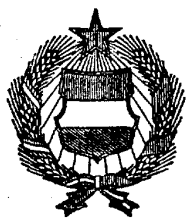


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) 185 430

A bejelentés napja: (22) 81. 06. 08.

(21) (1700/81)

A bejelentés elsőbbsége:

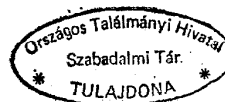
(33)
US(32)
80. 06. 09.(31)
(157 719)

A közzététel napja: (41) (42) 84. 04. 30.

Megjelent: (45) 87. 04. 30.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄

C 07 D 487/04



Feltaláló(k): (72)

Mushowski M. Joseph, vegyész, Sunnyvale, Kalifornia, US

Szabadalmaz: (73)

Syntex Inc., Palo Alto, California, US

(54) ELJÁRÁS 6-KLÓR- VAGY 6-BRÓM-1,2-DIHDRO-3H-PIRROLO[1,2-a]-PIRROL-1-KARBONSAV-SZÁRMAZÉKOK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új, (A) általános képletű vegyületek – az (A) általános képletben

Y jelentése klór- vagy brómatom,

L jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxycsoport, bróm-, klór- vagy fluoratom vagy $-S(O)_nR^3$ általános képletű csoport – ahol

n jelentése 0, 1 vagy 2 és

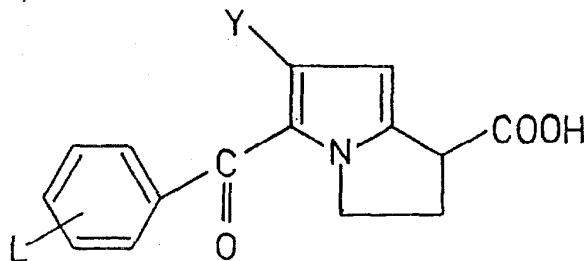
R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – és gyógyászati szempontból elfogadható, nem-toxikus 1–4 szénatomos alkilészterek és sóik előállítására.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy valamilyen (B) általános képletű vegyületet –

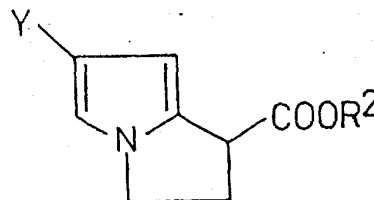
R^2 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – valamilyen (C) általános képletű amiddel vagy valamilyen (D) általános képletű savkloriddal kondenzálnak, majd kívánt esetben egy

$-S(O)_nR^3$ általános képletű csoportot – a képletben n jelentése 1 vagy 2 – tartalmazó (A) általános képletű vegyület előállítására egy L helyén $-SR^3$ általános képletű csoportot tartalmazó (A) általános képletű vegyületet oxidálnak, és/vagy

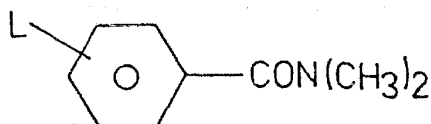
kívánt esetben az (A) általános képletű sav egy így



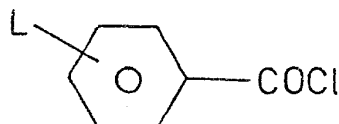
(A)



(B)



(C)



(D)

kapott 1–4 szénatomos alkilészterét a szabad savvá hidrolizálják, majd a savat kívánt esetben sóvá alakítják vagy kívánt esetben újra észteresítik és/vagy egy (A) általános képletű sav sóját kívánt esetben a megfelelő szabad savvá alakítják vissza.

A találmány szerinti vegyületek gyulladásgátló, fájdalomcsillapító hatásúak és alkalmasak a szülés késleltetésére és a spontán abortusz megakadályozására.

A találmány tárgya eljárás 5-benzoil-6-klór-(vagy bróm)-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]pirrol-1-karbonsavszármazékok és gyógyászati szempontból elfogadható, nem-toxikus alkilészterek és sók, valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerinti vegyületek gyulladásgátló, fájdalomcsillapító, trombocita-aggregációt gátló, fibrinolitikus és simaizom-görcsoldó hatásúak.

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

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R jelentése hidrogénatom, metilcsoport, klór- vagy brómatom, és az R szubsztituens a tiofénygyűrű 3-, 4- vagy 5-helyzetében lehet,

R¹ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxicsoport, klór-, fluor- vagy brómatom, és az R₁ szubsztituens a fenilcsoporton orto-, meta- vagy para-helyzetben lehet, és

R² és R³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport.

Az (IA) és (ID) általános képletű csoportokat tartalmazó (F) általános képletű vegyületeket a 4 087 539

számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás, az (IB) és (IC) általános képletű csoportokat tartalmazó (F) általános képletű vegyületeket pedig a 4 089 969 és a 4 097 579 számú Amerikai Egyesült államok-beli szabadalmi leírások ismertetik.

Az olyan (IB) általános képletű csoportot tartalmazó (F) általános képletű vegyületeket, amelyben R¹ jelentése metil-szulfonil vagy metil-szulfonil-csoport, a 4 232 038 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás ír le. Ezek a vegyületek mind hatásos gyulladásgátló, fájdalomcsillapító, trombocita-aggregációt gátló, fibrinolitikus és simaizom-görcsoldó szerek. A vegyületek alkalmazhatók megelőzésre illetve gyógyításra.

A találmány szerinti új vegyületeket az (A) általános képlettel jelöljük. Az (A) általános képletben Y jelentése klór- vagy brómatom, és

L jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxicsoport, bróm-, klór- vagy fluoratom vagy egy –S(O)_nR₃ általános képletű csoport – ahol

R₃ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és n jelentése 0, 1 vagy 2.

A találmány tárgyát képezi továbbá az (A) általános képletű vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható, nem-toxikus 1–4 szénatomos észtereknek, valamint sóinak az előállítása is.

Előnyös találmány szerinti vegyületek azok az (A) általános képletű vegyületek, amelyeknek (A) általános képletében Y jelentése klóratom és L jelentése metoxi-, metiltio-csoport, klór- vagy fluoratom. Ezek közül a vegyületek közül különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyeknek általános képletében Y jelentése klóratom és L jelentése klór- vagy fluoratom.

A találmány szerinti vegyületek – mint azt már említettük és a későbbiekben részletesen bemutatjuk – gyulladásgátló, fájdalomcsillapító és lázcillapító hatásúak és így alkalmazhatók emlősnél gyulladások, fájdalom és/vagy láz kezelésére. A találmány szerinti vegyületek simaizom-görcsoldó hatásúak és is gátolják a trombociták aggregációját.

A „gyógyászati szempontból elfogadható, nem-toxikus észterek és sók” egyenes vagy elágazó szénláncú, 1–4 szénatomos szénhidrogénekből származó „alkilésztereket” és szervesen vagy szerves bázisokból származó sókat jelentenek.

Ilyen gyógyászati szempontból elfogadható, nem-toxikus alkilészterek például a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-észterek.

A gyógyászati szempontból elfogadható, nem-toxikus, szerves bázisokkal képzett sók például a nátrium-, kálium-, litium-, ammónium-, kalcium-, magnézium-, vas(II)-, cink-, réz-, mangán(II)-, alumínium-, vas(III)- és mangán(IV)-sók. Különösen előnyösek az ammónium-, kálium-, nátrium-, kalcium- és magnéziumsók.

Gyógyászati szempontból elfogadható, nem-toxikus, szerves bázisokból származó sók például a primer, szekunder vagy tercier aminokból származó sók, helyettesített aminokból – beleértve a természetben előforduló aminokat is – származó sók, ciklusos aminokból és bázisos ioncserélő gyantákból, mint izopropil-aminból, trimetil-aminból, dietil-aminból, trietil-aminból, tripropil-aminból, etanol-aminból, 2-(dimetil-amino)-etanolból, 2-(diethyl-amino)-etanolból, trometaminból, diciklohexil-aminból, lizinből, argininből, hisztidinből, koffeinből, prokainból, hidrabaminból, kolinból, betainból, etilén-

-diaminból, glükóz-aminból, metil-glükaminból, teobrominból, purinból, piperazinból, piperidinből, N-etil-piperidinből és poliamin-gyantákból származó sók. Különösen előnyös szerves, nem-toxikus bázisok az izopropil-amin, a dietil-amin, az etanol-amin, a piperidin, a tro-

metamin, a ciklohexil-amin, a kolin és a koffein. Az 1–4 szénatomos alkilcsoportok például a metil-, az etil-, a propil-, az izopropil-, a butilcsoport. Az 1–4 szénatomos alkoxycsoportok például a metoxi-, az etoxi-, a propoxi-, az izopropoxi- és a butoxycsoport. A találmány szerinti vegyületek 1-karbonsav-származékok és a gyűrűrendszer számozása a (XIII) általános képletnél megadottak felel meg. Így például az olyan (A) általános képletű vegyület, ahol L jelentése hidrogénatom és Y jelentése klóratom, neve 5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav. A vegyület metil-észtere a metil-5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-2H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát.

A találmány szerinti új vegyületeket a 1) reakcióvázlat szerint állítjuk elő. A képletekben Ar jelentése az (IB) általános képletű csoport.

A találmány szerinti eljárás első lépésében a (II) képletű vegyület előállításánál az (I) képletű 2,5-dimetoxi-tetrahidrofuranat valamilyen szerves savban etanol-ammal reagáltatjuk. A reakcióban az etanol-amint általában a 2,5-dimetoxi-tetrahidrofuranra számítva 2–10-szeres feleslegben alkalmazzuk és a reakciót a szerves sav, előnyösen ecetsav feleslegében hajtjuk végre. A reakciót 50–125 °C hőmérsékleten, előnyösen 110–120 °C hőmérsékleten vagy a reakcióelegy forráspontján hajtjuk végre. A reakció 5–20 óra alatt fejeződik be és 115–120 °C hőmérsékleten a reakció legfeljebb 10 óráig tart. A reakciót lefolytathatjuk folyamatosan vagy szakaszosan, előnyösen szakaszosan dolgozunk.

A kapott 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolt valamilyen ismert módon észterezzük. Így például az 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolt valamilyen erős sav, mint kénsav jelenlétében ecetsavval reagáltatjuk és a reakcióelegyet olyan mértékben melegítjük, hogy a reakció folyamán keletkező víz ledesztilláljon. A pirrolt azonban előnyösen acetilkloriddal vagy ecetsavanhidriddel reagáltatjuk valamilyen megfelelő oldószerben és az acetilkloridot illetve ecetsavanhidridet moláris feleslegben alkalmazzuk. A reakció szobahőmérsékleten megy végbe és viszonylag rövid idő, legfeljebb 1–2 óra alatt befejeződik. A kapott 1-(2-acetoxi-etil)-pirrolt ismert módon, például megfelelő szerves oldószerrel való extrakcióval, az oldószer lepárlásával izoláljuk és tisztítjuk és így kapjuk a kívánt (III) képletű vegyületet.

A következő lépésben etoxalil-klorid vízmentes diklór-metánban készített lehűtött és kevert oldatához piridinnek vízmentes diklór-metánban készített oldatát adjuk és közben ügyelünk arra, hogy a reakcióelegy hőmérséklete –20 °C és –25 °C közötti maradjon. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyhez közel ekvimoláris mennyiségű (III) képletű 1-(2-acetoxi-etil)-pirrolt adunk vízmentes diklór-metánban és közben a reakcióelegy hőmérsékletét 0 °C és –20 °C közötti hőmérsékleten tartjuk. Vízrel történő mosás, szárítás, az oldószer eltávolítása és tisztítás után kapjuk az etil-1-(2-acetoxi-etil)-pirrol-2-glioxilátot.

A kapott (IV) képletű glioxilátot megfelelő klórozó vagy brómozószerrel klórozzuk vagy brómozunk. A selektivitás növelése céljából a reakciót alacsony hőmérsékleten folytatjuk le. Így tehát a (IV) képletű glioxilátot

– n. után valamilyen inert, vízmentes halogénezett alkán-oldószerben, mint diklór-metánban feloldottuk – lehűtjük –50 °C, előnyösen –70 °C hőmérsékletre. Megfelelő klórozószer a szulfuril-klorid, míg megfelelő brómozószer a bróm. A klórozó- illetve brómozószer adagolásának befejezése után a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni és ezalatt eltávolítjuk a szerves oldószerrel. A reakció befejeződése általában nem tart hosszabb ideig, mint a klórozó- illetve brómozószer beadagolása. A kapott 4-klór- illetve 4-bróm-pirrolt a többi vegyületektől ismert módon, például vékonyréteg-kromatográfián, oszlopkromatográfián, gáz-folyadék-kromatográfián vagy nagynyomású folyadékkromatográfián választjuk el.

A kapott (V) általános képletű 4-klór- vagy 4-bróm-glioxilátot ezután a megfelelő etil-1-(2-acetoxi-etil)-pirrol-2-glikoláttá redukáljuk. Az oxo-csoport szelektív redukcióját valamilyen redukálószerrel, mint valamilyen alkálifém-bórhidriddel (például kálium-bórhidriddel vagy előnyösen nátrium-bórhidriddel) végezzük metanol és víz elegyében készített oldatban. A reakció –10 °C és –60 °C közötti hőmérsékleten, a 4-klór-származék esetén előnyösen mintegy –30 °C hőmérsékleten, a 4-bróm-származék esetén előnyösen mintegy –50 °C hőmérsékleten megy végbe.

A következő lépésben jódot valamilyen száraz aromás szénhidrogénben, mint benzolban oldunk fel, majd inertgáz-légkörben (például argonban) trifenil-foszfént adunk hozzá. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadjuk az α-hidroxiacetát-származékot és a reakciót az α-hidroxycsoport eliminálódásához szükséges idővel folytatjuk. A 4-klór-származék esetén a reakció 5 óránál rövidebb idő alatt, általában 2,5 óra alatt megy végbe a visszafolyatási hőmérsékleten. A kapott vegyületet ismert módon izoláljuk.

A kapott (VII) általános képletű vegyületet ezután a megfelelő metil-1-(2-hidroxi-etil)-4-klór- vagy 4-bróm-pirrol-2-acetátszármazékká alakítjuk úgy, hogy a (VII) általános képletű vegyületet feloldjuk vízmentes metanolban és hozzáadjuk megfelelő mennyiségű 1,5-diaza-biciklo[4,3,0]non-5-én-t (DBN). A reakció általában szobahőmérsékleten inertgáz-légkörben (nitrogén) megy végbe és 20 óránál rövidebb idő alatt befejeződik. A reakcióidő a 4-klór-származék esetén általában mintegy 6 óra, a 4-bróm-származék esetén mintegy 18 óra. Megfelelő izolálás és tisztítás után a (VIII) általános képletű vegyületet kapjuk, amely a metil-1-(2-hidroxi-etil)-4-klór- vagy 4-bróm-pirrol-2-acetát.

A kapott (VIII) általános képletű vegyületet valamilyen tercier amin, például trietil-amin vagy piridin jelenlétében és adott esetben valamilyen ko-oldószer, például diklór-metán jelenlétében –10 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten 10 perc és 2 óra közötti ideig metánszulfonil-kloriddal a megfelelő (IX) általános képletű mezilát-származékká észtereszítjük. A (IX) általános képletű vegyületet ezután acetonitriles nátrium-jodid-oldattal reagáltatjuk a reakcióelegy visszafolyatási hőmérsékletén 1–10 órán keresztül és így a megfelelő (X) általános képletű N-(2-jód-etil)-pirrol-származékot kapjuk.

A (X) általános képletű jód-etil-pirrol-származéknak nátrium-hidriddel valamilyen megfelelő oldószerben, mint dimetil-formamidban végbemenő reakciója során a metil-1,2-dihidro-3H-6-klór- illetve -6-bróm-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát-ot kapjuk. Ezt a ciklizálási

reakciót inertgáz-légkörben, például argon- vagy nitrogén-légkörben folytatjuk le 15–40 °C hőmérsékleten 15 perc és 4 óra közötti ideig. A legjobb eredményeket akkor kapjuk, ha a reakciót szobahőmérsékleten 30 percig folytatjuk le.

A (VII) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy a (IX) általános képletű mezilát-származékot közvetlenül ciklizáljuk nátrium-hidriddel dimetil-formamidban –10 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten 30 perc és 2 óra közötti ideig.

A (XI) általános képletű vegyületnek valamilyen (XVI) általános képletű amiddal – a (XVI) általános képletben Ar jelentése a már megadott – történő kondenzálása során a megfelelő (XII) általános képletű metil-5-aroil-1,2-dihidro-3H-6-klór- illetve -6-bróm-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karboxilát-ot kapjuk. A reakciót valamilyen inert szerves aprotikus oldószerben, foszfor-oxiklorid jelenlétében folytatjuk le a reakcióelegy visszafolyatási hőmérsékletén 1–175 óra alatt inertgáz-légkörben, ezt követően a reakcióelegyet nátrium-acetát jelenlétében 2–10 óráig visszafolyatjuk. A foszfor-oxiklorid helyett más savkloridot, mint például foszfén vagy oxalil-kloridot is alkalmazhatunk.

A kondenzációt előnyösen úgy hajtjuk végre, hogy a (XI) általános képletű vegyületet valamilyen megfelelő oldószerben 1,1–5 mól ekvivalens amid és foszfor-oxiklorid ugyanabban az oldószerben készített visszafolyatott keverékéhez adjuk hozzá, majd a kapott reakcióelegyet 6–72 órán keresztül argon-légkörben visszafolyatjuk és a kapott reakcióelegyhez 3–10 mól ekvivalens nátrium-acetát-ot adunk, majd a reakcióelegyet további 4–6 órán keresztül visszafolyatjuk.

Ebben a reakcióban megfelelő oldószerek a halogénezett szénhidrogének, mint az 1,2-diklór-etán, a kloroform, a széntetraklorid, továbbá a dimetoxi-etán és a tetrahidrofurán. Előnyös oldószer az 1,2-diklór-etán.

A reakcióban alkalmazható N,N-dimetil-arilamidok például a következők:

N,N-dimetil-benzamid;
N,N-dimetil-o-toluamid;
N,N-dimetil-m-toluamid;
N,N-dimetil-p-toluamid;
N,N-dimetil-p-etil-benzamid;
N,N-dimetil-o-propil-benzamid;
N,N-dimetil-m-butil-benzamid;
N,N-dimetil-o-metoxi-benzamid;
N,N-dimetil-m-metoxi-benzamid;
N,N-dimetil-p-etoxi-benzamid;
N,N-dimetil-p-izopropoxi-benzamid;
N,N-dimetil-p-butoxi-benzamid;
N,N-dimetil-o-klór-benzamid;
N,N-dimetil-m-klór-benzamid;
N,N-dimetil-p-klór-benzamid;
N,N-dimetil-o-fluor-benzamid;
N,N-dimetil-p-fluor-benzamid;
N,N-dimetil-m-bróm-benzamid;
N,N-dimetil-p-bróm-benzamid;
N,N-dimetil-p-metiltio-benzamid;
N,N-dimetil-m-etiltio-benzamid;
N,N-dimetil-p-propiltio-benzamid;
N,N-dimetil-o-(metil-szulfonil)-benzamid;
N,N-dimetil-m-(etil-szulfonil)-benzamid;
N,N-dimetil-p-(butil-szulfonil)-benzamid;
N,N-dimetil-o-(etil-szulfonil)-benzamid;
N,N-dimetil-m-(metil-szulfonil)-benzamid;

N,N-dimetil-p-(izopropil-szulfonil)-benzamid.

Ezek az amidok ismertek és kereskedelemben hozzáférhetők illetve ismert módon állíthatók elő, például úgy, hogy a megfelelő savat savkloriddal alakítjuk és ezt dimetil-aminnal kezeljük.

A (XII) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy a (XI) általános képletű vegyületet valamilyen (XVII) általános képletű savkloriddal – a (XVII) általános képletben Ar jelentése a már megadott – kezeljük. A reakciót inertgázlégkörben (például argonban) és valamilyen megfelelő szénhidrogénoldószerben, például xilolban folytatjuk le. Alkalmazható savkloridok a felsorolt N,N-dimetil-arilamidoknak megfelelő savkloridok, azaz

benzoil-klorid;
o-toluol-klorid;
m-toluol-klorid;
p-toluol-klorid;
p-etil-benzoil-klorid;
o-propil-benzoil-klorid;
m-butil-benzoil-klorid;
o-metoxi-benzoil-klorid;
m-metoxi-benzoil-klorid;
p-etoxi-benzoil-klorid;
p-izopropoxi-benzoil-klorid;
p-butoxi-benzoil-klorid;
o-klór-benzoil-klorid;
m-klór-benzoil-klorid;
p-klór-benzoil-klorid;
o-fluor-benzoil-klorid;
p-fluor-benzoil-klorid;
m-bróm-benzoil-klorid;
p-bróm-benzoil-klorid;
p-(metil-tio)-benzoil-klorid;
m-(etil-tio)-benzoil-klorid;
p-propiltio-benzoil-klorid;
o-(metil-szulfonil)-benzoil-klorid;
m-(etil-szulfonil)-benzoil-klorid;
p-(butil-szulfonil)-benzoil-klorid;
o-(etil-szulfonil)-benzoil-klorid;
m-(metil-szulfonil)-benzoil-klorid;
p-(izopropil-szulfonil)-benzoil-klorid.

Ezek a savkloridok ismertek, kereskedelemben hozzáférhetők illetve ismert módon állíthatók elő a megfelelő savakból.

A (XII) általános képletű vegyület metilészter-csoportjának lúgos hidrolízisével a megfelelő (XIII) általános képletű savat kapjuk. A hidrolízist ismert módon folytatjuk le valamilyen alkálifém-hidroxiddal vagy -karbonáttal, például nátrium-hidroxiddal, kálium-hidroxiddal, nátrium-karbonáttal vagy kálium-karbonáttal valamilyen rövidszénláncú alifás alkoholban, például metanolban vagy etanolban szobahőmérséklet és a reakcióelegy visszafolyatási hőmérséklete közötti hőmérsékleten 15 perc és 2 óra közötti ideig inertgázlégkörben. A hidrolízist előnyösen vizes metanolos kálium-hidroxid-oldattal a reakcióelegy visszafolyatási hőmérsékletén 30 percig folytatjuk le.

A vegyületeket kívánt esetben bármilyen elválasztási vagy tisztítási módszerrel, például extrakcióval, szűréssel, bepárlással, desztillációval, kristályosítással, vékonyrétegkromatográfián, oszlopkromatográfián, nagynyomású folyadékkromatográfián vagy ezek kombinációjával izolálhatjuk. Megfelelő elválasztási illetve tisztítási eljárásokat ismertet például a 4 087 539,

4 089 969, 4 097 579 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás.

Az 5-(alkilszulfonil)- és 5-(alkilszulfonil-benzoil)-6-klór- vagy -6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karbonsav-származékok a 2) reakcióvázlat szerinti módon is előállíthatók.

Eszerint a reakcióvázlat szerint az 1) reakcióvázlat szerint előállított 5-(alkiltio-benzoil)-6-klór- illetve -6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karbonsav-származékot megfelelő oxidációs módszerrel a megfelelő alkilszulfonil-benzoil-származékká alakítjuk. Az 5-(alkiltio-benzoil)-származékot például úgy alakítjuk a megfelelő 5-alkilszulfonil-benzoil-származékká, hogy megfelelő oxidálószerrel kezeljük -10°C és mintegy -20°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0°C hőmérsékleten. Megfelelő oxidálószernek például a nátrium-perjodát, a m-klór-perbenzoesav, a cérium-ammónium-nitrát, a hidrogén-peroxid-tartalmú szelén-dioxid. Általában az alkalmazott alkiltio-benzoil-származékkal azonos moláris mennyiségű oxidálószerrel alkalmazunk. A reakció általában 24 óra alatt befejeződik.

Az 5-(alkiltio-benzoil)-származékoknak a megfelelő 5-(alkilszulfonil)-benzoil-származékokká történő átalakításához oxidálószerreket, mint például m-klór-perbenzoesavat, perftálsavat, peracetsavat alkalmazunk. A reakció -10°C és $+10^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, előnyösen -5°C és 0°C közötti hőmérsékleten megy végbe. Az oxidálószerrel általában az 5-alkiltio-benzoil-származékokra számítva kétszeres moláris mennyiségben alkalmazzuk.

Az 5-(alkilszulfonil)- és az 5-(alkilszulfonil)-származékokat kívánt esetben bármilyen elválasztási vagy tisztítási módszerrel, például extrakcióval, szűréssel, bepárlással, desztillációval, kristályosítással, vékonyrétegekromatográfián, oszlopkromatográfián, nagynyomású folyadékkromatográfián vagy ezek kombinációjával izolálhatjuk. Megfelelő elválasztási illetve tisztítási eljárásokat ismertet például a 4 087 539, 4 089 969, 4 097 579 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás. Természetesen ezzel egyenértékű elválasztási és izolálási módszerek is alkalmazhatók.

A találmány szerinti (A) általános képletű vegyületek — az (A) általános képletben Y és L jelentése a már megadott — és gyógyászati szempontból elfogadható, nem-toxikus észterei és sói hatásos gyulladásgátló, fájdalomcsillapító, lázcsillapító, érgörcsgátló (például migrén ellen), trombocita-aggregációt gátló, fibrinolitikus és simaizom-görcsoldó (például dysmenorhea kezelésére) szerek. A vegyületek mind a megelőzésben, mind a gyógyításban alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó készítmények alkalmazhatók tehát gyulladások és/vagy fájdalom csillapítására. Így például kezelhetők a vázizomzat, a porc és egyéb szövetek gyulladásos megbetegedései, mint például a reuma, zúzódások, repedések, ízületi gyulladás, csonttörés, post-traumás állapot, a baktériumos fertőzés következtében fellépő gyulladások, a köszvény. Az előnyös találmány szerinti vegyületek jobb gyulladásgátló hatással rendelkeznek mint az ismert gyulladásgátlószerreket. Gyulladás alatt értjük a gyulladással kapcsolatban fellépő fájdalmat és lázat is. A találmány szerinti vegyületek képesek ezeknek a tüneteknek csakúgy, mint magának a gyulladásnak az enyhítésére. A találmány szerinti vegyületek olyan fájdalom kezelésére is alkalmasak, amelyek nem feltétlenül gyulladással

kapcsolatosak, például a migrén vagy műtétek utáni fájdalom.

Kisállatszűrővizsgálatokat végeztünk a gyulladásgátló hatás meghatározására, mégpedig patkányokon a carrageenin által indukált mancsgyulladás Winter és társai (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544–547 (1962)) szerinti vizsgálatával, valamint a gyapotpellet-granuloma Meier és társai (Experienta 6, 469–471 (1950)) szerinti vizsgálataival.

Bizonyos esetekben a gyulladásgátló hatás a Pearson (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 91, 95–101 (1956)) szerinti adjuváns arthritis vizsgálattal is meghatározható. In vitro vizsgálatok, például Dayer és társai (J. Exp. Med. 145, 1399–1404 (1977)) szerint rheumatoid arthritis-ben szenvedő betegek ízületi nedvével végzett vizsgálatok is alkalmasak arra, hogy megmutassák, rendelkezik-e a kérdéses vegyület gyulladásgátló hatással.

A fájdalomcsillapító hatás meghatározására végzett kísérletvizsgálat például a Hendershot és Forsaith (J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237–240 (1959)) szerinti egeren végzett fájdalomcsillapítási vizsgálat.

A lázcsillapító hatást általában a megadottak szerint meghatározott gyulladásgátló hatással jellemezzük.

A trombocita-aggregációt gátló hatást turbidimetriás módszerrel Born (J. Physiol. (Lond) 162, 67–68 (1962)) szerint határozzuk meg.

A vegyületek simaizom-görcsoldóként kifejtett hatását in vitro vizsgálatban Vickery (Prostaglandins Med. 2, 299–315 (1979)) vagy Vickery (Prostaglandins Med. 2, 225–235 (1979)) szerint határozzuk meg.

A találmány szerinti (A) általános képletű vegyületeket — az (A) általános képletben Y és L jelentése a már megadott — és gyógyászati szempontból elfogadható nem-toxikus észtereket és sókat a gyulladások, fájdalom és láz kezelésére és megelőzésére általánosan alkalmazott gyógyszerekkel azonos módon adagoljuk. Az adagolás történhet például orálisan, parenterálisan vagy topikusan szilárd, fél-szilárd vagy folyékony adagolási formákban, például tabletták, kúpok, pilulák, kapszulák, porok, oldatok, szuszpenziók, emulziók, krémek, aeroszolok, kenőcsök formájában, előnyösen egyszeri adagot tartalmazó adagolási formákban. A kompozíciók ismert gyógyászati hordozóanyagokat vagy kötőanyagokat és valamilyen (A) általános képletű — az (A) általános képletben A és L jelentése a már megadott — hatóanyagot, ennek gyógyászati szempontból elfogadható, nem-toxikus észterét vagy sóját tartalmazza, ezen kívül tartalmazhatnak más gyógyszeripari segédanyagot, hordozóanyagot, adjuvánt is.

A találmány szerinti készítményeket előnyösen orálisan adagoljuk a betegség fokától függő napi adagolásban. A napi adag általában $0,02$ – 20 mg/kg testsúly (A) általános képletű — az (A) általános képletben Y és L jelentése a már megadott — hatóanyag, ennek gyógyászati szempontból elfogadható, nem-toxikus észtere vagy sója. Legtöbb esetben a napi adag $0,05$ – 2 mg/kg testsúly. Így például egy 70 kg súlyú ember napi adagja $1,4$ – 1400 mg, előnyösen $3,5$ – 140 mg.

Az orális adagolás céljára készített gyógyászatiilag elfogadható, nem-toxikus kompozíciót az általánosan alkalmazott kötőanyagokkal, mint például gyógyászati minőségű mannittal, laktózzal, keményítővel, magnézium-sztearáttal, nátrium-szacharinnal, talkummal, cellulózzal, glükózzal, zselatinnal, szukrózzal, magnézium-karbonáttal keverjük össze. Ezeket a kompozíciókat olda-

tok, szuszpenziók, tabletták, pilulák, kapszulák, porok és késleltetett hatóanyagleadású készítmények formájában alkalmazzuk.

A kompozíciók általában tabletták vagy pilulák formájában kerülnek alkalmazásra és így a kompozíciók a hatóanyag mellett valamilyen hígítószer, például laktózt, szukrózt, dikalcium-foszfátot, dezintegránst, például keményítőt vagy származékait, sikosítóanyagot, például magnézium-sztearátot, valamint kötőanyagot, például keményítőt, akácmérgát, polivinilpirrolidont, zselatint, cellulózt és ezek származékait tartalmaznak.

A gyógyászati elfogadható kompozíciók általában 1–90 súly% találmány szerinti hatóanyagot és 99–10 súly% megfelelő gyógyászati segédanyagot tartalmaznak. A kompozíció előnyösen 3,5–60 súly% hatóanyagot és a fennmaradó részben megfelelő segédanyagot tartalmaz.

A találmány szerinti (A) általános képletű vegyületeket – az (A) általános képletben Y és L jelentése a már megadott – és gyógyászati szempontból elfogadható, nem-toxikus észtereket és sókat kúpokká, például polietilenglikolnak (PEG), mint PEG 1000 (96 %) és PEG 4000 (4 %) hordozóanyagként történő alkalmazásával alakítjuk. A folyékony gyógyászati készítményeket például úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot és az adjuvánsot például valamilyen hordozóanyagban, például vízben, sóoldatban, vizes dextróz-oldatban, glicerinen vagy etanolban oldjuk fel, illetve diszpergáljuk. A gyógyászati készítmény kívánt esetben kis mennyiségben valamilyen nem-toxikus segédanyagot, mint nedvesítőszer, emulgeátort, pH-beállítószer, például nátrium-acetátot, szorbitán-monolaurátot, trietanol-amin-oleátot is tartalmazhat.

Az adagolási formákat ismert módon, például a Remington: Pharmaceutical Sciences, Max Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 14. kiadás (1970) szerint állítjuk elő. A kompozíciók a betegség kezeléséhez szükséges mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti (A) általános képletű vegyületek – az (A) általános képletben Y és L jelentése a már megadott – és gyógyászati szempontból elfogadható, nem-toxikus észterei és sói a méh simaizomzatára is görcsoldó hatásúak és így alkalmasak emlősök terhességének az anya és/vagy a magzat szempontjából szükséges ideig történő fenntartására, amíg orvosi szempontból az anya és/vagy a magzat számára a legkedvezőbb a terhesség befejezése. Bizonyos esetekben azonban, ha a szülés már megindult (például az anya méhösszehúzódást tapasztal, különösen a végső szakaszban), a gyógyszer adagolásával nem tartható fenn a terhességi állapot meghatározatlan ideig. Ilyen esetekben a terhességet az anya és/vagy a magzat szempontjából kedvező ideig „meg lehet nyújtani”.

A találmány szerinti (A) általános képletű vegyületeket – az (A) általános képletben Y és L jelentése a már megadott – és gyógyászati szempontból elfogadható, nem-toxikus észtereket és sókat tartalmazó gyógyászati készítmények különösen a szülés kezdetének késleltetésére illetve a szülés későbbi időpontra való eltolására használhatók. A „szülés kezdetének késleltetése” azt jelenti, hogy a méhizom összehúzódásainak megindulása után az (A) általános képletű vegyületek – az (A) általános képletben Y és L jelentése a már megadott – vagy gyógyászati szempontból elfogadható, nem-toxikus észterek vagy sók adagolásával a szülést késleltetjük. Így

például ez a kifejezés magában foglalja a terhesség elején bekövetkező abortusz megakadályozását (azaz mielőtt a magzat „életképes”), valamint a koraszülés késleltetését, amely a terhesség későbbi szakaszának során következhet be, amikor a magzat már „életképes”. Mindkét esetben a készítményeket profilaktikus szerekként alkalmazzuk, mivel az adagolás célja a szülés megindulásának a megakadályozása. Ez a kezelés különösen például olyan asszonyoknál hasznos, akiknek több spontán abortuszuk, elvetélésük vagy koraszülésük (azaz teljes idő előtti szülésük) volt. A fenti alkalmazás akkor is célszerű, ha bizonyos előjelek alapján várható, hogy a terhesség hamarabb véget érne, mint az az anyára és/vagy a magzatra kedvező.

Állatoknál szintén alkalmazható ez a kezelés, hogy az állatok ellését körülbelül egy időpontra szabályozzuk be vagy a kívánt időben és helyen tudjuk lefolytatni, ahol a születés megfelelő körülmények között megy végbe.

A „szülés későbbi időpontra való eltolása” azt jelenti, hogy a méhizom összehúzódásainak megindulása után az (A) általános képletű vegyületeknek – az (A) általános képletben Y és L jelentése a már megadott – vagy ezeknek gyógyászati szempontból elfogadható észtereinek vagy sóinak az adagolásával késleltetjük a szülést. A vegyületek adagolásával elért hatást befolyásolja a páciens állapota, valamint az, hogy a terhességi időn belül mikor kezdődtek meg az összehúzódások, valamint az összehúzódások sűrűsége és időtartama. A vegyületek adagolásának hatására csökkenhet az összehúzódások erőssége és/vagy időtartama (a „késleltetett” szülés gyakorlati esete) vagy teljesen leállhatnak az összehúzódások. Mindkét esetben – mint már említettük – a páciens állapotától függően megnyúlik a terhességi idő. A hatás gyengébb vagy erősebb lehet. Ilyen alkalmazással megelőzhető a spontán abortusz, könnyebben és/vagy kevésbé fájdalmasan vezethető le a szülés vagy megfelelőbb időben és/vagy helyen folytatható le.

Minden esetben a találmány szerinti (A) általános képletű vegyületeknek – az (A) általános képletben Y és L jelentése a már megadott – vagy gyógyászati szempontból elfogadható, nem-toxikus észtereknek vagy sóknak méh-simaizom görcsoldóként történő alkalmazása esetén a legjobb és/vagy a legelfogadhatóbb orvosi (vagy állatorvosi) gyakorlattal egyezően kell cselekedni, ami az anya és/vagy a magzat szempontjából a legcélszerűbb. Az adagolást a teljes időn túl nem folytathatjuk olyan hosszú ideig, hogy a magzat elpusztuljon.

A találmány szerinti (A) általános képletű vegyületeknek – az (A) általános képletben Y és L jelentése a már megadott –, gyógyászati szempontból elfogadható észtereiknek vagy sóinak gyógyászati hatásos mennyiségét tartalmazó kompozíciót bármilyen ismert módon adagolhatjuk a terhes emlősnek. A vegyület adagolható magában vagy más vegyülettel vagy vegyületekkel kombinálva – vagy mint már említettük – más gyógyszeripari segédanyagokkal, hordozóanyagokkal, adjuvánsokkal együtt.

Az alkalmazásra kerülő gyógyászati készítmények lehetnek tabletták, hüvely- vagy méh-tabletták vagy kúpok, pilulák, kapszulák, folyékony oldatok, szuszpenziók, előnyösen egyszeri adagolásnak megfelelő pontos adagot tartalmazó készítmények. Általánosan használt nem-toxikus szilárd hordozóanyag például a gyógyszerminőségű mannit, laktóz, keményítő, magnézium-sztearát, nátrium-szacharin, talkum, cellulóz, glü-

köz, zselatin, szukróz, magnézium-karbonát. A hatóanyagot — mint már említettük — hordozóanyagként például polialkilénlikollokkal, mint polipropilénlikollal alakíthatjuk kúpokká. Folyékony gyógyászati készítményeket például úgy állítunk elő, hogy a hatóanyagot és adott esetben az adjuvánt valamilyen hordozóanyagban, mint vízben, sóoldatban, vizes dextróz-oldatban, glicerinben, etanolban oldjuk vagy diszpergáljuk. A gyógyászati készítmény kívánt esetben kis mennyiségben valamilyen nem-toxikus segédanyagot, mint nedvesítőszer, emulgeátort, pH-beállítószer, például nátrium-acetátot, szorbitán-monolaurátot, tirtanol-amin-oleátot is tartalmazhat. Az adagolási formákat ismert módon állítjuk elő, például a Remington: Pharmaceutical Sciences, Max Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 14. kiadás (1970) szerint. A kompozíciók olyan mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak, amely elegendő a szülés kezdetének késleltetésére illetve — ha már a méhösszehúzódások megkezdődtek — a szülés későbbi időpontra való eltolására. A napi adag általában 0,5–25 mg/kg testsúly és adagolható egyszerre vagy három vagy négy kisebb adagban naponta. A hatóanyag mennyisége természetesen függ a vegyület viszonylagos hatásosságától.

Az alábbi példák találmányunkat közelebbről bemutatják, anélkül azonban, hogy bármilyen szempontból korlátoznák azt. Példáinkban a folyadékok keverési arányait térfogatarányban adjuk meg. Ha mást meg nem adunk, a reakciókat szobahőmérsékleten (20–30 °C hőmérsékleten) folytatjuk le.

A példákban a zárójelben megadott hivatkozások az 1) és 2) reakcióvázlatban feltüntetett képleteket jelentik.

1. példa

Etil-1-(2-acetoxi-etil)-pirrol-2-glioxalát előállítás

Ecetsavat (32,2 l) bemérünk reaktorba, majd 1 óra alatt hozzáadunk 26,1 kg etanol-amint, miközben a hőmérsékletet 54 °C hőmérséklet alatt tartjuk. A kapott reakcióelegyet lehűtjük 28 °C hőmérsékletre, majd beviszünk a reaktorba 2,5-dimetoxi-tetrahidrofuránt (12,5 l) és a reaktor tartalmát 8 órán keresztül 111–119 °C hőmérsékleten melegítjük, majd lehűtjük 20 °C hőmérsékletre. Az így kapott reakcióelegyet telített nátrium-klorid-oldattal (80 l) és vízzel (54 l) hígítjuk, majd 2 × 80 l etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat 80 l telített nátrium-klorid-oldattal, 80 l telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 2 × 80 l telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázisokat 2,25 kg nátrium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban 40 l térfogatra pároljuk be. A kapott oldatot 15 percig 13,5 kg szilikagéllel 40 l hexánnal kezeljük. A szilikagélt szűréssel elválasztjuk és 80 l etil-acetát/hexán (1:1) eleggyel, majd 5 l ugyanilyen oldószer-eleggyel mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékokat vákuumban csaknem szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot feloldjuk 10 l metanolban és szárazra pároljuk. A metanolos bepárlást ezután megismételjük. A visszamaradó anyagot feloldjuk 40 l metanolban és az oldathoz 39,65 g nátriumot adunk. A kapott oldatot 45 percig visszafolyatjuk, majd lehűtjük 20 °C hőmérsékletre. A kapott oldathoz ecetsavat (98,5 ml) adunk. A kapott oldatot szárazra pároljuk és így kapjuk az 1-(2-hidroxi-etil)-pirrol-t ((II) képletű vegyület).

A kapott terméket F. F. Blicheand, E. S. Blake,

J. Am. Chem. Soc., 53, 1015 (1931) szerint ecetsav-anhidriddel reagáltatjuk. 1-(2-hidroxi-etil)-pirrol (147 g, 1,32 mól), piridin (415 ml) és ecetsavanhidrid (139 ml) keverékét 0,5 órán keresztül gőzfürdőn melegítjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük szobahőmérsékletre, vízbe (egy l) öntjük és a kapott elegyet etil-acetátba (3 × egy l) extraháljuk. Az extraktumot egymást követően híg sósav-oldattal, telített nátrium-klorid-oldattal, híg nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd ismét telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A kapott extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk és a visszamaradó anyagot (150 g) Florisil aktivált magnézium-szilikát oszlopon kromatografáljuk. A kívánt terméket hexán/diklór-metán (1:1) eleggyel eluáljuk és így 128 g (55 %) 1-(2-acetoxi-etil)-pirrol-t kapunk olajos anyag formájában, amelynek azonosítási adatai megfelelnek az előírt értékeknek. Etóxilil-klorid (136 g, 1 mól) száraz diklór-metánban (2 l) készített oldatához keverés és hűtés közben hozzáadjuk piridin (89 ml) vízmentes diklór-metánban (2 l) készített oldatát olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy hőmérséklete –20 °C és –25 °C között legyen. Az adagolás befejezése után 1-(2-acetoxi-etil)-pirrol (128 g, 0,84 mól) száraz diklór-metánban (2 l) készített oldatát adagoljuk olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy hőmérséklete –20 °C és 0 °C közötti legyen. A reakcióelegyet ezután –20 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten 2 órán keresztül, majd szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. A kapott reakcióelegyet egymást követően híg sósav-oldattal, híg nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk, így 211 g visszamaradó olajos anyagot kapunk, amelyet Florisil aktivált magnézium-szilikát oszlopon kromatografálunk. A terméket hexán/etil-acetát (először 19:1, majd 4:1 arányú) eleggyel eluáljuk és így 151 g (71 %) etil-1-(2-acetoxi-etil)-pirrol-2-glioxalát-ot kapunk olajos anyag formájában, amelynek fizikai jellemzői a következők:

UV 208 sh, 245, 311 mm (ϵ 2820, 4170, 11800)

IR (CHCl_3):

1740, 1665 cm^{-1}

Tömegspektrum: 253 (M^+)

2. példa

Etil-1-(2-acetoxi-etil)-4-klór-pirrol-2-glioxalát előállítása

A. Az 1. példa szerint előállított etil-1-(2-acetoxi-etil)-pirrol-2-glioxalát-ot (40,5 g, 0,16 mól) feloldjuk vízmentes diklór-metánban (900 ml) és lehűtjük –70 °C hőmérsékletre. Frissen desztillált szulfuril-kloridot (13,7 ml, 0,17 mól) adunk cseppenként a reakcióelegyhez. Az adagolás befejezése után az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakcióelegynek 2 óráig ezen a hőmérsékleten való tartása után a vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat (szilikagél, hexán/etil-acetát 80:20) azt mutatja, hogy kiindulási anyag már nincsen jelen. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a visszamaradó olajos anyagot diklór-metánban (300 ml) oldjuk és vízzel semlegesre mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot, amelynek súlya 63 g szilikagél (800 g), eluálószerként hexán/etil-acetát (90:10) elegyet használva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

19 g (41 %) etil-1-(2-acetoxi-etil)-4-klór-pirrol-2-glioxalát-ot ((V) képletű vegyület, Y jelentése klóratom) kapunk, amelynek fizikai jellemzői a következők:

UV: 275, 310 nm (ϵ 5630, 9340)

IR: 1743, 1654 cm^{-1} (CHCl_3)

NMR (CDCl_3):

1,44 (t, 3H, $J = 7,2$)

2,07 (s, 3H)

4,00 (s, 2H)

4,23 – 4,70 (m, 6H)

7,00 (d, $J = 1,8$, 1H)

7,27 (d, $J = 1,8$, 1H)

Tömegspektrum 287 (M^+)

Elemanalízis ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClNO}_5$):

számított:	50,09 % C	4,90 % H	12,32 % Cl
kapott:	50,12 % C	4,95 % H	12,35 % Cl

3. példa

Etil-1-(2-acetoxi-etil)-4-bróm-pirrol-2-glioxalát előállítása

14,77 g (58,3 mmól) etil-1-(2-acetoxi-etil)-pirrol-2-glioxalát 200 ml vízmentes diklór-metánban készített, -75°C hőmérsékletre lehűtött oldatához keverés közben hozzásepegtetünk 3 ml (58,3 mmól) brómot. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 2,5 órán keresztül hagyjuk -75°C hőmérsékleten, majd hagyjuk, hogy a hőmérséklet szobahőmérsékletre emelkedjen. Az oldószeret vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyaghoz diklór-metánt adunk, és a kapott oldatot egymást követően vízzel, 10 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószeret vákuumban eltávolítjuk. A kapott nyers terméket (18,3 g) Florisil-en (1 kg), eluálószerként hexán/etil-acetát (9:1) elegyet használva oszlop-kromatografáljuk. Az oldószer eltávolítása után 10,1 g (56 %) etil-1-(2-acetoxi-etil)-4-bróm-pirrol-2-glioxalátot kapunk olajos anyag formájában, amelynek fizikai jellemzői a következők:

UV: 270, 310 nm (ϵ 5500, 8910)

IR (CHCl_3):

1736, 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3):

1,41 (t, 3H, $J = 7,4$)

2,03 (s, 3H)

4,20 – 4,70 (m, 6H)

7,00 (d, 1H, $J = 1,8$)

7,33 (d, 1H, $J = 1,8$)

Tömegspektrum: 331,333 (M^+)

Elemanalízis ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}_5$):

számított:	43,38 % C	4,24 % H	24,06 % Br
kapott:	43,33 % C	5,29 % H	24,01 % Br

4. példa

A. Etil-1-(2-acetoxi-etil)-4-klór-pirrol-2-acetát előállítása

Víznek (25 ml) metanolban (300 ml) készített oldatát szárazjégszéntetraklorid) acetone-fürdőben lehűtjük -30°C hőmérsékletre és hozzáadunk 23,7 g nátrium-bór-hidrid-et. Amikor a reakció már nem túl erősen megy végbe, hozzásepegtetjük a reakcióelegyhez 40 g (0,139 mól) etil-1-(2-acetoxi-etil)-4-klór-pirrol-2-glioxalát

metanolban (400 ml) készített oldatát olyan sebességgel, hogy reakcióelegy hőmérséklete ne emelkedjen -20°C fölé. A reakcióelegyet 2 órán keresztül ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd hozzáadjuk 21,5 ml ecetsav 320 ml vízben készített oldatát. A kapott reakcióelegyet 1 órán keresztül keverjük -30°C hőmérsékleten és ezalatt fehér csapadék válik ki. Ezt a szilárd anyagot szűrővel összegyűjtjük és diklór-metánban oldjuk. A szerves oldatot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 33,15 g szilárd terméket kapunk, amely a vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat alapján homogén. Diklór-metán/hexán elegyből történő átkristályosítás után kapjuk az etil-1-(2-acetoxi-etil)-4-klór-pirrol-2-glikolátot, amelynek olvadáspontja $60-61^\circ\text{C}$ ((VI) képletű vegyület, Y jelentése klóratom).

Argon-atmoszférában 27,9 g (0,11 mól) jódot feloldunk 400 ml száraz benzolban, majd hozzáadunk 57,7 g (0,22 mól) trifenil-foszfint. A reakcióelegyet 5–10 percig keverjük, majd egyszerre hozzáadunk 32,0 g (0,11 mól) α -hidroxietil-acetát-származékot. A kapott reakcióelegyet 2,5 órán keresztül visszafolyatjuk. Ezalatt a trifenil-foszfint-oxid kiválik az oldatból. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet lehűtjük és a szilárd anyagot szűrővel elválasztjuk. A szűrőletet 10 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal (vízben készített) mossuk. A kapott oldatot nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A kapott sötét színű olajat Florisil égetett aktívált magnézium-szilikátoszlopon, eluálószerként hexán/etil-acetát (90:10) elegyet használva, kromatográfiásan tisztítjuk. Így 26 g (83 %) etil-1-(2-acetoxi-etil)-4-klór-pirrol-2-acetát-ot ((VII) képletű vegyület, Y jelentése klóratom) kapunk, amelynek fizikai jellemzői a következők:

UV: 218 nm (ϵ 6460)

IR: 1736 cm^{-1} (CHCl_3)

NMR (CDCl_3):

1,24 (t, 3H, $J = 7,1$)

2,5 (s, 3H)

3,60 (s, 2H)

3,93 – 4,40 (m, 6H)

6,00 (d, 1H, $J = 1,8$)

6,60 (d, 1H, $J = 1,8$)

Tömegspektrum 273 (M^+)

Elemanalízis ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$):

számított:	52,65 % C	5,89 % H	5,11 % N
kapott:	52,57 % C	5,90 % H	5,09 % N

B. Etil-1-(2-acetoxi-etil)-4-bróm-pirrol-2-acetát előállítás

2,5 ml vizet tartalmazó metanolt (100 ml) lehűtünk -50°C hőmérsékletre és keverés közben hozzáadunk 3,04 g nátrium-bór-hidridet (81,2 mmól). 5 perc elteltével 8,9 g (26,7 mmól) etil-1-(2-acetoxi-etil)-2-bróm-pirrol-2-glioxalát 40 ml metanolban készített oldatát adjuk a reakcióelegyhez olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy hőmérséklete ne emelkedjen -40°C fölé. A reakcióelegyet 1 óráig hagyjuk ezen a hőmérsékleten, majd hozzáadunk 50 %-os vizes ecetsav-oldatot, míg az oldat enyhén savas lesz. Ezután a metanolt vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyaghoz 100 ml etil-acetátot adunk, a szerves fázist alaposan mossuk telített oldattal, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószeret vákuumban eltávolítjuk, ekkor a visszamaradó anyagot

alacsony hőmérsékleten (szárazjég/acetonfűrdő) azonnal kristályosítjuk éterből. A kapott etil-1-(2-acetoxi-etil)-4-bróm-2-glikolát (6,0 g, 67 %) olvadáspontja 59 °C, de a vegyület nem stabil és ezért -10 °C hőmérsékleten evakuált edényben tartjuk.

Jód (7,37 g, 29,0 mmól) vízmentes benzolban (300 ml) készített oldatához nitrogénatmoszférában trifenil-foszfint (15,2 g, 58,0 mmól) adunk. A reakcióelegyet 10 percig keverjük, majd egyszerre hozzáadjuk etil-glioxalát (9,7 g, 29,0 mmól) száraz benzolban (100 ml) készített oldatát. A kapott reakcióelegyet 18 órán keresztül hagyjuk szobahőmérsékleten állni. Az ezalatt kiváló szilárd csapadékot szűréssel összegyűjtjük, alaposan mossuk éterrel, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot feloldjuk diklór-metánban, alaposan mossuk telített sóoldattal, szárítjuk és bepároljuk. A kapott anyagot szilikagél (400 g) oszlopon, eluálószerként hexán/etil-acetát (9:1, majd 4:1 arányú) elegyet használva kromatografáljuk. Az oszlopról összegyűjtött frakciókhoz néhány csepp trietil-amint adunk a termék stabilizálása céljából. Az oldószer eltávolítása után 7,9 g (86 %) etil-1-(2-acetoxi-etil)-4-bróm-pirrol-2-acetát-ot kapunk, amely nem-stabil olaj, jellemzői a következők: UV: 218, 307 nm (ϵ 6610, 275)

IR (CHCl_3):

NMR (CDCl_3):

- 1,25 (t, 3H, J = 7,3)
- 2,05 (s, 3H)
- 3,60 (s, 2H)
- 3,98 – 4,34 (m, 6H)
- 6,07 (d, 1H, J = 1,8)
- 6,66 (d, 1H, J = 1,8)

5. példa

Alkil-1-(2-hidroxi-etil)-4-klór-pirrol-2-acetát előállítása

A. 26 g (0,095 mól) etil-1-(2-acetoxi-etil)-4-klór-pirrol-2-acetát-ot feloldunk 260 ml vízmentes metanolban és hozzáadunk 10 csepp DBN-t. A kapott oldatot 6 órán keresztül szobahőmérsékleten nitrogénatmoszférában keverjük. A reakcióelegyhez ezután 2,5 l vízes telített nátrium-klór-oidatot adunk és a kapott terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített nátrium-klór-oidattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 20,1 g metil-1-(2-hidroxi-etil)-4-klór-pirrol-2-acetát-ot ((VIII) képletű vegyület, Y jelentése klóratom) olajos anyag formájában kapunk, amelynek fizikai jellemzői a következők:

UV: 207,5, 216 nm (ϵ 6030, 5090)

IR: 3590, 3500, 1732 cm^{-1} (CHCl_3)

NMR (CDCl_3):

- 2,74 (s, $\text{W}_\text{H} = 4$, D_2O -val kicserélve)
- 3,58 (s, 2H)
- 3,61 – 3,92 (m, 4H)
- 3,67 (s, 3H)
- 6,27 (d, 1H, J = 2,0)
- 6,58 (d, 1H, J = 2,0)

Tömegspektrum 217 (M^+)

Elemenanalízis ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$):

számított: 49,66 % C 5,55 % H 6,43 % N

kapott: 49,63 % C 5,46 % H 6,53 % N

B. Metil-1-(2-hidroxi-etil)-4-bróm-pirrol-2-acetát előállítása

8,0 g (25,00 mmól) 4.B. példa szerint előállított pirrol 100 ml vízmentes metanolban készített oldatát, amely 1,5-diaza-biciklo[4.3.0]nonén-5-t (5 csepp) is tartalmaz, 18 órán keresztül argon-atmoszférában hagyunk állni. Ezután az oldószert vákuumban lepároljuk, a visszamaradó anyagot etil-acetátban oldjuk, az oldatot telített sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így kapjuk a metil-1-(2-hidroxi-etil)-4-bróm-pirrol-2-acetát-ot ((VIII) képletű vegyület, Y jelentése brómatom), amely olajos anyag, fizikai jellemzői a következők:

UV: 218 nm (ϵ 5620)

IR (CHCl_3):

3600, 3520, 3440, 1740 cm^{-1}

NMR (CDCl_3):

2,78 (s, 1H, D_2O -val kicserélve)

3,55 – 4,02 (m, 4H)

3,65 (s, 2H)

3,72 (s, 3H)

6,06 (d, 1H, J = 1,5)

6,71 (d, 1H, J = 1,5)

6. példa

Metil-1-(2-jód-etil)-4-klór-pirrol-2-acetát előállítása

A. 20 g (0,092 mól) metil-1-(2-hidroxi-etil)-4-klór-pirrol-2-acetát-ot feloldunk 500 ml vízmentes diklór-metánban és az oldatot lehűtjük 0 °C hőmérsékletre. A reakcióelegyhez egyszerre hozzáadunk 8,53 ml (0,11 mól) metán-szulfonil-klór-ot, majd 5 percig tartó keverés után 15,3 ml (0,11 mól) dietil-amint csepegtetünk a reakcióelegyhez. A kapott reakcióelegyet 1 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a visszamaradó anyagot feloldjuk diklór-metánban, vízes telített nátrium-klór-oidattal semlegesre mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 29,8 g nyers metil-1-(2-metánszulfoniloxi-etil)-4-klór-pirrol-2-acetát-ot ((IX) képletű vegyület, Y jelentése klóratom) kapunk.

29 g (0,098 mól) fentiek szerint előállított mezilát-száraznakot feloldunk 700 ml acetonnitrilben és az oldathoz hozzáadunk 73 g (0,49 mól) vízmentes nátrium-jodidot. A reakcióelegyet 2 órán keresztül visszafolyatjuk. Az ezalatt kiváló csapadékot szűréssel eltávolítjuk és diklór-metánnal mossuk. A szűrletet vákuumban szárazra pároljuk és a visszamaradó anyagot etil-acetátban oldjuk, vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket (32,9 g) szilikagél oszlopon, eluálószerként hexán/etil-acetát (95:5) elegyet használva kromatográfiásan tisztítjuk. 26,1 g metil-1-(2-jód-etil)-4-klór-pirrol-2-acetát-ot ((X) képletű vegyület, Y jelentése klóratom) kapunk olaj formájában, amelynek fizikai jellemzői a következők:

UV: 221,5 nm (ϵ 7250)

IR: 1736 cm^{-1} (CHCl_3)

NMR (CDCl_3):

3,29 (t, 2H, J = 7,5)

3,57 (s, 2H)

3,70 (s, 3H)

4,15 (t, 2H, J = 7,5)

5,98 (d, 2H, J = 1,8)

6,67 (d, 2H, J = 1,8)

65 Tömegspektrum: 327,329 (M^+)

7. példa

Metil-1-(2-metánszulfoniloxi-etil)-4-bróm-pirrol-2-acetát előállítása

5,8 g (22,0 mmól) 5.B. példa szerint előállított pirrol-származék vízmentes diklór-metánban (60 ml) készített, 0 °C-ra lehűtött, argonatmoszférában tartott oldatához keverés közben hozzáadunk 2,0 ml (26,5 mmól) metán-szulfonil-kloridot, majd 3,7 ml (26,4 mmól) trietil-amint cseppenként. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni és 30 perc elteltével az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot feloldjuk diklór-metánban, alaposan mossuk telített sóoldattal, szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagél-oszlopon (néhány csepp trietil-amin adagolása után), eluálószerként hexán/etil-acetát (7:3) elegyet alkalmazva kromatografáljuk. Oldatot kapunk, amelynek bepárlása után 6,0 g (80 %) metil-1-(2-metánszulfoniloxi-etil)-4-bróm-pirrol-2-acetát-ot kapunk ((IX) képletű vegyület, Y jelentése brómatom) olaj alakjában, amelynek jellemzői a következők:

UV: 223 nm (ϵ 5370)

IR (CHCl_3):

1744, 1356, 1166, cm^{-1}

NMR (CDCl_3):

2,85 (s, 3H)

3,60 (s, 2H)

3,69 (s, 3H)

4,02 – 4,48 (m, 4H)

6,06 (d, 1H, $J = 1,6$)

6,68 (d, 1H, $J = 1,6$)

8. példa

Metil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karboxilát előállítása

A. Argon-atmoszférában 2,52 g 50 %-os ásványi olajban készített nátrium-hidrid-oldatot (0,053 mól) száraz hexánnal (2 × 20 ml) mosunk a hordozóanyagok eltávolítása céljából. A reakcióelegyhez ezután 150 ml vízmentes dimetil-formamidot adunk és a reakcióelegyet lehűtjük 0 °C hőmérsékletre. Az így kapott reakcióelegyhez keverés közben hozzáadjuk 16,4 g metil-1-(2-jód-etil)-4-klór-pirrol-2-acetát (0,05 mól) 50 ml dimetil-formamidban készített oldatát. A kapott reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten hagyjuk állni, majd telített vizes nátrium-klorid-oldatot adunk hozzá és a kapott terméket benzolba (3 × 200 ml) extraháljuk. A szerves fázist vízzel (2 × 100 ml) mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket (8,52 g) szilikagél (245 g) oszlopon, eluálószerként hexán/etil-acetát (90:10) elegyet alkalmazva kromatográfiásan tisztítjuk. Így kapjuk a metil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karboxilát-ot olajos anyag formájában, amelynek fizikai jellemzői a következők:

UV: 224, 279, 286 nm (ϵ 6760, 7420, 6920)

IR: 1726 cm^{-1} (CHCl_3)

NMR (CDCl_3):

2,37 – 2,75 (m, 2H)

3,62 (s, 3H)

3,53 – 4,07 (m, 3H)

2

5,85 (m, 1H)

6,45 (m, 1H)

Tömegspektrum 201, 199 (M^+)

Kitermelés 60–90 %

9. példa

Metil-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karboxilát előállítása

Nátrium-hidridet ásványi olajban (50 %, 0,65 g, 13,6 mmól) hexánnal a hordozóanyagoktól mentesre mosunk, majd hozzáadunk vízmentes dimetil-formamidot (20 ml) és a reakcióelegyet keverés közben nitrogén-atmoszférában lehűtjük 0 °C hőmérsékletre. A reakcióelegyhez ezután 4,4 g (12,9 mmól) 7. példa szerint előállított metán-szulfonát-származékot adunk 10 ml száraz dimetil-formamidban cseppenként. A reakcióelegyet 3 órán keresztül 0 °C hőmérsékleten hagyjuk állni és ezután telített sóoldatot (30 ml) adunk hozzá. A kapott terméket benzolba extraháljuk, vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó anyagot vékonyréteggromatográfiásan szilikagélén tisztítjuk, a kromatogrammot hexán/etil-acetát (4:1) eleggyel fejlesztjük ki. 4,56 g (49 %) olajos anyagot kapunk, amely a nyers metil-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-karboxilát.

10. példa

Metil-5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karboxilát előállítása

1,10 g (5,5 mmól) metil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karboxilát száraz xilolban (25 ml) készített oldatát, amely 2,32 g (16,5 mmól) benzoil-kloridot tartalmaz, 50 percig visszafolyatunk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot feloldjuk diklór-metánban (50 ml), az oldatot egymást követően telített nátrium-klorid-oldattal, 10 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó anyagot szilikagél (5:1) oszlopon, eluálószerként hexán/etil-acetát (9:1) elegyet használva kromatografáljuk. Az oldószert eltávolítjuk és a kapott terméket hexánból átkristályosítjuk, így kapjuk a metil-5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karboxilát-ot, amelynek olvadáspontja 106 °C. Kitermelés 50–80 %.

11. példa

Metil-5-benzoil-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karboxilát előállítása

0,685 g (2,8 mmól) 9. példa szerint előállított pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karboxilát-származék 20 ml száraz xilolban készített, argonatmoszférában tartott, forrásban lévő oldatához hozzácsepegtetjük 0,98 ml (8,4 mmól) benzoil-klorid 5 ml száraz xilolban készített oldatát. Az így kapott oldatot 48 órán keresztül visszafolyatjuk. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot feloldjuk etil-acetátban, majd az oldatot egymást követően vízzel, 20 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban be-

pároljuk. A visszamaradó anyagot (1,33 g) szilikagél oszlopon, eluálószerként hexán/etil-acetát (4:1) elegyet alkalmazva kromatografáljuk. A kapott anyagról az oldószert eltávolítjuk, így 0,79 g terméket kapunk, amelyet diklór-metán/hexán elegyből átkristályosítunk és így kapjuk a metil-5-benzoil-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo-[1,2-a]pirrol-1-karboxilát-ot, amelynek olvadáspontja 93 °C. Kitermelés 50–80 %.

12. példa

A. 5-Benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav előállítása

Metil-5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát-ot (1,10 g) 30 ml metanolban, amely 2 mól ekvivalens kálium-karbonátot tartalmaz 10 ml vízben, 3 órán keresztül visszafolyatunk. A metanolt vákuumban eltávolítjuk és a visszamaradó anyaghoz vizet adunk. A kapott oldatot etil-acetáttal extraháljuk, a vizes fázist lehűtjük 0 °C hőmérsékletre és 20 %-os sósavoldattal megsavanyítjuk. A kiváló szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, hideg vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. A visszamaradó anyagot metanol-víz-elegyből kristályosítjuk és így kapjuk az 5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav-at, amelynek olvadáspontja 190 °C. Kitermelés 70–90 %.

B. 5-Benzoil-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav előállítása

A 12.A. példában megadottak szerint dolgozunk, azzal az eltéréssel, hogy a metil-5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát helyett metil-5-benzoil-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát-ot használunk. Etilacetát-hexán-elegyből történő átkristályosítás után kapjuk az 5-benzoil-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-karbonsav-at, amelynek olvadáspontja 199 °C. Kitermelés 70–90 %.

13. példa

A. Metil-5-(helyettesített-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát-származékok előállítása

A 10.A. példában megadottak szerint dolgozunk, azzal az eltéréssel, hogy a benzoil-klorid helyett a következő helyettesített benzoil-klorid-származékokat használjuk:

- p-fluor-benzoil-klorid;
- p-klór-benzoil-klorid;
- p-metil-benzoil-klorid;
- p-metoxi-benzoil-klorid;
- p-metiltio-benzoil-klorid.

Ennek megfelelően a következő találmány szerinti vegyületeket állítjuk elő:

- metil-5-(p-fluor-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo-[1,2-a]pirrol-1-karboxilát, olvadáspont: 117 °C,
- metil-5-(p-klór-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo-[1,2-a]pirrol-1-karboxilát, olvadáspont 85 °C,
- metil-5-(p-metil-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát, olvadáspont 86 °C,
- metil-5-(p-metoxi-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát, olvadáspont 111 °C,
- metil-5-(p-metiltio-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát, olvadáspont 100 °C.

B. Metil-5-(helyettesített-benzoil)-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát-származékok előállítása

A 13.A. példában megadottak szerint dolgozunk, azzal az eltéréssel, hogy a metil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát helyett metil-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát-származékokat használunk. Így a találmány szerinti 6-bróm-származékokat kapjuk, amelyek megfelelnek a 13.A. példában felsorolt 6-klór-származékoknak. Ilyen például a metil-5-(p-fluor-benzoil)-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát, olvadáspont 131 °C (diklór-metán/hexán).

Kitermelés 50–80 %.

14. példa

A. 5-(helyettesített-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav-származékok előállítása

A 12. példában megadottakkal azonos módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a metil-5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát helyett a 13.A. példa szerinti észtereket használjuk. Így a következő vegyületeket állítjuk elő:

- 5-(p-fluor-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav, olvadáspont 206 °C,
- 5-(p-klór-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav, olvadáspont 200 °C,
- 5-(p-metil-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo-[1,2-a]pirrol-1-karbonsav, olvadáspont 198 °C,
- 5-(p-metoxi-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo-[1,2-a]pirrol-1-karbonsav, olvadáspont 182 °C,
- 5-(p-metiltio-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo-[1,2-a]pirrol-1-karbonsav, olvadáspont 197 °C.

B. 5-(Helyettesített-benzoil)-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav-származékok előállítása

A 14.A. példában leírtakkal azonos módon dolgozunk, azzal az eltéréssel, hogy a 13.B. példa szerinti vegyületet alakítjuk át a megfelelő savvá, így a következő savat állítjuk elő:

- 5-(p-fluor-benzoil)-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo-[1,2-a]pirrol-1-karbonsav, olvadáspont 217 °C (etil-acetát). Kitermelés: 70–92 %.

15. példa

A. Metil-5-(4-metilszulfonil-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát előállítása

Metil-5-(4-metiltio-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-6-karboxilát (0,150 g) metanolban (5 ml) és tetrahidrofuranban (2 ml) készített, 0 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához hozzáadunk 200 ml nátrium-perjodát-ot. A reakcióelegyet 18 órán keresztül hagyjuk szobahőmérsékleten állni, a kiváló szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, vízzel mossuk és szárítjuk. A kapott anyagot diklórmetán-metanol-elegyből kristályosítjuk, és így kapjuk a metil-4-(4-metilszulfonil-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-6-karboxilát-ot.

B. Metil-5-(4-metilszulfonil-benzoil)-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát előállítása

A 15.A. példában megadottakkal azonosan dolgozunk, azzal az eltéréssel, hogy a metil-5-(4-metiltio-ben-

zoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-6-karboxilát helyett metil-5-(4-metiltio-benzoil)-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-6-karboxilát-ot használunk. Így kapjuk a metil-5-(4-metilszulfonil-benzoil)-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-6-karboxilát-ot.

16. példa

A. 5-(4-Metilszulfonil-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav előállítása

A 12. példában megadottakkal azonosan dolgozunk, azzal az eltéréssel, hogy a metil-5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát helyett a metil-5-(4-metilszulfonil-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát-ot használjuk. Így kapjuk az 5-(4-metilszulfonil-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav-at.

B. 5-(4-Metilszulfonil-benzoil)-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav előállítása

A 12. példában megadottakkal azonosan dolgozunk, azzal az eltéréssel, hogy a metil-5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát helyett metil-5-(4-metilszulfonil-benzoil)-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát-ot használunk. Így kapjuk az 5-(4-metilszulfonil-benzoil)-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav-at.

17. példa

Metil-5-(p-metilszulfonil-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát előállítása

A. 1,13 g metil-5-(4-metiltio-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát (3,23 mmól) 100 ml száraz diklór-metánban készített, 0 °C hőmérsékleten tartott oldatához keverés közben hozzáadjuk 1,9 g (9,69 mmól) m-klór-perbenzoesav 20 ml száraz diklór-metánban készített oldatát. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet még 40 percig keverjük ezen a hőmérsékleten és 30 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk a vizes fázistól, telített vizes nátrium-klorid-oldattal semlegesre mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket (2,2 g) szilikagél (110 g) oszlopon kromatografáljuk. A kromatogramot először hexán/etil-acetát (7:3), majd etil-acetát/hexán (1:1) eleggyel fejlesztjük ki. A kapott terméket (0,84 g) acetón-hexán-elegyből kristályosítjuk és így kapunk 0,74 g metil-5-(p-metilszulfonil-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát-ot, amelynek olvadáspontja 155 °C. Kitermelés 60 %.

18. példa

200 mg 5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav 5 ml diklór-metánban készített oldatát feleslegben alkalmazott mennyiségű éteres diazometánnal kezeljük és a reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten hagyjuk állni. Az oldószert és a feleslegben lévő reagenst csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a visszamaradó anyagot etilacetát-metanol-elegyből kristályosítjuk. Így kapjuk a metil-5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-

-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát-ot, op.: 106 °C. Kitermelés: 70–90 %.

19. példa

300 mg 5-(p-klór-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav 5 ml metanolban készített oldatához 1 mól ekvivalens nátrium-hidroxid-ot adunk 0,1 N oldat formájában. Az oldószert felvesszük 2 ml metanolban, majd éterrel kicsapjuk és így a nyers nátrium-5-(p-klór-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát-ot kapjuk, amelyet etilacetát-hexán-elegyből kristályosítunk.

UV spektrum: 258,5, 313 nm ($\epsilon = 10000, 13800$)

NMR spektrum: (CDCl_3 , DMSO- d_6):

2,68 – 2,89 (m, 2H),

3,90 – 4,57 (m, 3H),

6,12 (s, 1H),

7,39 (d, 2H, $J = 8,4$),

7,67 (d, 2H, $J = 8,4$).

20. példa

Metil-5-(p-metil-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát előállítása

Mágneses keverővel és argon (vagy nitrogén) bevezetésére szolgáló bevezetőcsővel ellátott háromnyakú gömbömbikba beviszünk 1,63 g (10 mmól) N,N-dimetil-p-toluamidot, 0,91 ml (10 mmól) foszfor-oxikloridot és 15 ml vízmentes 1,2-diklór-etánt. A reakcióelegyet 1 órán át argonlégtérben keverjük visszafolytatás közben, majd hozzáadjuk metil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát (0,998 g, 5 mmól) 15 ml 1,2-diklór-etánban készített oldatát és a kapott reakcióelegyet további 8 órán át keverjük visszafolytatás közben. Az így kapott reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre és hozzáadjuk acetát-trihidrát (6,8 g) 30 ml vízben készített oldatát, majd további 2 órán át keverjük visszafolytatás közben. A kapott reakcióelegyet lehűtjük, a szerves fázist elválasztjuk és egyesítjük a vizes fázis diklór-metános extraktumaival. Az egyesített extraktumot telített sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen vékonyrétegekromatografálásnak vetjük alá (hexán-etil-acetát 7:3), így kapjuk a metil-5-(p-metil-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilátot, op. 86 °C diklórmetán-hexán-elegyből történő kristályosítás után.

21. példa

Összetétel	Mennyiség tablettánként, mg
5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav	25
gabonakeményítő	20
laktóz, szorva-szárított	153
magnézium-sztearát	2
A fenti komponenseket alaposan összekeverjük és egyszer barázdált tablettákká sajtoljuk.	

Az itt megadott vegyület helyett egyéb, a 9–21. példa szerint előállított karbonsavat, annak észterét vagy sóját is használhatjuk.

22. példa

Összetétel	Mennyiség kapszulánként, mg
5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav	100
laktóz	148
magnézium-sztearát	2

A fenti komponenseket összekeverjük és kemény-zselatin kapszulákba töltjük.

Az itt megadott vegyület helyett más 9–21. példa szerinti szabad savat, annak sóját vagy észterét is alkalmazhatjuk.

23. példa

Összetétel	Mennyiség kapszulánként, mg
5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav	200
gabonakeményítő	50
laktóz	145
magnézium-sztearát	5

A fenti komponenseket alaposan összekeverjük és egyszer barázdált tablettákká sajtoljuk.

24. példa

Összetétel	Mennyiség kapszulánként, mg
metil-5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav	108
laktóz	15
gabonakeményítő	25
magnézium-sztearát	2

A fenti komponenseket összekeverjük és kemény-zselatin kapszulákba töltjük.

25. példa

Összetétel	Mennyiség kapszulánként, mg
kalcium-5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát	115
laktóz	93
gabonakeményítő	40
magnézium-sztearát	2

A fenti komponenseket összekeverjük és kemény-zselatin kapszulákba töltjük.

26. példa

Összetétel	Mennyiség kapszulánként, mg
5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav	100
szukróz	100

A fenti komponenseket összekeverjük és egyszer barázdált tablettákká sajtoljuk.

27. példa

Összetétel	Mennyiség kapszulánként, mg
5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav	100
laktóz	148
dextróz	2

A fenti komponenseket összekeverjük és kemény-zselatin kapszulákba töltjük.

28. példa

Összetétel	Mennyiség kapszulánként, mg
metil-5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav	150
laktóz	92

A fenti komponenseket összekeverjük és kemény-zselatin kapszulákba töltjük.

29. példa

7 pH-értékre pufferelt injekciós készítményt készítünk az alábbi kompozíciókból:	
5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav	0,2 g
kálium-hidrogén-foszfát puffer (0,4 M oldat)	2 ml
kálium-hidroxid (1 N)	7 pH-érték eléréséhez szükséges mennyiségben
víz (steril desztillált víz)	20 ml-hez szükséges mennyiségben

Az itt megadott vegyületen kívül más találmány szerint savakat is használhatunk.

30. példa

Összesen 2,5 g súlyú kúpot készítünk az alábbi kompozíciókból:	
5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav	25 mg
Witepsol H-15 (telített növényi zsírsavak trigliceridjei, Riches-Nelson,	

Inc., New York, N.Y.

terméke) fennmaradó mennyiségben

Az itt megadott vegyületen kívül más találmány szerinti savakat is használhatunk.

31. példa

Orálisan alkalmazható szuszpenziót készítünk az alábbi kompozícióból:

5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav	0,1 g
fumársav	0,5 g
nátrium-klorid	2,0 g
metil-parabén	0,1 g
granulált cukor	25,5 g
szorbitol (50 %-os oldat)	12,85 g
Veegum K (Vanberbilt Co. terméke)	1,0 g
ízesítőszer	0,035 ml
színezőanyag	0,5 mg
desztillált víz	100 ml-hez szükséges mennyiségben

Az itt megadott vegyületen kívül más találmány szerinti savakat is használhatunk.

32–33. példa

Állatgyógyászatban alkalmazható poralakú készítményt készítünk a következő kompozíciókból:

	32. példa	33. példa
5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav	0,1 g	1,2 g
szukroz	5,7 g	3,7 g
polivinil-pirrolidon	0,3 g	0,3 g

Az itt megadott vegyületen kívül más találmány szerinti savakat is használhatunk.

34. példa

Szűrővizsgálat a gyulladásgátló hatás meghatározására

Az orális gyulladásgátló hatást patkányokon Winter és társai (Pro. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544–547, (1962)) szerint a carrageenin által indukált mancsgyulladásán határozzuk meg.

80–90 g súlyú nőtény patkányokat alkalmazunk. A vizsgálandó anyagokat a 0 időpontban gyomorszáron át adagoljuk 1 ml vizes hordozóval. 1 óra elteltével 0,05 ml 1 %-os carrageenin-oldatot (0,9 %-os nátrium-klorid-oldatban) injektálunk az állatok jobb hátsó mancsába. Az injekció következtében mancsgyulladás lép fel. A patkányokat 4 óra elteltével megöljük, levágjuk mindkét hátsó mancsukat és külön-külön lemérjük.

A mancs méretében beálló százalékos változást a következők szerint számítjuk:

$$\frac{\text{jobb mancs súlya} - \text{bal mancs súlya}}{\text{jobb mancs súlya}} \times 100$$

Minél kisebb a mancs méretének növekedése, annál

kisebb a gyulladás mértéke és annál nagyobb a gyulladásgátló hatás.

A találmány szerinti vegyületek relatív gyulladásgátló hatását az I. táblázatban adjuk meg. Az itt megadott vegyületek a (XIII) képletű vegyületek, ahol Y jelentése klóratom és Ar jelentése az (IB) általános képletű csoport, és L jelentése a táblázatban megadott. A gyulladásgátló hatást a fenil-butazon (PBZ) hatásához hasonlítjuk, amelyet önkényesen 1-nek veszünk.

I. táblázat

L	Gyulladásgátló hatás PBZ = 1
klór	90
metoxi	50
hidrogén	15
fluor	200
metil	10

35. példa

25 Szűrővizsgálat a fájdalomcsillapító hatás meghatározására

Az orális fájdalomcsillapító hatást egereken Hender-shot és Forsaith (J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237–240, (1959)) szerinti fájdalomcsillapítási (vonaglást gátló) vizsgálatban határozzuk meg.

30 A vizsgálandó anyagokat vizes hordozóban gyomorszáron át adagoljuk orálisan a 0 időpontban 18–20 g súlyú hím Swiss-Webster egereknek. 25 perc elteltével 0,25 ml 0,02 %-os fenil-kinon-oldatot injektálunk intraperitoneálisan. Ez az oldat vonaglást vált ki.

35 A vizsgálandó vegyületek hatásosságát azoknak az egereknek a száma jellemzi, amelyek vonaglanak, illetve az egerenkénti átlagos vonaglások száma. Minél kevesebb az egerenkénti vonaglások száma, annál nagyobb a fájdalomcsillapító hatás.

40 A találmány szerinti vegyületek relatív fájdalomcsillapító hatását a II. táblázatban adjuk meg. Az itt megadott vegyületek a (XIII) képletű vegyületek, ahol Y jelentése klóratom és Ar jelentése az (IB) általános képletű csoport és L jelentése a táblázatban megadott. A vegyületek fájdalomcsillapító hatását az aszpirin (ASP) hatásához hasonlítjuk, amelyet önkényesen 1-nek veszünk. Ha a vegyületek hatását jellemző szám nagyobb az aszpirint jellemző értéknél, akkor a vegyületek hatásosabbak, mint az aszpirin.

II. táblázat

L	Fájdalomcsillapító hatás ASP = 1
klór	220
metoxi	220
hidrogén	140
fluor	140
metil	130

36. példa

LD₅₀-érték meghatározása egereken

6 hím Swiss-Webster egérből (20–25 g súlyúak) álló csoportoknak az első napon orálisan 1, 3, 10 és 30 mg/kg mennyiségű 5-(p-klór-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karbonsav-at adagolunk karboxi-metil-cellulóz-hordozóban. Az egerek elhalálózását 21 napon keresztül kísérjük figyelemmel. Az elhalálózási arány a következő:

III. táblázat

Adagolás, mg/kg	Elhalálózási szám/6 egér
0 (csak hordozó)	0
1	0
3	0
10	2
30	1

Ezekből az adatokból számítva az LD₅₀-érték 30 mg/kg értéknél nagyobb.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (A) általános képletű vegyületek – az (A) általános képletben
Y jelentése klór- vagy brómatom,
L jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-csoport, 1–4 szénatomos alkoxycsoport, bróm-, klór- vagy fluoratom vagy $-S(O)_nR^3$ általános képletű csoport – ahol
n jelentése 0, 1 vagy 2 és
R³ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – és
gyógyászati szempontból elfogadható, nem-toxikus 1–4 szénatomos alkilészterek és sóik előállítására, *azzal jellemezve, hogy*
valamilyen (B) általános képletű vegyületet – a képletben Y jelentése a tárgyi körben megadott és R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – valamilyen (C) általános képletű amiddel – a képletben L jelentése a tárgyi körben megadott – vagy valamilyen (D) általános képletű savkloriddal – a képletben L jelentése a tárgyi körben megadott – kondenzálunk, majd kívánt esetben egy $-S(O)_nR^3$ általános képletű csoportot – a képletben n jelentése 1 vagy 2 és R³ jelentése a tárgyi körben megadott – tartalmazó (A) általános képletű vegyület – a képletben Y jelentése a tárgyi körben megadott – előállítására egy L helyén $-SR^3$ általános képletű csoportot – a képletben R³ jelentése a tárgyi körben megadott – tartalmazó (A) általános képletű vegyületet – a képletben Y jelentése a tárgyi körben megadott – oxidálunk, és/vagy kívánt esetben az (A) általános képletű sav egy így kapott 1–4 szénatomos alkilészterét – a képletben Y és L jelentése a tárgyi körben megadott – a szabad savvá hidrolizáljuk, majd a savat kívánt esetben sóvá alakítjuk vagy kívánt esetben újra észteressítjük és/vagy egy (A) általános képletű sav sóját kívánt esetben a megfelelő szabad savvá alakítjuk vissza.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja az Y helyén klóratomot és L helyén metil-, metoxi-, metil-tio-csoportot, klór- vagy fluoratomot tartalmazó vegyületek előállítására, *azzal jellemezve, hogy az Y helyén klóratomot tartalmazó (B) általános*

képletű vegyületet az L helyén metil-, metoxi-, metil-tio-csoportot, klór- vagy fluoratomot tartalmazó (D) általános képletű savkloriddal reagáltatjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-(p-toluoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]-pirrol-1-karbonsav előállítására, *azzal jellemezve, hogy a metil-5-(p-metil-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karboxilátot hidrolizáljuk.*

4. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja metil-5-(p-toluoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]-pirrol-1-karboxilát előállítására, *azzal jellemezve, hogy a metil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karboxilátot p-metil-benzoil-kloriddal reagáltatjuk.*

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-(p-fluor-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karbonsav előállítására, *azzal jellemezve, hogy a metil-5-(p-fluor-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karboxilátot hidrolizáljuk.*

6. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja metil-5-(p-fluor-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karboxilát előállítására, *azzal jellemezve, hogy a metil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karboxilátot p-fluor-benzoil-kloriddal reagáltatjuk.*

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-(p-metiltio-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karbonsav előállítására, *azzal jellemezve, hogy a metil-5-(p-metiltio-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karboxilátot hidrolizáljuk.*

8. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja metil-5-(p-metiltio-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karboxilát előállítására, *azzal jellemezve, hogy a metil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karboxilátot p-metiltio-benzoil-kloriddal reagáltatjuk.*

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-(p-metoxi-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karbonsav előállítására, *azzal jellemezve, hogy a metil-5-(p-metoxi-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karboxilátot hidrolizáljuk.*

10. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja metil-5-(p-metoxi-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karboxilát előállítására, *azzal jellemezve, hogy a metil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karboxilátot p-metoxi-benzoil-kloriddal reagáltatjuk.*

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-(p-klór-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karbonsav előállítására, *azzal jellemezve, hogy a metil-5-(p-klór-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karboxilátot hidrolizáljuk.*

12. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja metil-5-(p-klór-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karboxilát előállítására, *azzal jellemezve, hogy a metil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karboxilátot p-klór-benzoil-kloriddal reagáltatjuk.*

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karbonsav előállítására, *azzal jellemezve, hogy a metil-5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karboxilátot hidrolizáljuk.*

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja metil-5-benzoil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-karboxilát előállítására, *azzal jellemezve,*

hogy a metil-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilátot benzoil-kloriddal reagáltatjuk.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja metil-5-(p-metilszulfonil-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a metil-5-(4-metiltio-benzoil)-6-klór-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilátot oxidáljuk.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-(p-fluor-benzoil)-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo-[1,2-a]pirrol-1-karbonsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a metil-5-(p-fluor-benzoil)-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilátot hidrolizáljuk.

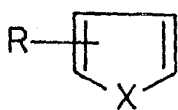
17. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja metil-5-(p-fluor-benzoil)-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilát előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a metil-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo-[1,2-a]pirrol-1-karboxilátot p-fluor-benzoil-kloriddal reagáltatjuk.

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 5-benzoil-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karbonsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a metil-5-benzoil-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-karboxilátot hidrolizáljuk.

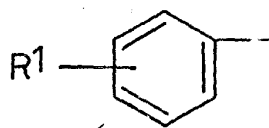
19. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja metil-5-benzoil-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo-[1,2-a]pirrol-1-karboxilát előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a metil-6-bróm-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-karboxilátot benzoil-kloriddal reagáltatjuk.

20. Eljárás gyulladásgátló, fájdalomcsillapító hatású, valamint a szülés késleltetésére és a spontán abortusz megakadályozására alkalmas gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamilyen 1. igénypont szerint előállított (A) általános képletű vegyületet – a képletben Y és L jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy ennek gyógyászati szempontból elfogadható, nem-toxikus 1–4 szénatomos alkilészterét vagy sóját a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítményekké alakítjuk.

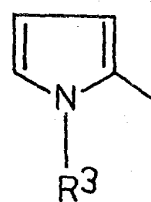
5 db ábra



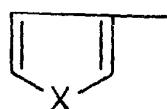
(IA)



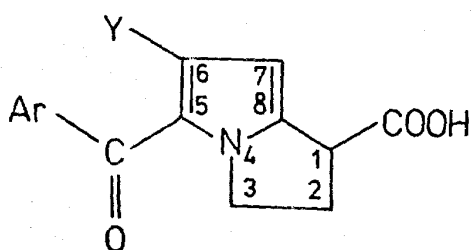
(IB)



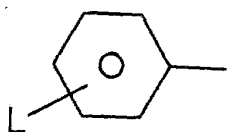
(IC)



(ID)



(XIII)

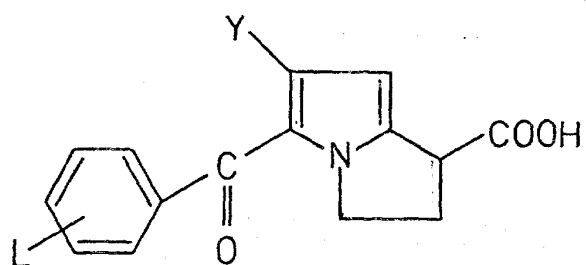


(IE)



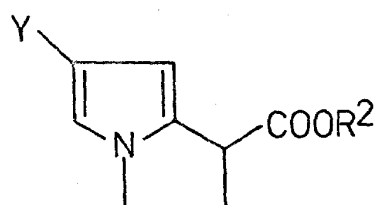
(XVI)

ArC(O)Cl

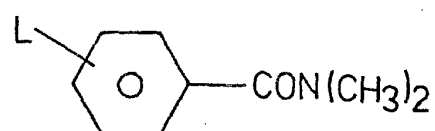


(XVII)

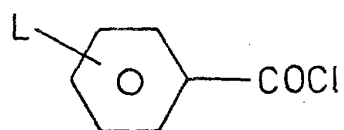
(A)



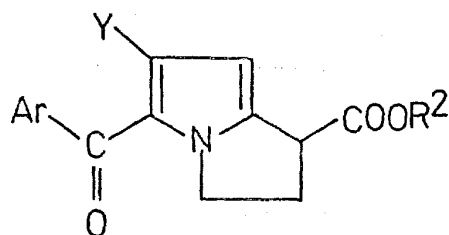
(B)



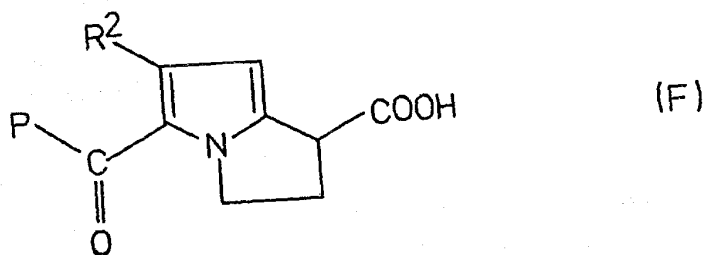
(C)



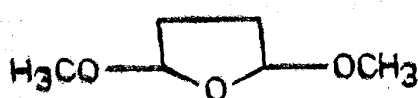
(D)



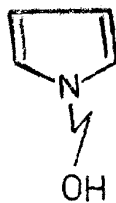
(E)



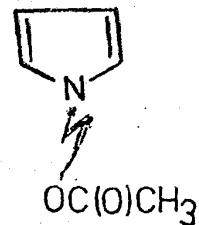
1) reakcióvázlat



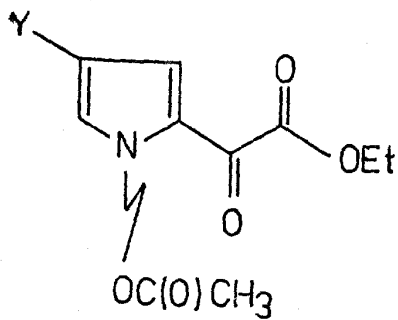
(I)



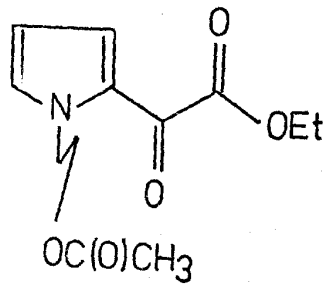
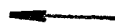
(II)



(III)

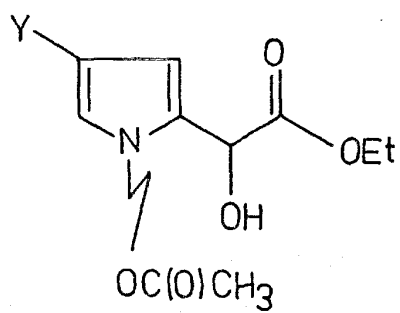


(V)

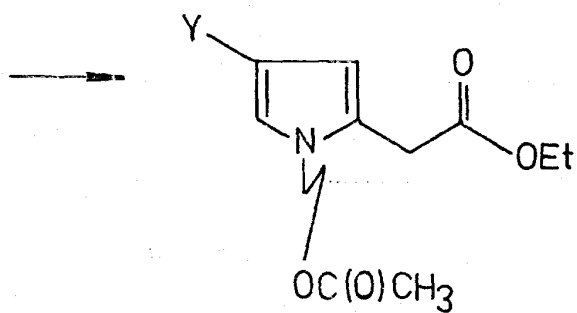


(IV)

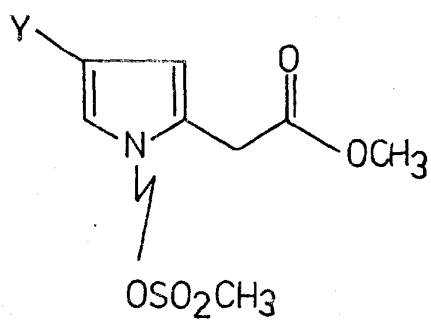




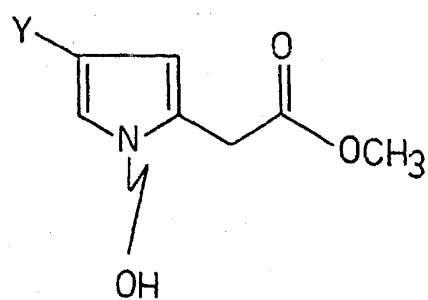
(VI)



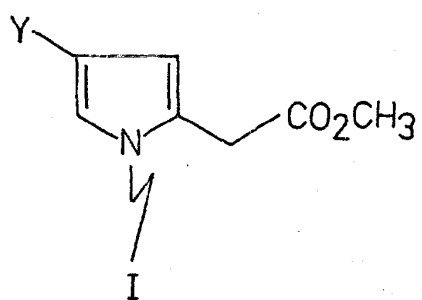
(VII)



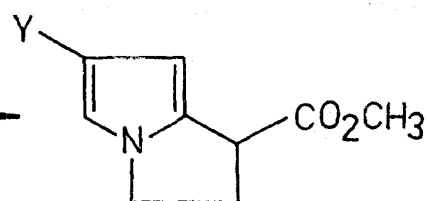
(IX)



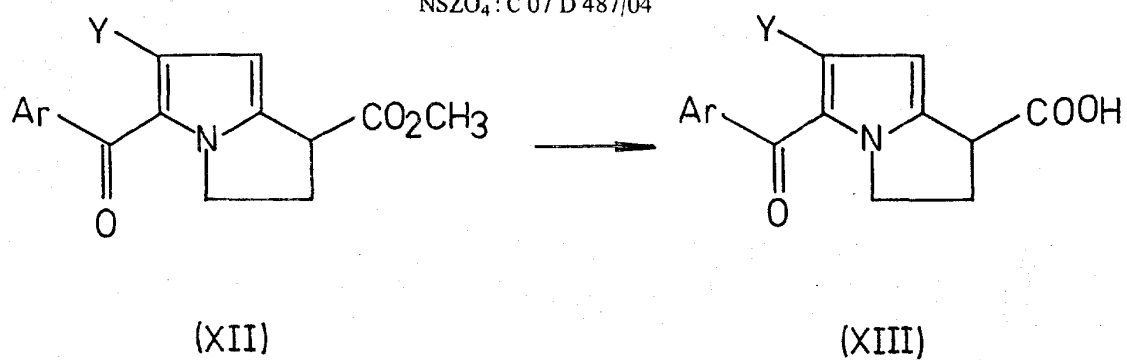
(VIII)



(X)



(XI)



2) reakcióvázlat

