegben vesszük, a magasabb szénatomszámú észter is átészterezhető kisebb szénatomszámúvá.

Összefoglalva, a (II) általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag elfogadható, nem-toxikus észtereiket és sóikat úgy állítjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű nitrilt a megfelelő szabad karbonsavvá hidrolizálunk, egy (II) általános képletű karbonsavat kívánt esetben a megfelelő észterre észterezünk, vagy egy (II) általános képletű karbonsavat a megfelelő sóvá alakítunk; vagy egy (II) általános képletű karbonsav észterét vagy sóját szabad karbonsavvá hidrolizáljuk; egy (II) általános képletű karbonsav észterét egy másik észterre alakíthatjuk átészterezéssel; vagy egy (II) általános képletű karbon-

sav észterét a megfelelő sóvá alakíthatjuk; vagy egy (II) általános képletű karbonsav sóját a megfelelő észterre alakíthatjuk; vagy egy (II) általános képletű karbonsav egyik sóját eltérő sóvá alakíthatjuk; vagy egy R₁ helyén alkiliocsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet egy az R₁ helyén alkil-szulfonil- vagy alkil-szulfonil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyülettel oxidálunk.

Az új (II) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható, nem-toxikus észterek és sóik fájdalomcsillapító, gyulladásgátló, lázcsillapító, érgörcsgátló, vérlemezke-aggregáció-gátló, fibrinolitikus és simaizom-relaxáns hatású gyógyszerkészítmények hatóanyagaként használhatók fel. Mivel a vegyületek jelentős gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek, előnyösen, mint fájdalomcsillapító és/vagy gyulladásgátló gyógyszerkészítmények hatóanyagai kerülnek felhasználásra. A vegyületeket akár profilaxis, akár gyógyítás céljára alkalmazhatjuk.

A (II) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerészeti készítmények tehát gyulladások és/vagy fájdalom kezelésére illetve megszüntetésére előnyösek. Ilyenek például az izom- és csontrendszer, az ízületek és más szövetek gyulladásai. A vegyületek alkalmazása azonban nem korlátozódik a reuma, zúzódások, szakított sebek, ízületi gyulladások, csonttörések, műtét utáni állapotok, a bakteriális eredetű fertőzésekkel összefüggő gyulladások és a kószvény kezelésére.

Egyes előnyös (II) általános képletű vegyületek fájdalomcsillapító és gyulladásgátló hatása meghaladja a hasonló szerkezetű ismert vegyületek hatását. Egyes különösen előnyös vegyületek még kedvezőbb fájdalomcsillapító és gyulladásgátló hatással rendelkeznek, mint az ismert vegyületek, például az aszpirin.

Azokban az esetekben, amikor a gyulladásos állapotnál fájdalomérzet és láz együttesen jelenik meg a gyulladással, az új (II) általános képletű vegyületek felhasználhatók mind a fájdalom és a láz csillapítására, mind pedig a gyulladás befolyásolására. A vegyületek olyan fájdalom csillapítására is alkalmasak, amely nincs feltétlenül gyulladással összefüggésben. Ilyen például a migrén, az operáció utáni fájdalom stb.

A vegyületek gyulladásgátló hatását az alábbi, kis állatokon végzett szűrővizsgálatokkal igazoltuk: carrageeninnel kiváltott lábgyulladás gátlása patkányon: Winter és munkatársai módszere szerint [Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1962)]; pamut granuloma teszt patkányon Meier és munkatársai módszere szerint [Experientia, 6, 469 (1960)] és ennek módosításaival; az adju-

váns artritisz vizsgálata Pearson módszerével [Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91, 95 (1956)]; és in vitro vizsgálatokat végeztünk olyan betegektől vett ízületi hártával, akik ízületi gyulladásban szenvedtek [Dayer és munkatársai, J. Exp. Med., 145, 1399 (1977)].

A fájdalomcsillapító hatás meghatározására egereken végeztünk anti-writhing vizsgálatot Hendershot és Forsaith módszerével [J. Pharmacol. Exp. Ther., 125, 237 (1959)].

A vegyületek lázcsillapító hatását általában a korábban felsorolt módszerekkel mért gyulladásgátló hatás jelzi.

A vérlemezék aggregációját gátló hatást Born turbidimetriás módszerének alkalmazásával határozzuk meg [J. Physiol. (London), 162, 67 (1962)].

A simaizom-relaxáns hatást in vitro határozzuk meg Vickery módszerével [Prostaglandins Med., 2, 299 (1979) vagy 2, 225 (1979)].

A (II) általános képletű karbonsavat és a gyógyszerészetileg alkalmas, nem-toxikus észtereit és sóit a gyulladás, fájdalom vagy léz kezelésére vagy megelőzésére szokásosan alkalmazott módszerekkel adhatjuk be. Például a gyógyszerkészítmény beadása történhet orálisan, parenterálisan vagy helyileg, szilárd, félig szilárd vagy folyékony alakban, például mint tableta, kúp, pilula, kapszula, por oldat, szuszpenzió, emulzió, krém, lemosószor, aeroszol, kenőcs stb. A vegyületeket előnyösen dózisegységet tartalmazó gyógyszerkészítmények alakjában alkalmazzuk, amelyek segítségével egyszerűen beadhatók pontos dózisok.

A gyógyszerkészítmények a gyógyszerkészítésnél szokásos vivőanyagok mellett valamely (II) általános képletű karbonsavat vagy gyógyszerészetileg elfogadható, nem-toxikus észtereit vagy sóit tartalmazzák. Emellett azonban a gyógyszerkészítményekben más gyógyhatású anyag, segédanyag, adjuváns stb. is jelen lehet.

Szilárd gyógyszerészeti készítmények előállításához a szokásos, nem-toxikus, szilárd vivőanyag például a gyógyszerkönyvi minőségű mannit, laktóz, keményítő, megnéziumsztearát, szacharin-nátriumsó, talkum, cellulóz, glükóz, szacharóz, magnéziumkarbonát stb.

A folyékony gyógyszerészeti készítményeket például úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot és adott esetben a gyógyszerészeti adjuvánsokat vivőanyagban oldjuk, diszpergáljuk stb. A vivőanyag például víz, fiziológiai sóoldat, vizes dextróz, glicerín, etanol stb. lehet. Ilyen módon oldatot vagy szuszpenziót készítenek. Kívánt esetben a gyógyszerészeti készítmény nem-toxikus segédanyagokat is tartalmazhat, például nedvesítő vagy emulgeáló szereket, pufferanyagokat stb., így nátriumacetátot, szorbitán-monolaurátot, trietanol-amin-nátriumacetátot, trietanol-amin-oleátot stb.

A gyógyszerkészítmények előállítására szolgáló módszerek a szakember számára is-

merlek, lásd például Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15. kiadás, 1975. A beadásra szolgáló készítmény minden esetben olyan mennyiségű egy vagy több hatóanyagot tartalmaz, amely elegendő a tünetek enyhítésére a kezelt személynél.

A fenti tünetek kezelésére előnyösen orális beadást alkalmazunk. A napi dózis függ a kezelni kívánt állapottól. A (II) általános képletű karbonsavból vagy gyógyszeriatilag elfogadható, nem-toxikus észteréből és sóiból általában 0,02-20 mg napi dózist alkalmazunk 1 kg testsúlyra vonatkoztatva. A legtöbb esetben a kezelendő állapot befolyásolható 0,02-2 mg/kg napi dózissal. Például egy 70 kg testsúlyú betegnek a napi dózis 1,4-1400 mg, előnyösen 3,5-140 mg

Az orális beadásra alkalmas, gyógyszeriatilag elfogadható, nem-toxikus készítményt a szokásos vivőanyagok felhasználásával állítjuk elő. Ilyen vivőanyag például a gyógyszeriatilag minőségű mannit, laktóz, keményítő, magnéziumsztearát, szacharin-nátriumsó, talkum, cellulóz, glukóz, zselatin, szacharóz, magnéziumkarbonát stb. E készítmények lehetnek oldatok, szuszpenziók, tabletták, pilulák, kapszulák, porok, nyújtott hatású készítmények stb.

Előnyös készítmények a pilulák vagy tabletták, ahol a hatóanyag mellett hígítószer, például laktóz, szacharóz, dikalciumfoszfát stb.; szétesést elősegítő anyag, például keményítő vagy keményítőszármazékok; kenőanyag, például magnéziumsztearát stb. és kötőanyag, például keményítő, akácmézga, polivinil-pirrolidon, zselatin, cellulóz, cellulózszármazékok stb. is jelen vannak.

A gyógyszeriatilag elfogadható készítmények általában 1-90 súly% hatóanyagot és 99-10 súly% vivőanyagot tartalmaznak. Előnyösen a hatóanyag mennyisége 3,5-60 súly%, a fennmaradó részt pedig a vivőanyagok képezik.

A hatóanyag parenterális beadása általában befecskendezéssel történik, szubkután, intramuszkulárisan vagy intravénásan. A befecskendezhető gyógyszerkészítmény lehet oldat, szuszpenzió, vagy olyan szilárd anyag, amelyből a befecskendezés előtt oldat vagy szuszpenzió készíthető. A befecskendezhető készítmény emulzió is lehet. Ezek elkészítéséhez alkalmas vivőanyag például a víz, fiziológias sóoldat, dextróz, glicerin, etanol stb. Kívánt esetben a befecskendezni kívánt gyógyszerkészítmény kisebb mennyiségű segédanyagot is tartalmazhat, például nedvesítő vagy emulgeáló szereket, pufferanyagokat stb., így nátriumacetátot, szorbitán-monolaurátot, trietanol-amin-oleátot stb.

A parenterális beadás egy újabb módszer szerint olyan rendszert ültetnek be a szervezetbe, amelyből a hatóanyag lassan

szabadul fel, illetve nyújtott hatású. Ilyen módon állandó értékű dózis biztosított. Lásd például a 3 710 795 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást.

5 A (II) általános képletű karbonsavakat és gyógyszeriatilag elfogadható, nem-toxikus észtereket és sóikat kúppá is alakíthatjuk, vivőanyagként például polietilén-glikolokat (PEG) használva, mint amilyen a PEG 1000 (96%) és a PEG 4000 (4%) elegye.

10 A kúppal történő szisztémás beadáshoz a hagyományos kötőanyagok és a vivőanyagok közül megemlítjük a polialkálén-glikolokat vagy a triglicerideket. A kúpkészítéshez használt keverékek 0,5-10%, előnyösen 1-2% hatóanyagot tartalmaznak.

15 Az új vegyületekkel történő helyi kezeléshez krémeket, kenőcsöket, oldatokat, emulziókat stb. használhatunk, gyógyszeriatilag elfogadható, nem-toxikus vivőanyagok alkalmazásával.

20 Az új vegyületekkel való helyi kezelésre alkalmas kenőcs például 15-45% mennyiségű, 16-24 szénatomos telített zsíralkoholt, például sztearilalkoholt, behenilalkoholt stb., tartalmaz, továbbá 45-85 súly% glikolt, például propilén-glikolt, polietilén-glikolt, dipropilén-glikolt és elegyeiket.

30 A kenőcsben 0-15 súly% lágyítószer, például polietilén-glikol, 1,2,6-hexántriol, szorbit, glicerin stb.; 0-15 súly% összekapcsoló szer, például telített zsírsav, amely 16-24 szénatomot tartalmaz, így sztearinsav, palmitinsav, behémsav, zsírsavamid, így olajsavamid, 35 palmitinsavamid, sztearinsavamid, behémsavamid, vagy 16-24 szénatomos telített zsírsav észtere, így szorbit-monosztearát, polietilén-glikol-monosztearát, továbbá más zsírsavak, így az olajsav és a palmitinsav polipropilén-glikol- vagy megfelelő monoésztere; és 0-20 40 súly% mennyiségű behatolást elősegítő szer, például dimetilszulfoxid, dimetil-acetamid, dimetil-formamid stb. is jelen lehet.

45 A helyi kezelésre használt gyógyszeriatilag készítményekben a (II) általános képletű vegyület vagy gyógyszeriatilag alkalmas, nem-toxikus sójának koncentrációja függ az alkalmazott szer aktivitásától, a kezelni kívánt állapottól és személytől. A helyi kezelésekre 50 általában olyan gyógyszeriatilag készítményeket alkalmazunk, amelyek 0,005-5 mg aktív vegyületet, előnyösen 0,1-1 mg-ot tartalmaznak.

A találmányt az alábbi példák segítségével részletesen ismertetjük.

55 Az I-III. példa olyan vegyületek előállítását szemlélteti, amelyek az 5-aroil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrol(1,2-a)pirrol-1-karbonsavnak az 1. reakciót szerinti szintézisének közbelső termékek. A IV-VI. példában 60 clyan vegyületek előállítása szerepel, amelyek az 5-aroil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrol(1,2-a)pirrol-1-karbonsav 2. reakciót szerinti szintézisének intermedierek.

I. példa

5-Alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitrilek [A (X) általános képletű vegyületek]

- a. 5-Metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitril

1,15 g N-klór-szukcinimid 40 ml vízmentes diklórmetánnal készített oldatát nitrogén-atmoszférában -10 °C-ra hűtöttük le (fürdő-hőmérséklet), és keverés közben 10 perc alatt hozzácsépegtettünk 10 ml vízmentes diklórmetánban oldott 1 ml dimetilszulfidot. Az elegyet további 10 percig tartottuk ezen a hőmérsékleten, majd a fürdő hőmérsékletét -55 °C-ra csökkentettük, és keverés közben 10 perc alatt hozzáadtuk 1,08 g 1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitril - (VIII) képletű vegyület - 10 ml vízmentes diklórmetánnal készített oldatát. A hűtőfürdőt ezután eltávolítottuk, és amikor az elegy hőmérséklete elérte a környezeti hőmérsékletet, az oldószert vákuumban lepároltuk. A visszamaradó szilárd, (IX) általános képletű szulfónium-sót 100 ml toluolban szuszpendáltuk, és 5 percig forraltuk nitrogén-atmoszférában. Az oldhatatlan kátrányról az oldószert dekantálással eltávolítottuk, a kátrányos anyaghoz 100 ml toluolt adtunk, és az elegyet 20 percig forraltuk visszafolyatós hűtő alatt. A toluolos oldatokat egyesítettük és bepároltuk. A maradékot éterben felvettük, az éteres oldatot vízzel mostuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A visszamaradó olajat szilikagéllal töltött rövid oszlopon vezettük át, diklórmetán alkalmazásával. Az oldószert lepárlása után 1,20 g majdnem színtelen olajat kaptunk, amely eléggé tiszta volt ahhoz, hogy felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

Analízis céljára mintát vettünk, és nagy nyomású folyadékkromatográfiás módszerrel (likroszorb oszlop, 50 cm hosszúságú, 1 cm átmérőjű) tisztítottuk, eluálószerként hexán és etilacetát 85 : 15 arányú elegyét használva. Az alkalmazott áramlási sebesség 9,7 ml/perc volt.

A (X) általános képletű vegyületnek megfelelő szulfid retenció ideje 13,5 perc volt. Az oldószert lepárlása után a vegyület kristályosodott, majd éter és hexán elegyből átkristályosítottuk. Op. 58-58,5 °C.

- b. 5-Alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitrilek

Az a. pontban leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dimetilszulfid helyett más dialkilszulfidot használunk. Ilyen módon egyéb 5-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitrileket kapunk.

II. példa

5-Alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészterek előállítása [a (XII) általános képletű vegyületek]

- a. 5-Mitiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav [a (XI) általános képletű vegyület] és 5-Metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter [a (XII) általános képletű vegyület]

53,0 g (0,805 mól) 85%-os káliumhidroxid 500 ml vízzel készített oldatát hozzáadtuk a (X) általános képletű metilszulfid 53,0 g (0,29 mól) mennyiségének oldatához. A reakcióelegyet 8 órán át forraltuk visszafolyatós hűtő alatt. Az alkoholt vákuumban lepároltuk, a vizes maradékot 300 ml éterrel kétszer extraháltuk. A vizes fázist 10%-os sósav-oldattal pH = 3 körüli értékig savanyítottuk, majd a terméket etilacetáttal extraháltuk. Az extraktumot háromszor mostuk 100 ml vízzel, vízmentes nátriumszulfáton szárítottuk, és vákuumban bepároltuk. Ilyen módon a (XI) általános képletű megfelelő vegyületet kaptuk.

A kapott karbonsavat éterben oldottuk, és feleslegben vett diazometánt adtunk hozzá éteres oldatban. Amikor a reakció befejeződött, az oldószert vákuumban lepároltuk, és 80%-os termeléssel kaptunk olajos 5-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilésztert, amely a (XII) általános képletű vegyületnek felel meg.

A kapott termék fizikai jellemzői az alábbiak voltak:

Ultraibolya spektrum: 222, 252 nm (6170, 7240)

Infravörös spektrum: (kloroform) 1742 cm⁻¹

MMR spektrum: (deutero-kloroform)

2,28 (szingulett, 3H), 2,83 (multiplett, 2H), 3,80 (szingulett, 3H) 4,10 (multiplett, 3H), 6,00 (duplett, 1H, J = 4Hz), 6,36 (duplett, 1H, J = 4Hz).

Molekulatömeg: 211 (M⁺)

- b. 5-Alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak és 5-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak metilészterei

Hasonló módon járunk el, mint a fenti a. pontban, azzal az eltéréssel, hogy különféle alkilszulfidokat használunk. Ilyen módon 5-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavakat és 5-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilésztereket állítunk elő.

III. példa

6-Alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pir-

rol-1-karbonsavak metilészterének előállítása

- a. 6-Metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter [a (XIII) általános képletű vegyület]

3,0 g mennyiségű, az R₃ helyén metilcsoportot tartalmazó (XII) általános képletű vegyület 30 ml diklórmetánnal készült oldatához hozzáadtunk 28 ml trifluor-ecetsavat, és az oldatot 30 percig kevertük szobahőmérsékleten. A savat telített vizes nátriumhidrogén-karbonát-oldattal semlegesítettük, a szerves fázist elválasztottuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítottuk, és vákuumban bepároltuk. A maradékot diklórmetánban oldottuk, és az oldatot 30 g semleges alumíniumoxiddal töltött rövid oszlopon vezettük át. Bepárlás után 75%-os termeléssel kaptuk az R₃ helyén metilcsoportot tartalmazó (XIII) általános képletű vegyületet olaj alakjában.

- b. 6-Alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak metilészterei

Hasonló módon járunk el, mint a fenti a. pontban, azzal az eltéréssel, hogy a II. példa b. részében előállított észterekből indulunk ki. Ilyen módon 6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak metilésztereit kapjuk.

IV. példa

5-(Alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitrilek előállítása

- a. 5-(Metil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitril [a (XV) általános képletű vegyület]

Az R₃ helyén metilcsoportot tartalmazó (X) általános képletű metil-szulfid 1,20 mg mennyiségét 30 ml metanolban oldottuk, az oldatot 0 °C-ra hűtöttük, és keverés közben 20 perc alatt hozzáadtuk 1,58 g nátriumperjodát 30 ml vízzel készült oldatát. A hűtőfűdőt eltávolítottuk, és a reakcióelegyet 3 órán át kevertük szobahőmérsékleten. A metanolt vákuumban lepároltuk, és a maradékot 150 ml diklórmetánnal kétszer extraháltuk. A vizes fázist vízzel hígítottuk, nátriumkloriddal telítettük, majd ismét 150 ml diklórmetánnal extraháltuk. Az egyesített extraktumokat vízmentes nátriumszulfáton szárítottuk, és vákuumban bepároltuk. Ilyen módon 1,27 g szulfoxidot kaptunk olaj alakjában [amely a (XV) általános képletnek felelt meg]. Ez a vegyület eléggé tiszta volt ahhoz, hogy közvetlenül felhasználhattuk a (XVI) általános képletnek megfelelő 6-metilszulfonil-vegyület szintéziséhez.

Az R₃ helyén metilcsoportot tartalmazó (XV) általános képletű vegyület MMR spekt-

ruma az alábbi volt (deutero-kloroform) 2,83-3,17 (multiplétt, 2H), 2,93 (szingulett, 3H), 3,94-4,57 (multiplétt, 3H, N), 5,32 (multiplétt, 1H), 6,58, 6,60 (dublettek, az összes 1H, J = 4 Hz).

- b. 5-Alkilszulfonil-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitrilek

- 10 Hasonló módon járunk el, mint a fenti a. pontban, azzal az eltéréssel, hogy más (X) általános képletű alkil-szulfidot használunk. Ilyen módon különféle 5-alkilszulfonil-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitrileket

15 kapunk.

V. példa

- 20 6-Alkilszulfonil-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitrilek

- a. 6-Metilszulfonil-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitril [a (XVI) általános képletnek megfelelő vegyület]

Az R₃ helyén metilcsoportot tartalmazó (XV) általános képletű metil-szulfid 1,05 g mennyiségét 20 ml vízmentes diklórmetánban oldottuk, hozzáadtunk 10 ml trifluor-ecetsavat, és az oldatot 1 óra 50 percig szobahőmérsékleten tartottuk. Ezután 250 ml benzollal hígítottuk, és vákuumban bepároltuk. A visszamaradó sötét színű olajat szilikagéllal töltött rövid oszlopra (10 cm x 2,5 cm) vittük fel. Az oszlopot diklórmetánnal eluáltuk, hogy eltávolítsuk a nem-poláros szennyező anyagokat, majd az eluálást etilacetát és trietilamin 95 : 5 arányú elegyével folytattuk az elszíneződést okozó anyag eltávolítására. A (XVI) általános képletnek megfelelő terméket végül etilacetát és trietilamin 9 : 1 arányú elegyével eluáltuk. 1,02 g szulfoxidot kaptunk olaj alakjában. Ezt további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakciólépéshez.

Amikor a reagáltatást 4,82 g (XV) általános képletű szulfoxid-elegyből kiindulva megismételtük, 4,27 g, (XVI) általános képletnek megfelelő izomer szulfoxid-elegyet kaptunk olaj alakjában.

MMR spektrum (kloroform):
2,79-3,21 (multiplétt, 2H), 2,81 (szingulett, 3H), 3,88-4,57 (multiplétt, 3H), 6,47 (szingulett, 1H), 7,12 (szingulett, 1H).

- b. 6-Alkilszulfonil-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitrilek

- 60 Hasonló módon járunk el, mint a fenti a. pontban, azzal az eltéréssel, hogy a kiindulási metil-szulfid helyett egy, a IV. példa b. pontja szerint előállított alkil-szulfidot használunk. Ilyen módon 6-alkilszulfonil-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitrilt

kapunk.

VI. példa

6-Alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitrilek előállítás [a (XVIII) általános képletnek megfelelő vegyületek]

a. 6-Metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitril [az R₃ helyén metilcsoportot tartalmazó (XVII) általános képletű vegyület]

A (XVI) általános képletnek megfelelő szulfoxidot G.A. Olah és munkatársai módszerével redukáltuk a (XVII) általános képletnek megfelelő szulfidá (Synthesis, 137 (1978)).

Mólekvalens mennyiségű porított jódot adtunk 1,15 mólekvalens mennyiségű trifenil-foszfint vízmentes acetonitrilrel készült oldatához (10 ml acetonitrilt vettünk a szulfoxid minden egyet millimóljára). A jód hozzáadását nitrogén-atmoszférában végeztük. A reakcióelegyet addig kevertük, amíg a jód színe már nem volt látható, és sárga színű szuszpenzió képződött. Ekkor egyszerre hozzáadtunk mólekvalens mennyiségű, az R₃ helyén metilcsoportot tartalmazó (XVI) általános képletű szulfoxidot, vízmentes acetonitrilben oldva. 2,5 ml acetonitrilt használtunk minden millimól szulfoxidra. Ezután azonnal két mólekvalens mennyiségű porított nátriumjodidot adtunk a reakcióelegyhez, amelyet kevertünk. Az elegy gyorsan megsötéledett. A vékony-rétegkromatográfiás vizsgálat azt mutatta, hogy a reakció 1 perc elteltével teljesen lejátszódott. Az oldatot 5 percig kevertük, majd 5%-os vizes nátriumsulfát-oldat és éter elegybe öntöttük, és az elegyet a jód színének eltűnéséig ráztuk. Az éteres fázist elválasztottuk, és 5%-os vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mostuk. Vízmentes nátriumsulfáton szárítottuk, és vákuumban bepároltuk. A nyers terméket rövid szilikagél oszlopon vezettük át, diklórmetán alkalmazásával. 1 g nyers termékre 30 g szilikagél használtunk. A trifenil-foszfint feleslege az oldószerfronttal együtt távozott az oszlopról, és ezt majdnem azonnal a (XVII) általános képletnek megfelelő termék követte. A terméket olaj alakjában különítettük el, és eléggé tiszta volt ahhoz, hogy felhasználhattuk a következő reakciólépéshez.

b. 6-Alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitrilek [a (XVII) általános képletnek megfelelő vegyületek]

A fenti a. pontban ismertetett módon eljárva redukáltuk az alkil-szulfoxidokat alkilszulfidokká.

1. példa

I. 5-Aroil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo-

(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak metilésztere

a. 5-Aroil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo-(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak metilészterei [a (XIV) általános képletnek megfelelő vegyületek]

Ebben a példában azt a találmány szerinti módszert mutatjuk be, amellyel előállítjuk az 5-aroil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak metilészterei.

Az alábbiakban leírt módszert használtuk fel valamennyi metilészter szintéziséhez. Az I. táblázatban feltüntetjük az egyes vegyületek előállítására vonatkozó reakciókörülményeket: a reakcióidőt, az aroil-klorid mennyiségét (mólekvalensben kifejezve), az oldószert, amelyből a terméket kristályosítjuk és a %-os termelést.

A II. szakaszban leírt megfelelő karbon-sav-kloridot (amelynek mennyiségét az I. táblázat tartalmazza) hozzáadtuk 2,11 g (10 millimól) mennyiségű, a (XIII) általános képletnek megfelelő metilészter - amelyet a III. példa a. pontja szerint állítottunk elő - 120 ml vízmentes toluollal készült oldatához. Az oldatot az I. táblázatban megadott ideig forraltuk visszafolyatós hűtő alatt nitrogén-atmoszférában, majd az oldószert vákuumban lepároltuk, és a maradékot oszlopkromatográfiának vetettük alá semleges alumíniumoxid alkalmazásával (Act. II, mennyisége 10 g minden nyersanyagra). Az észtereket kétszer eluáltuk hexán és etilacetát 95 : 5 térfogat %-os, majd 90 : 10 térfogat %-os elegyével. Az I. táblázatban feltüntetett termelési adatok a kiindulási (XIII) általános képletű vegyületekre vonatkoznak. A kristályosító oldószer arra az oldószerre vonatkozik, amelyből a vegyületet kristályosítottuk. Minden egyes vegyület után megadjuk a szóban forgó észter fizikai állandóit.

b. 5-Aroil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo-(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak metilészterei [a (XIV) általános képletnek megfelelő vegyületek]

A fenti a. pontban ismertetett módszerrel további 5-aroil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilésztereket állítottunk elő.

A II. szakaszban leírt megfelelő karbon-sav-kloridot hozzáadtuk 2,11 g (10 millimól) mennyiségű, a (XIII) általános képletnek megfelelő alkilészter - amelyet a III. példa b. pontja szerint állítottunk elő - 120 ml vízmentes toluollal készült oldatához. Az oldatot a vegyülettől függően 1-72 óráig állítottuk nitrogén-atmoszférában. Ezután az oldószert vákuumban lepároltuk, és a maradékot semleges alumíniumoxiddal (Act. II) töltött oszlopon kromatografáltuk. Az alumíniumoxid mennyisége 10 g volt a nyers termék minden

grammjára. Az oszlopot hexán és etilacetát elegyével eluáltuk (95 : 5 térfogat%, majd 90 : 10 térfogat%). A vegyületet szerves oldószerből vagy szerves oldószerek elegyéből kristályosítottuk.

II. 5-Benzoil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak metilészterek szintézise:

5-Benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak metilészterek szintézise

Az 1. példa I. szakasza a. pontja szerinti módszert felhasználtuk 5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészterek szintéziséhez, megfelelően helyettesített benzoil-kloridot használva karbonsav-kloridként. Ennek a módszernek az alkalmazásával az alábbi vegyületeket állítottuk elő:

1. 5-(4-bróm-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter, op. 136-137 °C (metanol).
2. 5-(4-Metil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter, op. 122-124 °C (metanol).
3. 5-(4-Vinil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter, op. 120-121 °C (diklórmétán-metanol).
4. 5-(4-Etil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter, olaj.

Ultraibolya spektrum: 216, 261, 305 nm (14 100; 9550; 13 800).

Infravörös spektrum (kloroform): 1739, 1600 cm⁻¹.

MMR spektrum (deutero-kloroform):

1,16 (triplett, 3H, J = 7,5 Hz), 2,30 (szingulett, 3H), 2,75 (multiplett, 4H), 3,66 (szingulett, 3H), 4,26 (multiplett, 3H), 6,11 (szingulett, 1H), 7,28 (duplett, 2H, J = 8), 7,66 (duplett, 2H, J = 8 Hz).

5. 5-(4-Etoxi-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter, olaj

Ultraibolya spektrum: 215, 227, 307 nm (13 200; 13 500; 16 900).

Infravörös spektrum (kloroform): 1742, 1600 cm⁻¹.

MMR spektrum (deutero-kloroform):

1,45 (triplett, 3H, J = 6 Hz), 2,30 (szingulett, 3H), 2,81 (multiplett, 2H), 3,60 (szingulett, 3H), 4,16 (multiplett, 5H), 6,10 (szingulett, 1H) 6,96 (duplett, 2H, J = 9 Hz), 7,73 (duplett, 2H, J = 9 Hz).

6. 5-(4-Izopropoxi-benzoil)-6-metiltio-1,2-di-

hidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter, olaj

Ultraibolya spektrum: 215, 218, 308 nm (13 200, 13 200, 17 000).

- 5 Infravörös spektrum (kloroform): 1742, 1600 cm⁻¹.

MMR spektrum (deutero-kloroform):

1,36 (duplett, 6H, J = 6 Hz), 2,28 (szingulett, 3H), 2,80 (multiplett, 2H) 3,78 (szingulett, 3H)

- 10 4,20 (multiplett, 3H), 4,66 (szingulett, 1H, J = 6 Hz), 6,10 (szingulett, 1H), 6,93 (duplett, 2H, J = 8 Hz), 7,71 (duplett, 2H, J = 8 Hz).

7. 5-(4-Metiltio-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter, olaj

Ultraibolya spektrum: 215, 231 (kiszélesedés), 318 nm (14 500, 13 200, 19 100).

Infravörös spektrum (kloroform): 1745, 1590 cm⁻¹.

- 20 MMR spektrum (deutero-kloroform):

2,30 (szingulett, 3H), 2,55 (szingulett, 3H), 2,81 (multiplett, 2H), 3,80 (szingulett, 3H), 4,23 (multiplett, 3H), 6,10 (szingulett, 1H), 7,30 (duplett, 2H, J = 8 Hz), 7,66 (duplett, 2H, J = 8 Hz).

8. 5-(4-Trifluormetil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter, op. 90-92 °C (diklórmétán-metanol).

- 30 9. 5-(4-Ciklohexil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter, olaj

Ultraibolya spektrum: 219, 263, 306 (kiszélesedés), 365 nm (12 300, 9550, 12 600, 6610).

- 35 Infravörös spektrum (kloroform): 1739, 1603 cm⁻¹.

MMR spektrum (kloroform):

1,60 (multiplett, 11H), 2,28 (szingulett, 3H), 2,80 (multiplett, 2H), 3,80 (szingulett, 3H), 4,21 (multiplett, 3H), 6,10 (szingulett, 1H), 7,28 (duplett, 2H, J = 8 Hz), 7,56 (duplett, 2H, J = 8 Hz).

10. 5-[4-(n-Propil)-benzoil]-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter, olaj

Ultraibolya spektrum: 223, 262, 308, 354 nm (11 800, 8710, 12 900, 7080).

Infravörös spektrum (kloroform): 1730, 1600 cm⁻¹.

- 50 MMR spektrum (kloroform):

0,35 (triplett, 3H, J = 6 Hz), 1,68 (multiplett, 2H), 2,30 (szingulett, 3H), 2,67 (multiplett, 2H), 3,98 (szingulett, 3H), 4,23 (multiplett, 3H), 6,14 (szingulett, 1H), 7,30 (duplett, 2H, J = 8 Hz), 7,66 (duplett, 2H, J = 8 Hz).

- 55 11. 5-(4-Ciklopropil)-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészter, op. 94 °C (etilacetát-hexán).

I. Táblázat

Vegyület száma	R ₂ jelentése a (II) általános képletben	Reakcióidő, óra	PhCOCl mennyisége mólek.v.	Kristályosító oldószer	Termelés, %
1.	4-bróm-	22	2	CH ₃ OH	26
2.	4-metil-	24	2.5	CH ₃ OH	31
3.	4-vinil-	5	2.5	CH ₃ OH	17
4.	4-etil-	20	2	(olaj)	36
5.	4-etoxi-	48	2	(olaj)	23
6.	4-propoxi-	58	2	(olaj)	30
7.	4-metiltio-	24	2	(olaj)	40
8.	3-trifluormetil-	3	2	CH ₂ Cl ₂ -CH ₃ OH	38
9.	4-ciklohexil-	72	1.7	(olaj)	15
10.	4-(n-propil)-	48	2.75	(olaj)	33
11.	4-ciklopropil-	36	3	EtOAc-hexán	35

2. példa

I. 5-Aroil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo-(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitrilek - (XVIII) általános képletű vegyületek

a. 5-Aroil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo-(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitrilek

Ebben a példában az 5-aroil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitrilek előállítására szolgáló, találmány szerinti módszert mutatjuk be.

Lényegében a fentebb ismertetett eljárást alkalmazzuk, a II. táblázatban feltüntetett kisebb eltérésekkel, valamennyi karbonsav-nitril szintézisére. A II. táblázatban megadjuk az egyes vegyületek előállításánál alkalmazott reakciókörülményeket, így a reakcióidőt, a felhasznált szulfid mennyiségét (grammban), a felhasznált karbonsav-klorid mennyiségét (grammban), valamint az elért termelést (százalékban).

A VI. példa szerint előállított, (XVII) általános képletnek megfelelő nyers szulfidot (mennyiségét a II. táblázatban adjuk meg) és a megfelelő karbonsav-kloridot (mennyiségét a II. táblázat tartalmazza) tartalmazó, 25 ml xilollal készült oldatot visszafolyató hűtő alatt forraltuk a II. táblázatban megadott ideig. Amikor a reakció teljesen végbement (ezt vékony-rétegekromatográfiás vizsgálattal ellenőriztük, oldószerként etilacetát és hexán 3 : 7 arányú elegyét használva), 25 ml metanolt adtunk az elegyhez a karbonsav-klorid feleslegének észterezésére, majd az elegyet vákuumban bepároltuk.

A kapott terméket a következőképpen tisztítottuk:

A maradékot megfelelő mennyiségű semleges alumíniumoxiddal (Fluka Act II) szuszpendáltuk, és a szuszpenziót ugyanilyen alumínium-oxidot tartalmazó rövid oszlopra vittük fel. A terméket alkalmas oldószerrendszerrel eluál-
tuk. A tisztítást közelebbről az egyes vegyü-

20 letek előállításának ismertetésénél tárgyaljuk, s ott adjuk meg az elucióhoz használt oldószerrendszert, valamint a termék fizikai jellemzőit.

25 b. 5-Aroil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo-(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitrilek

A fentiekhez hasonló módon állítjuk elő a (XVIII) általános képletnek megfelelő 5-aroil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitrileket.

A VI. példa szerint előállított, a (XVII) általános képletnek megfelelő nyers alkilszulfid, 25 ml xilol és a megfelelő karbonsav-klorid elegyét visszafolyató hűtő alatt forraljuk 1-35 órán át, a szóban forgó vegyülettől függően. Amikor a reakció befejeződött (ezt vékony-rétegekromatográfiás vizsgálattal ellenőrizzük, oldószerkegyként etilacetát és hexán 3 : 7 arányú elegyét használva), 25 ml metanol hozzáadásával észterez-
zük a karbonsav-klorid feleslegét. A reakció-elegyet ezután vákuumban bepároljuk. Tisztításhoz a maradékot megfelelő mennyiségű semleges alumíniumoxiddal (Fluka Act II) szuszpendáljuk, a szuszpenziót hasonló alumíniumoxiddal töltött rövid oszlopra visszük fel, s a terméket megfelelő oldószerrendszerrel eluáljuk, amint azt az alábbiak során részletesebben ismertetjük.

II. 5-Benzoil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitrilek szintézise

a. 5-Benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitrilek szintézise

A 2. példa I. részében ismertetett módszert alkalmazzuk az 5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitrilek szintézisére, karbonsav-kloridként a megfelelően helyettesített benzoil-kloridot használva. Az alábbi vegyületeket állítottuk

elő. Az egyes vegyületek ismertetésénél megadjuk a módszernél alkalmazott kisebb változtatásokat.

12. 5-Benzoi-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonitril.

A 2. példa I.a. része szerinti módszerrel kapott nyers terméket úgy tisztítottuk, hogy 20 g semleges alumíniumoxiddal szuszpendáltuk, és a szuszpenziót 50 g mennyiségű ugyanilyen álló fázist tartalmazó oszlop tetejére vittük fel. A karbonsav-klorid feleslegéből előállított karbonsav-metilészter eltávolítására az oszlopot hexánnal, majd etilacetát és hexán elegyével (1 térf. % etilacetát, 99 térf. % hexán), 2 térf. % etilacetátot tartalmazó hexánnal eluáltuk, végül a 12. számú vegyületet diklórmétánnal távolítottuk el. A terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiásan tisztítottuk tovább, szilikagélén, etilacetát és hexán 3 : 7 arányú elegyének alkalmazásával. A 12. számú vegyületet diklórmétán és éter elegyből kristályosítottuk át, op. 90-91 °C.

13. 5-(4-Fluor-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitril

A 2. példa I.a. része szerinti módszerrel nyert nyers terméket 20 g semleges alumíniumoxiddal szuszpendáltuk, és 50 g mennyiségű, ugyanilyen álló fázist tartalmazó oszlop tetejére vittük fel. Az eluálást hexánnal, 1 térfogat % etilacetátot tartalmazó hexánnal, 2

térfogat % etilacetátot tartalmazó hexánnal, 3 térfogat % etilacetátot tartalmazó hexánnal, majd diklórmétánnal végeztük. A 13. számú vegyületet diklórmétán és éter elegyből kristályosítottuk át, op. 127-127,5 °C.

14. 5-(4-Klór-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitril

A vegyület a 13. számú vegyületnél fenntebb leírt módon tisztítottuk. Op. 160,5-161 °C (diklórmétán-éter).

15. 5-(4-Metoxi-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitril

A 2. példa I.a. részében ismertetett módszerrel nyert nyers terméket 30 g alumíniumoxiddal szuszpendáltuk, és 50 g mennyiségű, ugyanilyen álló fázist tartalmazó oszlop tetejére vittük fel. Az oszlopot hexánnal, 2% etilacetátot tartalmazó hexánnal, 3% etilacetátot tartalmazó hexánnal, 4% etilacetátot tartalmazó hexánnal és diklórmétánnal eluáltuk. Az így elkülönített terméket újra kromatografáltuk 50 g szilikagélén. Az eluciót ekkor diklórmétán és hexán 1 : 1 arányú elegyével, diklórmétán és hexán 3 : 1 arányú elegyével, diklórmétánnal, majd éterrel végeztük. Az első három oldószerrendszer vörös színű anyagot távolított el, míg az utolsó a 15. számú vegyületet eluálta. Ez utóbbit diklórmétán és éter elegyből kristályosítottuk, op. 137,5-139 °C.

II. táblázat

Vegyület száma	R ₂ a (II) általános képletben	Reakció-idő, óra	Szulfid, g	Benzoil-klorid, g	Termelés, %
12.	hidrogén	20	0.687	1.80	84
13.	4-fluor-	8	1.062	2.85	82
14.	4-klór-	8	1.062	3.00	82
15.	4-metoxi-	31	1.062	5.00	64

b. 5-Benzoi-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitrilek

Hasonló módon állítjuk elő az 5-benzoil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitrileket.

3. példa

I. 5-Aroil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak előállítása a (XVIII) általános képletű karbonsav-nitrilek hidrolízisével

a. A (II) általános képletnek megfelelő 5-aroil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak előállítása a (XVIII) általános képletű karbonsav-nitrilek hidrolízisével

45 Ebben a példában azt a találmány szerinti eljárást mutatjuk be, amellyel 5-aroil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavakat állíthatunk elő 5-aroil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-karbonsav-nitrilekből.

50 Az egyes karbonsavak előállítására az alábbiakban részletezett módszert alkalmaztuk. Az egyes vegyületekre vonatkozó reakciókörülményeket a III. táblázat tartalmazza, amely a vegyületek leírása után következik.

A (XVIII) általános képletnek megfelelő karbonsav-nitril ekvimoláris mennyiségének 30 ml 96%-os etanollal készített, nátriumhidroxidot is tartalmazó oldatát 10 ml víz hozzáadása után visszafolyatós hűtő alatt forraltuk a III. táblázatban megadott ideig. (A nátriumhidroxid alkalmazott mennyiségét is a III. táblázatban tüntetjük fel.) Ezután az etanolt vákuumban lepároltuk, a visszamaradó vizes fázist vízzel hígítottuk és éterrel

extraháltuk. A vizes lúgos fázist 1 n sósavval megsavanyítottuk, és a terméket etilacetáttal extraháltuk. Az extraktumot vízmentes nátriumsulfáton szárítottuk, vákuumban bepároltuk, és a visszamaradó szilárd anyagot etilacetátból vagy a III. táblázatban megadott oldószerből kristályosítottuk. Az egyes előállított karbonsavak fizikai állandóit az illető vegyületek leírásánál adjuk meg.

b. 5-Aroil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo-(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak előállítása a (XVIII) általános képletű karbonsav-nitrilek hidrolízisével

Hasonló módon állítjuk elő a (II) általános képletnek megfelelő 5-aroil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavakat.

A (XVIII) általános képletű karbonsav-nitril molekvi-valens mennyiségének 30 ml 96%-os etanollal készített, nátriumhidroxidot is tartalmazó oldatát 10 ml víz hozzáadása után a vegyülettől függően 1-16 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt. Az etanolt vákuumban lepároljuk, a visszamaradó vizes fázist vízzel hígítjuk és éterrel extraháljuk. A vizes, alkálikus fázist 1 n sósavval megsavanyítjuk, és a terméket etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes nátriumsulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a visszamaradó szilárd anyagot szerves oldószerből vagy oldószerkeletéből kristályosítjuk.

II. 5-Benzoil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak előállítása

a. 5-Benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak előállítása

A 3. példa I.a. részében ismertetett módon állítjuk elő az 5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavakat. Megfelelően helyettesített benzoil-kloridot használunk karbonsav-kloridként.

16. 5-Benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav

Az 5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavat a 3. példa

I.a.részében leírt módszerrel állítottuk elő kiindulási karbonsav-nitrilként a 12. számú 5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo-(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitril oldatát használva. A kiindulási nitrilt a 2. példa II. a. részében a 12. vegyület leírásánál ismertetett módon állítottuk elő. A kapott 16. számú terméket etilacetátból kristályosítottuk, op. 191-192 °C.

17. 5-(4-Fluor-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav

Az 5-(4-fluor-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavat a 3. példa I.a. részében ismertetett módon állítottuk elő kiindulási karbonsav-nitrilként a 13. számú 5-(4-fluor-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitril oldatát használva. A kiindulási nitrilt a 2. példa II.a. részében a 13. vegyület leírásánál megadott módon állítottuk elő. A 17. számú vegyületet etilacetátból kristályosítottuk át, op. 201-202 °C.

18. 5-(4-Klór-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav

Az 5-(4-klór-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavat a 3. példa I.a. pontja szerinti módszerrel állítottuk elő, kiindulási anyagként a 14. számú 5-(4-klór-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitrilt használva oldatban. A nitrilt a 2. példa II.A.a. részében a 14. számú vegyület leírásánál tárgyalt módon állítottuk elő. A 18. számú vegyületet etilacetátból kristályosítottuk át, op. 200,5-201 °C.

19. 5-(4-Metoxi-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav

Az 5-(4-metoxi-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavat a 3. példa I.a. pontja szerinti eljárással állítottuk elő, kiindulási anyagként a 15. számú 5-(4-metoxi-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitril-oldatát használva. A nitrilt a 2. példa II.a. részében a 15. számú vegyület leírásánál megadott módon állítottuk elő. A 19. számú vegyületet etilacetátból kristályosítottuk át, op. 197-198 °C.

III. táblázat

Vegyület száma	R ₂	NaOH molekvi-valens	Reakcióidő, óra	Kristályosító oldószer	Termelés, %
16.	hidrogén	3.9	8	EtOAc	77
17.	4-fluor-	4	14.5	EtOAc	82
18.	4-klór-	4.3	5	EtOAc	81
19.	4-metoxi-	4.7	8.5	EtOAc	78

b. 5-Benzoil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak

A fentiekhez hasonló módon állítjuk elő az 5-benzoil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirro-

lo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavakat.

4. példa

I. 5-Aroil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak előállítására a (XIV) általános képletű metil-észterek hidrolízisével

a. 5-Aroil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak előállítására a (XIV) általános képletű metil-észterek hidrolízisével

Ebben a példában azt a találmány szerinti eljárást mutatjuk be, amelyenél 5-aroil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metilészterekből állítunk elő 5-aroil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavakat.

Az alábbiakban ismertetett módszert alkalmazzuk a 4. példa II. részében felsorolt összes karbonsav előállítására. Az egyes vegyületek leírása után következő IV. táblázatban tüntetjük fel az egyes vegyületeknél alkalmazott reakciókörülményeket.

10 millimól mennyiségű, az 1. példa I.a. részében ismertetett módon előállított (XIV) általános képletű észter 60 ml metanollal készült oldatához hozzáadtunk 60 ml vízben oldott nátriumhidroxidot. (A nátriumhidroxid mennyiségét a IV. táblázatban tüntetjük fel.) A kapott oldatot a IV. táblázatban megadott ideig kevertük szobahőmérsékleten. A metanolt vákuumban lepároltuk, és a vizes maradékot 50 ml éterrel extraháltuk. A vizes alkálikus fázist 10%-os sósavval megsavanyítottuk, és a terméket etilacetáttal extraháltuk. Az extraktumot vízzel mostuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítottuk, és vákuumban bepároltuk. Az egyes előállított vegyületek termelését, a kristályosító oldószerket, az alkalmazott reakcióidőt és a nátriumhidroxid mennyiségét a IV. táblázatban adjuk meg. A kapott karbonsavak fizikai állandóit az egyes vegyületek felsorolásánál adjuk meg.

b. 5-Aroil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak előállítására a (XIV) általános képletű metil-észterek hidrolízisével

Hasonló módon állítjuk elő az 5-aroil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavakat.

10 millimól mennyiségű, az 1. példa I.b.

részében leírt módon előállított (XIV) általános képletű alkilészter 60 ml metanollal készült oldatához hozzáadtunk 60 ml vízben oldott nátriumhidroxidot. A kapott oldatot szobahőmérsékleten keverjük 1-20 órán át, a szobán forgó vegyülettől függően. A metanolt vákuumban lepároljuk, a vizes maradékot pedig 50 ml éterrel extraháljuk. A vizes, alkálikus fázist 10%-os sósavval megsavanyítjuk, és a terméket etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A vegyületet szerves oldószerből vagy oldószerkeverékből kristályosítjuk.

II. 5-Benzoil-6-alkiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak előállítása

5-Benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak előállítása

A 4. példa I.a. részében ismertetett módon állítjuk elő az alábbi 5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavakat:

20. 5-(4-Bróm-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav, op. 204-205 °C (acetón-éter).

21. 5-(4-Metil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav, op. 182-183 °C (etilacetát-éter).

22. 5-(4-Vinil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav, op. 182-183 °C (etilacetát).

23. 5-(4-Etil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav, op. 164-166 °C (etilacetát-éter).

24. 5-(4-Etoxi-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav, op. 167-168 °C (etilacetát-éter).

25. 5-(4-Izopropoxi-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav, op. 192-193 °C (metanol).

26. 5-(4-Metiltio-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav, op. 185-187 °C (EtOAc-éter).

27. 5-(4-Trifluorometil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav, op. 210-211 °C (etilacetát-éter).

28. 5-(4-Ciklohexil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav, op. 175-176 °C (etilacetát-hexán).

29. 5-(4-Propil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav, op. 160-161 °C (etilacetát-éter).

30. 5-(4-Ciklopropil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav, op. 186-187 °C (etilacetát).

IV. táblázat

Vegyület száma	R ₂	NaOH ekv.	Reakcióidő, óra	Kristályosító oldószer	Termelés %
20.	4-bróm-	2	5	Me ₂ CO-Et ₂ O	80
21.	4-metil-	2	3	EtOAc-Et ₂ O	90
22.	4-vinil-	2	5	EtOAc	52
23.	4-etil-	2	1	EtOAc-Et ₂ O	50
24.	4-etoxi-	2	18	EtOAc-Et ₂ O	84
25.	4-propoxi-	2	18	EtOAc-MeOH	71
26.	4-metiltio-	2	1	EtOAc-Et ₂ O	50
27.	4-trifluor-metil-	2.4	2	EtOAc-Et ₂ O	58
28.	4-ciklohexil-	2.25	2	EtOAc-Et ₂ O	69
29.	4-n-propil-	2.25	2	EtOAc-Et ₂ O	86
30.	4-ciklopropil-	2	1.5	EtOAc	86

5. példa

I. 5-Aroil-6-(alkil-szulfín)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észterek előállítása

Ebben a példában az 5-aroil-6-(alkil-szulfín)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-alkil-észterek előállítására szolgáló, találmány szerinti eljárást mutatjuk be.

5,58 g (27 millimól) nátriumperjodát 90 ml vízzel készített oldatát hozzáadjuk 2,50 (6,3 millimól) (XIV) általános képletű vegyület 350 ml metanollal készült szuszpenziójához, keverés közben, 0 °C körüli hőmérsékleten. Hagyjuk, hogy a reakcióhőmérséklet 20 °C körüli értékre emelkedjen, s mint egy 1,5 óra elteltével a reakció teljesen lezajlik. Ezt vékony-rétegkromatográfiás vizsgálattal ellenőrizzük. A metanolt csökkentett nyomáson lepároljuk, a vizes maradékot nátriumkloriddal telítjük, és a terméket etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot híg nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk, majd vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban lepároljuk.

II. 5-Benzoil-6-(alkil-szulfín)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észterek előállítása

a. 5-Benzoil-6-(metil-szulfín)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észterek előállítása

A következőképpen járunk el az 5-benzoil-6-(metil-szulfín)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észterek előállításánál, ahol a kiindulási metil-észtert az 1. példa II.a. részében leírt 1-11 számú vegyületek közül választjuk ki.

5,58 g (27 millimól) nátriumperjodát 90 ml vízzel készített oldatát hozzáadjuk 2,50 g (6,3 millimól) (XIV) általános képletű vegyület 350 ml metanollal készült szuszpenziójához,

20 keverés közben, 0 °C-on. Hagyjuk, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 20 °C-ra emelkedjen, s a reagáltatást 1,5 órán át folytatjuk. A reakció lezajlását vékony-rétegkromatográfiás vizsgálattal ellenőrizzük. A metanolt csökkentett nyomáson lepároljuk, a vizes maradékot nátriumkloriddal telítjük, és a terméket etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot híg nátriumhidrogénkarbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban lepároljuk. Kvantitatív termeléssel kapjuk a megfelelő nyers terméket.

25 1. 5-(4-Bróm-benzoil)-6-(metil-szulfín)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észter

35 Az 1. példa II.a. pontjában 1. számú vegyületként leírt 5-(4-bróm-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észter felhasználásával, hasonló módon állítjuk elő az 5-(4-bróm-benzoil)-6-

40 -(metil-szulfín)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észtert, amelyet metanoltól kristályosítunk át. Op. 170-171 °C.

45 2. Kiindulási anyagként az 1. példa II.a. részében leírt 2-11. számú vegyületek felhasználásával, hasonló módon állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

50 5-(4-metil-benzoil)-6-(metil-szulfín)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észter;

5-(4-vinil-benzoil)-6-(metil-szulfín)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észter;

55 5-(4-etil-benzoil)-6-(metil-szulfín)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észter;

5-(4-etoxi-benzoil)-6-(metil-szulfín)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észter;

60 5-(4-izopropoxi-benzoil)-6-(metil-szulfín)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észter;

65 5-(4-metiltio-benzoil)-6-(metil-szulfín)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észter;

5-(4-trifluormetil-benzoil)-6-(metil-szulfonil)-
-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbon-
sav-metil-észter;
5-(4-ciklohexil-benzoil)-6-(metil-szulfonil)-1,2-
-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-
-metil-észter;
5-[4-(n-propil)-benzoil]-6-(metil-szulfonil)-
-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbon-
sav-metil-észter;
5-(4-ciklopropil-benzoil)-6-(metil-szulfonil)-
-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbon-
sav-metil-észter.

b. 5-Benzoil-6-(alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-
-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-me-
til-észterek

A fentiekhez hasonló módon járunk el, azonban kiindulási anyagként a megfelelő (XIV) általános képletű vegyületet használjuk. Ilyen módon 5-benzoil-6-(alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észtereket állítunk elő.

6. példa

I. 5-Aroil-6-(alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-
-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak előál-
lítása

Ebben a példában azt a találmány szerinti eljárást mutatjuk be, amellyel 5-aroil-6-(alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavakat állítunk elő.

Az 5. példa I.b. része szerint előállított észter 10 millimól mennyiségének 60 ml metanolal készített oldatához hozzáadunk 60 ml vízben oldott 2 mólekvalens mennyiségű nátriumhidroxidot, és a kapott oldatot 8-18 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A metanolat vákuumban lepároljuk, és a vizes maradékot 50 ml éterrel kétszer kirázzuk. A vizes, alkális fázist 10%-os sósavval megse-
vanyítjuk, és a terméket etilacetáttal extra-
háljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, víz-
mentes nátriumszulfáton szárítjuk és vá-
kuumban bepároljuk.

II. 5-Benzoil-6-(alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-
-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak
előállítása

5-Benzoil-6-(metil-szulfonil)-1,2-dihidro-
-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak
előállítására

A 6. példa I. részében ismertetett mód-
szert alkalmazzuk 5-benzoil-6-(metil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak előállítására. A kiindulási metil-észter az 5. példa II.a.1. és II.a.2. részében ismertetett vegyületek közül választjuk ki.

1. 5-(4-Bróm-benzoil)-6-(metil-szulfonil)-1,2-
-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbon-

sav

Az alábbiak szerint állítunk elő 5-(4-bróm-benzoil)-6-(metil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavat:

5 10 millimól 5-(4-bróm-benzoil)-6-(metil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észter [a (XIX) általános képletnek megfelelő vegyület] 60 ml metanolal készített oldatához hozzáadunk 60 ml vízben oldott 2 mólekvalens mennyiségű nátriumhidroxidot. A kapott oldatot 13 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd a metanolat vákuumban lepároljuk, és a vizes maradékot 50 ml éterrel kétszer kirázzuk. A vizes, lúgos fázist 10%-os sósavval megse-
vanyítjuk, és a terméket etilacetáttal extra-
háljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, víz-
mentes nátriumszulfáton szárítjuk, és vá-
kuumban bepároljuk. A terméket metilalko-
holból kristályosítjuk. Termelés 64%. Op. 226-
-227 °C.

7. példa

25 I. 5-Aroil-6-(alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-
-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-
-észterek szintézise

30 Ezzel a példával azt a találmány szerinti eljárást mutatjuk be, amellyel 5-aroil-6-(alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavakat állítunk elő.

3,30 g (19 millimól) szilárd m-klór-perbenzoosavat részletekben hozzáadunk a (XIV) általános képletű vegyület 2,50 g (6,3 millimól) mennyiségének 150 ml vízmentes diklórmetánnal készített oldatához, keverés közben, 0 °C-on. A reakcióelegyet 1 órán át tartjuk 0 °C-on, majd az oldatot hig nátriumhidrogénkarbonát-oldattal és vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 84%-os termeléssel kapjuk a nyers terméket.

45 II. 5-Aroil-6-(alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-
-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-
-észterek előállítása

50 5-Benzoil-6-(metil-szulfonil)-1,2-dihidro-
-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-me-
til-észterek előállítása

A 7. példa I. részében ismertetett mód-
szert alkalmazzuk az 5-benzoil-6-(metil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észterek előállítására. Kiindulási metil-észterként az I. példa II.a. részében leírt I-11. számú vegyületeket használjuk.

3,30 g (19 millimól) szilárd m-klór-perbenzoosavat részletekben hozzáadunk 2,50 g (6,3 millimól) (IV) általános képletű vegyület 150 ml vízmentes diklórmetánnal készített oldatához, keverés közben, 0 °C-on. A reakció-

elegyet 1 órán át tartjuk 0 °C-on, majd híg nátriumhidrogénkarbonát-oldattal és vízzel mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket 84%-os termeléssel kapjuk.

5-(4-Bróm-benzoil)-6-(metil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észter

Az 1. példa II.A.a.1. pontjában ismertetett vegyületből kiindulva a fenti módon állítjuk elő az 5-(4-bróm-benzoil)-6-(metil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észtert. Op. 153-154 °C (diklórmetán-metanol).

8. példa

I. 5-Aroil-6-(alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak előállítása

Ebben a példában az 5-aroil-6-(alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak előállítására szolgáló, találmány szerinti eljárást mutatjuk be.

A 7. példa I. része szerint előállított észter 10 millimól mennyiségét tartalmazó, 60 ml metanollal készült oldathoz 60 ml vízben oldott 2 mólekvalens mennyiségű nátrium-hidroxidot adunk, és a kapott oldatot 0,5-2 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A metanolt vákuumban lepároljuk, és a vizes maradékot 50 ml éterrel kétszer extraháljuk. A vizes, lúgos fázist 10%-os sósav-oldattal megsavanyítjuk, a terméket etilacetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk.

II. 5-Aroil-6-(alkil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak előállítása

5-Benzoil-6-(metil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak előállítása

A 8. példa I. részében ismertett módon állítjuk elő az 5-benzoil-6-(metil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavakat, kiindulási anyagként a 7. példa II.a.1. és II.a.2. részében leírt vegyületeket használva.

I. 5-(4-Bróm-benzoil)-6-(metil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav

Az alábbiak szerint állítjuk elő az 5-(4-bróm-benzoil)-6-(metil-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavat:

10 millimól 5-(4-bróm-benzoil)-6-(metil-

-szulfonil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-metil-észter 60 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 60 ml vízben oldott 2 mólekvalens mennyiségű nátrium-hidroxidot, majd a kapott oldatot 45 percig keverjük szobahőmérsékleten. A metanolt vákuumban lepároljuk, és a vizes maradékot kétszer kirázzuk 50 ml éterrel. A vizes, lúgos fázist 10%-os sósav-oldattal megsavanyítjuk, és a terméket etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A terméket metanoltól kristályosítjuk. Termelés: 76%. Op. 226-227 °C.

9. példa

20 Ebben a példában a 3., 4., 6. és 8. példa szerint előállított szabad karbonsavak különféle sókká történő átalakítását mutatjuk be.

300 mg 5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav 5 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk mólekvalens mennyiségű nátriumhidroxidot 0,1 n oldat alakjában. Az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot 2 ml metanolban felveszük, és éterrel kicsapjuk a nyers 5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nátriumsót.

Hasonló módon állítunk elő más sókat, például az 5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-ammóniumsót, ha nátriumhidroxid helyett ammóniumhidroxidot használunk. Nátriumhidroxid helyett alkalmazhatunk például káliumhidroxidot is.

Hasonló módon alakítjuk a 3., 4., 6. és 8. példában leírt többi szabad karbonsavat a megfelelő nátrium-, kálium- vagy ammóniumsóvá.

10. példa

Ebben a példában a 3., 4., 6. és 8. példa szerint előállított szabad karbonsavaknak különféle egyéb sókká történő átalakítását mutatjuk be.

175 mg 5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav 5 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk mólekvalens mennyiségű káliumhidroxidot 0,1 n oldat alakjában. Ilyen módon 5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-káliumsót tartalmazó oldatot kapunk.

40 mg kalciumkarbonátot az oldásához szükséges minimális mennyiségű 1 n sósavban oldunk, az oldathoz pufferként 100 mg szilárd ammóniumkloridot adunk, majd 5 ml vizet adunk hozzá. Az így kapott pufferolt kalciumsó-oldatot hozzáadjuk a fenti 5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)-

pirrol-1-karbonsav-káliumsó-oldathoz. A képződő csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és levegőn szárítjuk. Ilyen módon 5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrol(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-kalciumsót kapunk.

Hasonló módon állítjuk elő az 5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrol(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-magnéziumsót, kalciumkarbonát helyett magnéziumkarbonátot használva.

A 3., 4., 6. és 8. példában leírt többi szabad karbonsavat is hasonló módon alakítjuk át a megfelelő nátrium-, kálium-, kalcium- vagy magnéziumsóvá, vagy - a megfelelő szerves bázis felhasználásával - szerves bázisokkal, például trietil-aminnal képezett sóvá. Így például az alábbi sókat állítottuk elő:

5-(4-trifluorometil-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrol(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-trietil-amin-só:

NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 7,84-7,81 (d, 2H), 7,71-7,68 (d, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,1-3,99 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,84-3,78 (q, 1H), 2,745 (q, 6H), 2,70-2,44 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,055 (t, 9H);

5-(4-bróm-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrol(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-trietil-amin-só:

NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 340 °K): 7,644-7,616 (d, 2H), 7,46-7,432 (d, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,62-3,58 (q, 1H), 2,75-2,58 (m, 1H), 2,47-2,33 (m, 1H), 2,244 (s, 3H);

5-(4-bróm-benzoil)-6-metilszulfonil-1,2-dihidro-3H-pirrol(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-trietil-amin-só:

NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 7,674-7,645 (d, 2H), 7,514-7,486 (d, 2H), 6,589 (s, 1H), 4,00-3,84 (m, 2H), 3,78-3,71 (q, 1H), 2,697 (s, 3H), 2,63-2,45 (m, 2H).

11. példa

Tabletta készítése

Az alábbi alkotórészeket alaposan összekeverjük, és a keveréket osztott tablettákká sajtoljuk:

Alkotórészek	Mennyiség tablettánként, mg
5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrol(1,2-a)pirrol-1-karbonsav	25
kukoricakeményítő	20
laktóz (porlasztással szárított)	153
magnéziumsztearát	2

A fenti vegyület helyett más, az 1-10. példában leírt karbonsavat, sóit vagy észtert is használhatunk.

12. példa

Kapszula készítése

5	Alkotórészek	Mennyiség kapszulánként, mg
	5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrol(1,2-a)pirrol-1-karbonsav	100
10	laktóz	148
	magnéziumsztearát	2

A fenti komponenseket összekeverjük és kemény zselatin kapszulába töltjük.

A fenti vegyület helyett más, az 1-12. példában leírt szabad karbonsavat, sóit vagy észtert is használhatunk.

13. példa

Tabletta készítése

Az alábbi alkotórészeket alaposan összekeverjük, és a keveréket osztott tablettákká sajtoljuk:

30	Alkotórészek	Mennyiség tablettánként, mg
	5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrol(1,2-a)pirrol-1-karbonsav	200
35	kukoricakeményítő	50
	laktóz	145
	magnéziumsztearát	5

14. példa

Kapszula készítése

45	Alkotórészek	Mennyiség kapszulánként, mg
	5-(4-klór-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrol(1,2-a)pirrol-1-karbonsav	108
50	laktóz	15
	kukoricakeményítő	25
	magnéziumsztearát	2

A fenti alkotórészeket összekeverjük, és a keveréket kemény zselatin kapszulába töltjük.

15. példa

Kapszula készítése

65	Alkotórészek	Mennyiség kapszulánként, mg
----	--------------	-----------------------------

5-benzoil-6-metiltio-1,2-	
-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)-	
pirrol-1-karbonsav	115
laktóz	93
kukoricakeményítő	40
magnéziumsztearát	2

A fenti alkotórészeket összekeverjük, és a keveréket kemény zselatin kapszulába töltjük.

16. példa

Tabletta készítése

Alkotórészek	Mennyiség kap- szulánként, mg
5-benzoil-6-metiltio-1,2-	
-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)-	
pirrol-1-karbonsav	100
szacharóz	100

A fenti alkotórészeket alaposan összekeverjük, és a keveréket osztott tabletákká alakítjuk.

17. példa

Tabletta készítése

Alkotórészek	Mennyiség tablet- tánként, mg
5-benzoil-6-metiltio-1,2-	
-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)-	
pirrol-1-karbonsav	254
kukoricakeményítő	50
laktóz	190
magnéziumsztearát	6

A fenti alkotórészeket alaposan összekeverjük, és a keveréket osztott tabletákká sajtoljuk.

18. példa

Kapszula készítése

Az alábbi alkotórészeket összekeverjük, és a keveréket kemény zselatin kapszulába töltjük:

Alkotórészek	Mennyiség kap- szulánként, mg
5-benzoil-6-metiltio-1,2-	
-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)-	
pirrol-1-karbonsav	100
laktóz	148
dextróz	2

19. példa

Kapszula készítése

5	Alkotórészek	Mennyiség kap- szulánként, mg
5-(4-klór-benzoil)-6-		
-metiltio-1,2-dihidro-		
10 -3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-		
-1-karbonsav	150	
laktóz	92	

A fenti komponenseket összekeverjük, és a keveréket kemény zselatin kapszulába töltjük.

20. példa

Befecskendezhető gyógyszerkészítmény

Az alábbi összetételű befecskendezhető gyógyszerkészítményt állítjuk elő, amelynek a pH-értéke 7:

25	5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav	0,2 g
	dikáliumhidrogénfoszfát	
	puffer (0,4 M oldat)	2 ml
30	káliumhidroxid (1 n oldat) pH = 7 beállításához szükséges mennyiség	
	víz (desztillált, steril)	20 ml-ig

A fenti vegyület helyett más, a találmány szerint előállított karbonsavat is használhatunk.

21. példa

Kúp készítése

2,5 g súlyú kúpot készítünk, amelynek az összetétele az alábbi:

45	5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav	25 mg
	Witepsol H-15 (növényi eredetű, telített zsírsavak trigliceridjei, gyártó: Riches-Nelson, Inc., New York)	2500 mg-ig

A fenti vegyület helyett más, a találmány szerint előállított karbonsavat is használhatunk.

22. példa

Szuszpenzió készítése

Orálisan beadható szuszpenziót készítünk, amelynek az összetétele az alábbi:

60	5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav	0,1 g
	fumársav	0,5 g
65	nátriumklorid	2,0 g

metil-parabén	0,1 g
granulált cukor	25,5 g
szorbit(70%-os oldat)	12,85 g
Veegum K (gyártó: Vanderbilt Co.)	1,0 g
ízesítő anyag	0,035 ml
színező anyag	0,5 mg
desztillált víz	100 ml-ig

A fenti vegyület helyett más, a találmány szerint előállított karbonsavat is alkalmazhatunk.

23. példa

A gyulladásgátló hatás vizsgálata

A vegyületek orális gyulladásgátló hatását a patkányláb carrageeninnel kiváltott gyulladás alapján határoztuk meg Winter és munkatársai módszerével [Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544-547 (1962)].

Anyagok és módszerek

80-90 g testsúlyú nőstény patkányokat használtunk. A vizsgált vegyületeket zérus időpontban adtuk be orálisan, gyomorszondán keresztül, 1 ml térfogatú vizes közegben. Egy óra elteltével 0,05 ml 1%-os carrageenin-oldatot (amely 0,9%-os nátriumklorid-oldattal készült) fecskendeztünk a jobb hátsó patkánylábba. Ez a befecskendezés a láb gyulladását váltja ki. A patkányokat a 4. óra elteltével leöltük, mindkét hátsó lábat elvárolítottuk, és külön-külön lemértük.

A láb méretének százalékos növekedését a következő képlet segítségével számítottuk ki:

$$\frac{\text{Jobb láb súlya} - \text{bal láb súlya}}{\text{bal láb súlya}} \times 100$$

Minél kisebb a láb méretének százalékos növekedése, annál kisebb mértékű a gyulladás, és annál nagyobb a vizsgált vegyület gyulladásgátló aktivitása.

Néhány vizsgált vegyületnek a fenilbutazonhoz viszonyított gyulladásgátló hatása a következő (a fenilbutazonra vonatkozó érték 1):

A (II) általános képletben		Gyulladásgátló hatás
R ₁	R ₂	
CH ₃ S-	CH ₃ -	4
CH ₃ S-	H	2

24. példa

A fájdalomcsillapító hatás vizsgálata

A vegyületek orális fájdalomcsillapító hatását egészen vizsgáltuk az anti-writhing teszt segítségével, Hendershot és Forsaith módszerének alkalmazásával [J. Pharmacol. Exp. Ther., 125, 237-240 (1959)].

Anyagok és módszerek

A vizsgált vegyületeket orálisan adtuk be, vizes közegben, gyomorszondán keresztül, 18-20 g súlyú Swiss-Webster him egereken. 20 perc elteltével 0,25 ml 0,02%-os fenilkinon-oldatot fecskendeztünk be intraperitoneálisan. Ez az oldat writhinget vált ki.

Azoknak az egereknek a száma, amelyeknél writhing (vonaglás) jelentkezik, és az egerenként tapasztalt writhing száma jelzi a vizsgált vegyület aktivitását. Minél kisebb ez a szám, annál nagyobb a vegyület aktivitása.

Néhány vizsgált vegyületnek az aszpirinhez viszonyított fájdalomcsillapító hatása a következő (az aszpirinre vonatkozó érték 1):

A (II) általános képletben		Fájdalomcsillapító hatás
R ₁	R ₂	
CH ₃ S-	CH ₃ -	35ft
CH ₃ S-	H	90

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (II) általános képletű 5-aróil-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsavak, ahol

R₁ jelentése kisszenatomszámú alkiltio-, kisszenatomszámú alkil-szulfonil- vagy kisszenatomszámú alkil-szulfonil-csoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, kisszenatomszámú alkilcsoport, vinilcsoport, ciklohexilcsoport, ciklopropilcsoport, kisszenatomszámú alkoxycsoport, fluoratom, klóratom, brómatom, trifluor-metil-csoport, aminos-csoport, kisszenatomszámú alkiltiocsoport,

1-4 szenatomos alkilcsoportot tartalmazó alkil-észterek, továbbá gyógyszerileg elfogadható sóik előállítására, azzal jellemezve,

hogy valamely (IV) általános képletű nitril, ahol R₁ és R₂ jelentése a fenti, hidrolizálunk, és kívánt esetben egy így kapott savat észterezünk, majd kívánt esetben egy, az R₁ helyén alkiltiocsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyület észterét oxidálószerrel kezelve az R₁ helyén alkil-szulfonil- vagy alkil-szulfonil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyület észterévé alakítjuk,

és/vagy kívánt esetben egy kapott (II) általános képletű karbonsavat gyógyszerileg elfogadható sóvá alakítunk, vagy egy észtert vagy sót a megfelelő karbonsavvá hidrolizálunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként egy (IV) általános képletű nitrilt alkalmazunk, ahol R_1 jelentése kyszénatomszámú alkiltiocsoport, R_2 jelentése az 1. igénypontban megadott.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan (IV) általános képletű nitrilt alkalmazunk, ahol R_1 jelentése metiltiocsoport, R_2 jelentése a 2. igénypontban megadott.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként 5-benzoil-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitrilt alkalmazunk.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként 5-(4-fluor-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-kar-

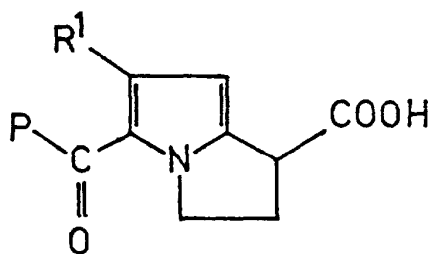
bonsav-nitrilt alkalmazunk.

6. A 3. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként 5-(4-klór-bezoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitrilt alkalmazunk.

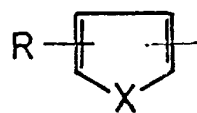
7. A 3. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként 5-(4-metoxi-benzoil)-6-metiltio-1,2-dihidro-3H-pirrolo(1,2-a)pirrol-1-karbonsav-nitrilt alkalmazunk.

8. Eljárás különösen gyulladásgátló vagy fájdalomcsillapító gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű karbonsavat, ahol R_1 és R_2 jelentése az 1. igénypontban megadott, 1-4 szénatomos alkil-észterét vagy gyógyszerkészítésnél szokásos vivőanyaggal/anyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

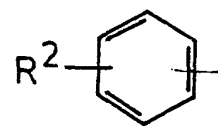
6 lap képletekkel



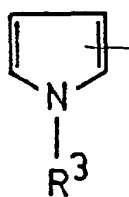
(I)



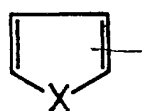
(IA)



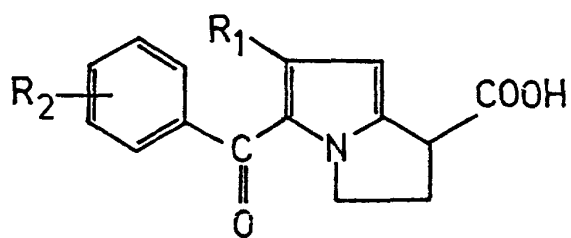
(IB)



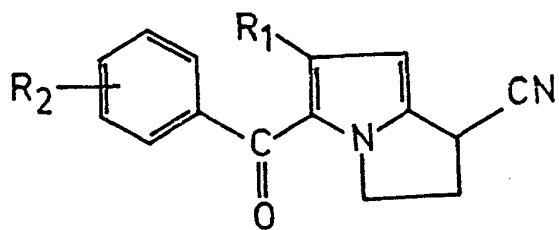
(IC)



(ID)



(II)

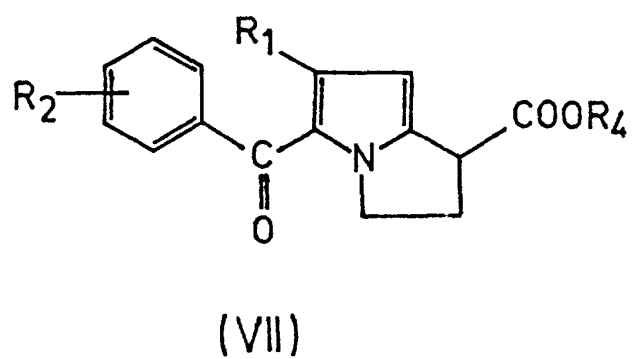
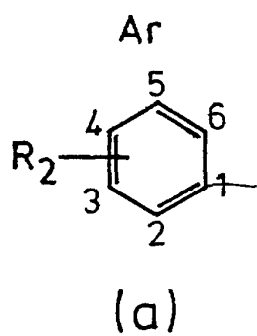
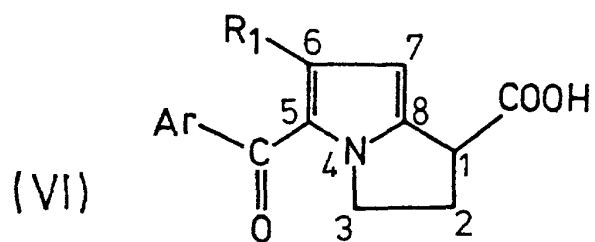


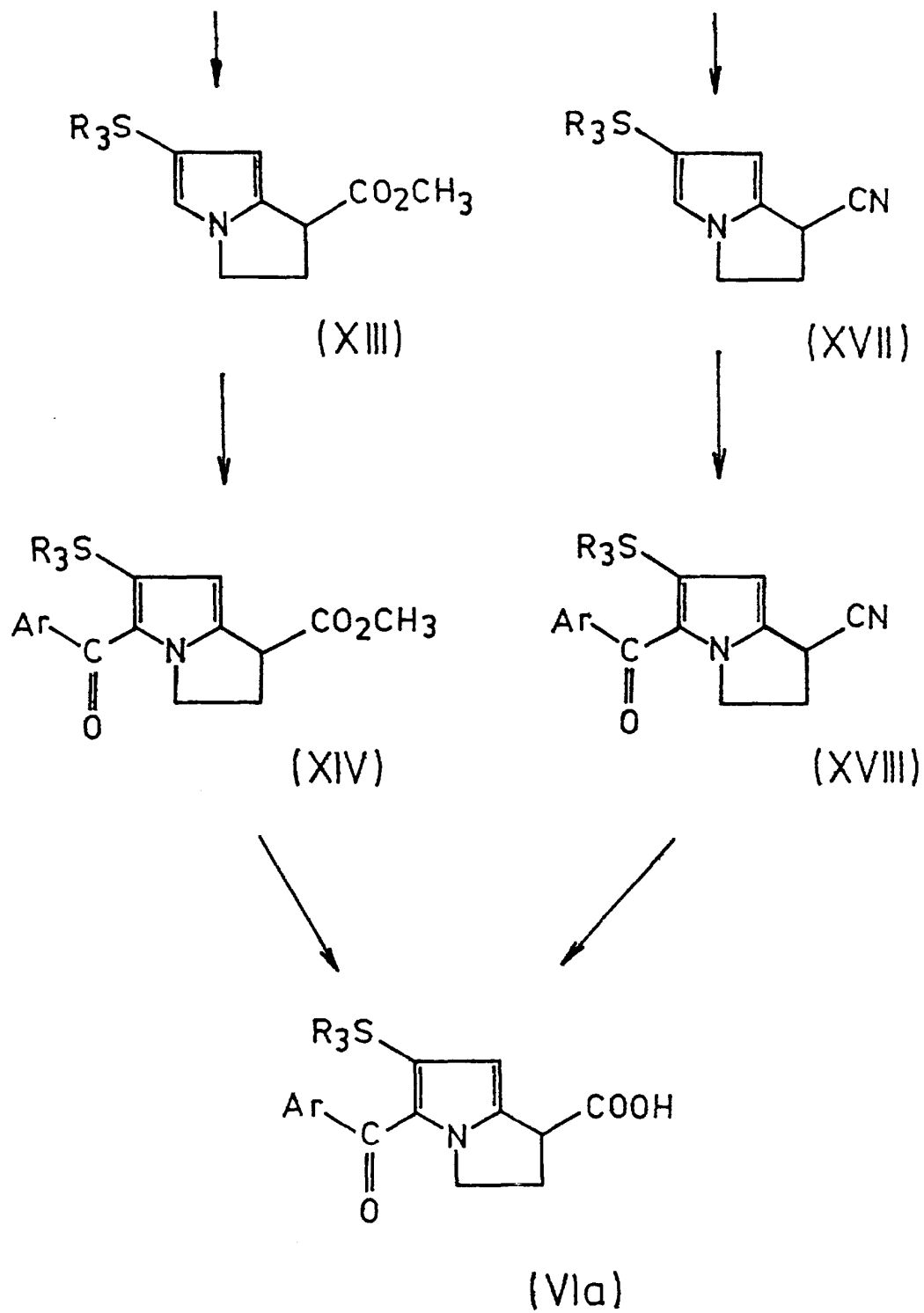
(IV)

190106

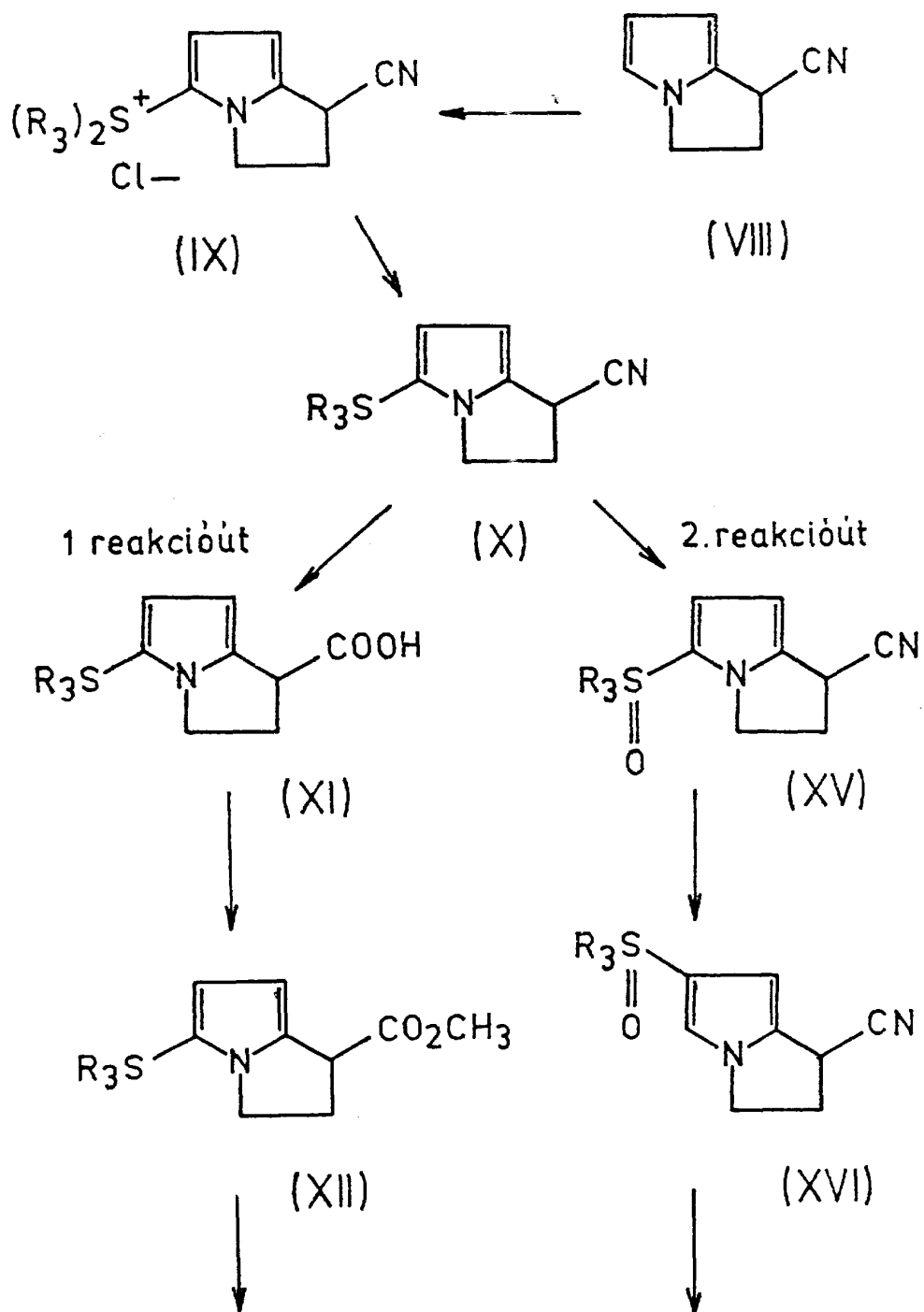
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 487/04

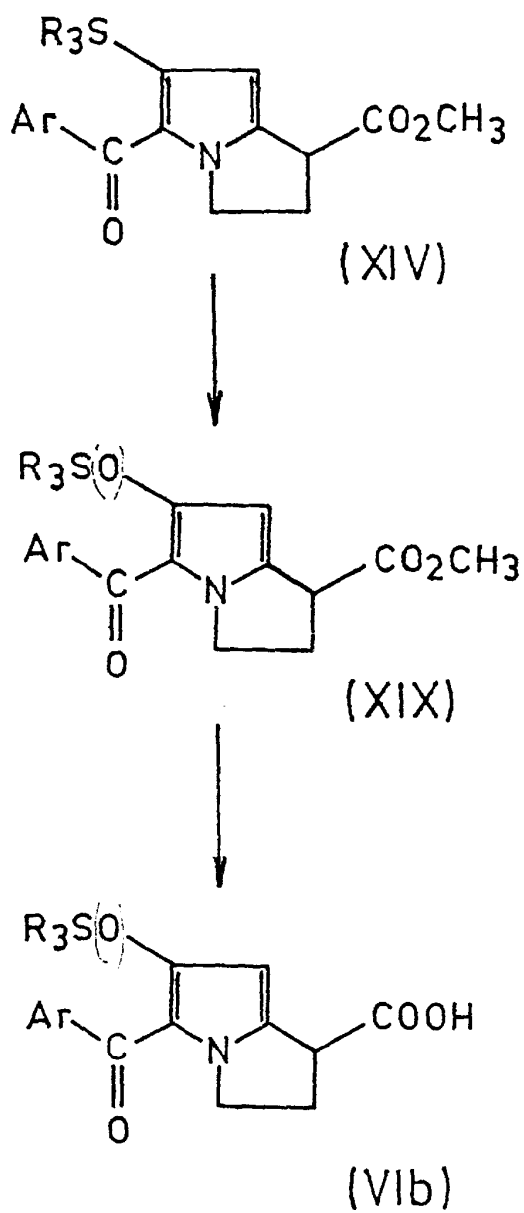




A. reakcióvázlat



B. reakcióvázlat



C. reakcióvázlat

