

B

(19) Országkód

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám

**201728 B**

(22) Bejelentés napja: 1988. 01. 13. (21) (5354/89)

Bejelentés elsőbbsége: (33) US  
(32) 1987. 01. 14.  
1987. 01. 14.  
(31) 07/003,162  
07/003,104

(51)

NSZO<sub>5</sub>  
C07C 229/24

(41) (42) Közzététel napja: 1990. 05. 28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma  
a Szabadalmi Közlönyben: 1990. 12. 28.

(72) Feltaláló(k):  
KHATRI, Hiralal N. Louisville, Colorado  
FLEMING, Michael P. Longmont, Colorado  
SCHLOEMER, George C. Lyons, Colorado, US

(73) Szabadalmas:  
Syntex U.S.A. Inc. Palo Alto, Kalifornia, US

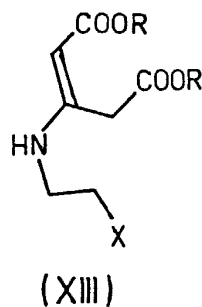
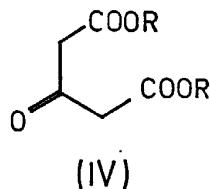
## (54) ELJÁRÁS 3-(2-HALOGÉN-ETIL-AMINO)-3-PENTÉNDIKARBONSAV-DIALKILÉSZTEREK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

### (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új (XIII) általános képletű 3-(2-halogén-etil-amino)-2-penténdikarbonsav-dialkil-észterek – ebben a képletben R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, X jelentése halogénatom – előállítására, oly módon, hogy valamely (IV) általános képletű acetondikarbonsav-di(1–4 szénatomos)alkil észtert vizes oldatban egy 2-halogén-etil-amin-hidrohalogeniddel, vagy aprotikus oldószerben 2-amino-etanolal, majd a kapott terméket egy alkálifém-halogeniddel reagáltatják.

Az új vegyületek köztitermékek fájdalomcsillapító és gyulladásgátló hatású pirrolo[1,2-a]pirrol-karbonsav-származékok előállítására.

A leírás terjedelme: 8 oldal 3 ábra



**HU 201728 B**

A találmány tárgya eljárás az új (XIII) általános képletű 3-(2-halogén-etil-amino)-2-penténdikarbonsav-dialkil-észterek – ebben a képletben a két R jelentése egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkilcsoport, X jelentése halogénatom – előállítására.

A fenti meghatározásnak megfelelő (XIII) általános képletű vegyületek előnyös köztitermékek az ismert fájdalomcsillapító, gyulladásgátló, lázcsillapító és enyhe izomrelaxáns hatású (I) általános képletű 5-aróil-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]-pirrol-1- karbonsavak és (IA) általános képletű észterek előállítására; ezekben a képletekben

Ar jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen fenil-, 2- vagy 3-furil-, 2- vagy 3-tienil- vagy 2- vagy 3-pirril-csoport, mimellett az egy vagy több szubsztituens a gyűrű bármelyik helyzetében kapcsolódhat és egy vagy több rövidszénláncú alkil- vagy rövidszénláncú alkoxi-csoport vagy halogénatom lehet és R jelentése 1–12 szénatomszámú alkilcsoport.

A (XIII) általános képletű vegyületek az alábbiak szerint alakíthatók (I) általános képletű vegyületekké:

– valamely (XIII) általános képletű vegyületet valamely 2-halogén-acetaldehiddel reagáltatva a megfelelő (XVI) általános képletű N-(2-halogén-etil-pirrol-2,3-dikarbonsav-dialkil-észterre alakítunk,

– a kapott (XVI) általános képletű vegyületet aprotikus oldószerben, erős bázissal a megfelelő (XII) általános képletű vegyületté ciklizáljuk,

– az R szubsztituensek helyén hidrogénatomot tartalmazó (XII) képletű dikarbonsavat szelektíven észterezéssel a (XVIII) általános képletű monoészterre alakítjuk,

– a (XVIII) általános képletű monoésztert melegítéssel (230–280 °C) dekarboxilezzük,

– az így kapott (XIX) általános képletű monokarbonsav-észtert aroilezés útján alakítjuk a kívánt (IA) illetőleg (I) általános képletű vegyületté.

A (XIII) általános képletű vegyületeket a találmány szerint oly módon állítjuk elő, hogy

a) valamely (IV) általános képletű aceton-1,3-dikarbonsav-dialkilésztert – ahol R jelentése egyezik a fentebb megadottal – vizes oldatban valamely X-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.HX általános képletű 2-halogén-etilamin-hidrohalegeniddel – ahol X jelentése halogénatom – regáltatunk, vagy

b) valamely (IV) általános képletű aceton-1,3-dikarbonsav-dialkilésztert – ahol R jelentése egyezik a fent megadottal – aprotikus oldószerben a HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> képletű 2-hidroxi-etil-aminnal reagáltatunk,

a kapott (XIV) általános képletű hidroxi-enamint – ahol R a fenti jelentésű – aprotikus oldószerben, bázis jelenlétében metánszulfonil-kloriddal reagáltatjuk és a kapott (XV) általános képletű mezilén-amint – ahol R jelentése a fentivel egyező, Ms jelentése metánszulfonilcsoport – aprotikus oldószerben valamely alkálifém- halogéniddel reagáltatva alakítjuk át a megfelelő (XIII) általános képletű vegyületté.

A találmány szerinti eljárásokat és a (XIII) általános képletű vegyületek továbbalakítását (I) általános képletű vegyületekké a (B) és (C) reakcióvázlat szemlélteti.

A fenti a) eljárás gyakorlati kivitele során a (IV) általános képletű acetondikarbonsav-dialkil-észtert célszerűen vizes oldatban egy 2-halogén-etil-amin

hidrohalegenid-sójjal reagáltatjuk. Az oldat pH-értéke előnyösen 5–12 közötti, még előnyösebben 5–8 közötti lehet. A pH-t általában egy gyenge bázis, például nátrium-acetát vizes oldatának reakcióközegként való alkalmazásával szabályozzuk, de más pH-t szabályozó módszert is alkalmazhatunk. A reakciópartnereket egyidejűleg vagy egymásután is hozzáadhatjuk, de kívánatos, hogy a 2-halogén-etil-amin hidrogén-halegenid sóját ne adjuk hozzá a bázikus oldathoz mindaddig, amíg az oldat az acetondikarbonsav-észtert nem tartalmazza, hogy az aziridinek keletkezését elkerüljük. Általában úgy járunk el, hogy a 2-halogén-etil-amint és az acetondikarbonsav-észtert egyidejűleg vagy a megadott sorrendben vízben oldjuk és a gyenge bázist szilárd alakban hozzáadjuk a reakcióelegyhez. A reakciót előnyösen 0–35 °C-on, még előnyösebben szobahőmérsékleten, például 20–30 °C-on végezzük, előnyösen 15 perc – 24 óra, még előnyösebben 4–18 óra hosszút. A keletkező 3-(2-halogén-etil-amino)-2-penténdikarbonsav-di(rövidszénláncú)alkil-észter („haloenamin”) általában kikristályosodik és az E és Z izomerek elegyeként szűrővel izolálható. A fentebb említett továbbfeldolgozás szempontjából előnyösek az R helyén metilcsoportot és az X helyén bróm- vagy klóratomot tartalmazó (XIII) általános képletű vegyületek; a pH szabályozására előnyösen nátrium-acetátot alkalmazunk.

A fenti b) eljárásban az acetondikarbonsav-di(rövidszénláncú)alkil-észtert 2-amino-etanollal (más néven 2-hidroxi-etil-aminnal) aprotikus, poláros oldószerben reagáltatjuk, a keletkezett (XIV) általános képletű hidroxi-enamint a (XV) általános képletű mezilén-aminon keresztül alakítjuk át a megfelelő (XIII) általános képletű halogén-aminná.

A reakciót általában úgy folytatjuk le, hogy a dikarboxilátot az oldószerben feloldjuk, majd a 2-hidroxi-etil-amint lassan hozzáadjuk a kapott oldathoz és a reakció során keletkezett vizet azeotropos desztillációval eltávolítjuk. A hidroxi-enamin előállítását kevésbé erőteljes körülmények között is el lehet végezni (v.ö. például a 4 089 969 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírással), azonban a következő reakcióban a hidroxi-enamin vízmentes oldatára van szükség, ezért a hidroxi-enamin előállítását célszerű aprotikus közegben lefolytatni. A kapott oldat a hidroxi-enamin E és Z izomerjeinek elegyét tartalmazza és a következő lépésben tisztítás nélkül felhasználható. Az a) eljáráshoz hasonlóan előnyösen itt is az R helyén metilcsoportot tartalmazó vegyületet alkalmazunk.

A (XIV) általános képletű hidroxi-enaminok észterezését egy szerves bázis, például egy terciér amin és kívánt esetben aprotikus, poláros oldószer jelenlétében mezil-kloriddal végezzük -10 °C és szobahőmérséklet közötti, előnyösen 0–10 °C közötti hőmérséklet-tartományban. A terciér amint a megfelelő hőmérsékletre lehűtve célszerűen az előző reakcióból adjuk hozzá, majd a kapott oldathoz 30 perc – 10 óra alatt, általában 2–5 óra alatt lassan hozzáadjuk a mezil-kloridot. A (XV) általános képletű mezilén-amin oldódását víz hozzáadásával megszaktjuk és az oldószert a szerves fázisból eltávolítjuk, a mezilén-amin E és Z izomerjeit tartalmazó elegyet további tisztítás nélkül is felhasználhatjuk a következő reakciólépésben, ha azonban a mezilén-amint halo-ena-

minná történő átalakítás nélkül közvetlenül ciklizáljuk, akkor előnyös a tisztítás elvégzése.

A (XV) általános képletű mezilén-amint ezután a megfelelő (XIII) általános képletű halogén-enaminná alakítjuk. A reakciót vízmentes körülmények között, aprotikus oldószerben, szobahőmérséklet és a visszafolyatás hőmérséklete közötti hőmérséklet-tartományban, például 30–100 °C-on, a reagensektől és az alkalmazott hőmérséklettől függően 1–30 óra, például 5–20 óra hosszat egy vízmentes alkáli-halogeniddel, előnyösen bromiddal vagy jodiddal, például nátrium-jodiddal vagy lítium-bromiddal folytatjuk le. A kapott halo-enamint a reakcióelegyhez való víz hozzáadása útján könnyen izolálhatjuk, majd a szerves fázist mossuk és az oldószert eltávolítjuk, így a halo-enamin E és Z izomerjeinek elegyét kapjuk, amelyet átkristályosítással tisztíthatunk.

A (IV) általános képletű acetón-1,3-dikarbonsav-dialkil-észter kiindulási vegyületek a szabad dikarbonsav észterezése útján állíthatók elő, de kereskedelmi forgalomban is beszerezhetők az Aldrich Chem. Co, és a Fluka Chemical Corporation USA-beli cégek gyártmányaként.

A Hal-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.NX általános képletű 2- halogén-etil-amino-hidrohalogénidek szintén kereskedelmi forgalomban vannak; a klór- és bromvegyületek szintén a fenti két USA-beli cég állítja elő.

A találmány szerinti eljárás egyes lépéseit közelebbről az alábbi példák szemléltetik:

#### 1. példa

3-(2-bróm-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-dimetil-észter előállítása – a) eljárás

A) 12,35 g (60 mmól) 2-bróm-etil-amin-hidro-bromidot szobahőmérsékleten (20 °C-on), keverés közben 30 ml vízben oldunk, majd 10,0 g (57 mmól) acetón-dikarbonsav-dimetil-észtert adunk hozzá. 5–10 perc elteltével 14,35 g (175 mmól) szilárd, vízmentes nátrium-acetátot adunk hozzá és a keverést folytatjuk. Mintegy 80 perc múlva megkezdődik a 3-(2-bróm-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-dimetil-észter kicsapódása, az oldatot szobahőmérsékleten 17 óra hosszat keverjük. Ezt követően a sűrű szuszpenziót 20 ml hideg vízzel hígítjuk, 30 percig 0–5 °C-on tartjuk, majd szűrjük, a csapadékot 50 ml 0–5 °C-os hideg vízzel mossuk és tömegállandóságig szárítjuk. Termékként 13,9 g 3-(2-bróm-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-dimetil-észtert kapunk fehér, szilárd anyag alakjában, Hozam: 86%. Op.: 71–72 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ : 8,80 (1H, széles s); 4,60 (1H, s); 3,85 (3H, s); 3,77 (3H, s); 3,35–3,72 (4H, széles m); 3,25 (2H, s).

B) A 2-bróm-etil-amin-hidro-bromid helyett 7,0 g (60 mmól) 2-klór-etil-amin-hidro-klorid alkalmazásával az A) szakasz szerinti eljárással 10,8 g 3-(2-klór-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-dimetil-észtert kapunk fehér, szilárd anyag alakjában. Hozam: 80%. OP.: 75–76 °C.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ : 8,80 (1H, széles s); 4,60 (1H, s); 3,75 (3H, s); 3,65 (3H, s); 3,60 (4H, m); 3,27 (2H, s).

C) E példa A) vagy B) szakasza szerint járunk el, azonban az acetón-dikarbonsav-dimetil-észter helyett az alábbi kiindulási vegyületeket alkalmazzuk: acetón-dikarbonsav-dietil-észter,

acetón-dikarbonsav-dipropil-észter, acetón-dikarbonsav-di(izopropil)-észter, acetón-dikarbonsav-di(t.butil)-észter, így az alábbi termékeket kapjuk:

- 5 3-(2-bróm-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-dietil-észter,  
3-(2-bróm-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-dipropil-észter  
3-(2-bróm-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-di(izopropil)-észter,  
10 3-(2-bróm-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-di(t.butil)-észter,  
3-(2-bróm-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-dihexil-észter,  
15 3-(2-klór-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-dietil-észter,  
3-(2-klór-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-dipropil-észter,  
3-(2-klór-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-di(izopropil)-észter,  
20 3-(2-klór-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-di(t.butil)-észter.

#### 2. példa

3-(2-bróm-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-dimetil-észter előállítása – b) eljárás

A) 196,1 g (1,13 mól) acetón-dikarbonsav-dimetil-észtert egy keverőrudat tartalmazó és hőmérővel, a visszafolyató hűtőhöz csatlakoztatott víz-extrahálóval és egy adagolótolcsérral ellátott 3 literes, háromnyakú lombikba teszünk, majd a lombikot nitrogéngázzal átöblítjük. A víz-extrahálót megtöltjük diklór-metánnal és 800 ml diklór-metánt adunk a lombikba. Az adagolótolcséren keresztül 10 percig 68,8 g (1,13 mól) amino- etanol-t csepegtetünk a lombikba és az elegyet 30 °C-ra melegítjük, majd visszafolyatás közben 24 óra hosszat forraljuk. Ezt követően a vékonyrétegkromatográfias vizsgálat szerint nagyon kevés dikarboxilát marad vissza és a víz-extraktóban 20 ml víz gyűlik össze.

A 3-(2-hidroxi-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-dimetil-észter oldatát 0 °C-ra hűtjük és egy adagban 170,6 g, 235 ml (1,69 mól) trietil-amin adunk hozzá. Ezután 3,75 óra alatt 168,8 g (1,47 mól) metánszulfonil-kloridot csepegtetünk a tolcséren keresztül a lombikba, a hőmérséklet közben 5–7 °C-ra emelkedik. A közép-sárga színű szuszpenzió az utolsó 10 ml metánszulfonil-klorid hozzáadásakor narancsos-sárgára sötétedik. Az elegyet 0 °C-on további 2 óra hosszat keverjük és 250 ml vizet adunk hozzá. A szerves fázist négyszer 500 ml vízzel, majd 250 ml só-oldattal mossuk, majd éjszakán át vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Szűrés után az oldószert rotációs bepárlóval csökkentett nyomáson, 50 °C-on elpárologtatjuk. Termékként 310,0 g 3-(2-metánszulfonil-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-dimetil-észtert kapunk piros olaj alakjában. Hozam: 93%. A mezilén-amint szükséges vagy kívánt esetben tisztíthatjuk és halogenaminná alakíthatjuk át az alábbi módszer szerint vagy pedig a II. változat 2. lépése szerint közvetlenül felhasználhatjuk.

156,3 g (529 mmól) 3-(2-metán-szulfonil-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-dimetil-észtert egy 2 literes, háromnyakú, mechanikai keverővel, hőmérővel és a visszafolyató hűtőhöz csatlakoztatott kondenzálóedénnyel ellátott lombikba teszünk. 750 ml diklór-me-

tánt adunk a lombikba és mindaddig keverjük, amíg a mezilát tökéletesen fel nem oldódik, majd 69,0 g (794 mmól) vízmentes lítium-bromidot adunk hozzá és az elegyet 35 °C-on 19 óra hosszat keverjük. Ezt követően az elegyet 0 °C-ra lehűtjük, 250 ml vizet adunk hozzá, 5 percig keverjük és a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist háromszor 250 ml vízzel, majd 150 ml sóoldattal mossuk és 15 percig vízmentes kálium-karbonáttal szárítjuk. Az oldószert rotációs desztillációval csökkentett nyomáson 50 °C-on lepároljuk, így 128,4 g nyers 3-(2-bróm-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-dimetil-észtert kapunk sárga olaj alakjában, amely gyorsan sárga anyaggá szilárdul. A nyers terméket ötször 750 ml forró hexánnal extrahálva és hexánból átkristályosítva tisztítjuk és a maradék extrahálása és átkristályosítása után termékként összesen 90,8 g 3-(2-bróm-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-dimetil-észtert kapunk fehér tűkristályok alakjában. Hozam: 61,2%; op.: 70–71 °C. Az NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>) szerint a Z/E izomerek aránya 19:1 és a CDCl<sub>3</sub> oldat 3 nappal későbbi újramérésekor a Z/E izomerek aránya 4:1 volt. A két izomert nem különítettük el.

B) A 2. példa A) szakasza szerinti eljárással, azonban lítium-bromid helyett nátrium-jodid, a diklór-metán helyett pedig acetone vagy acetonitril alkalmazásával világosbarna olajos 3-(2-jód-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-dimetil-észtert kapunk, amely szokásos módszerekkel tisztítható.

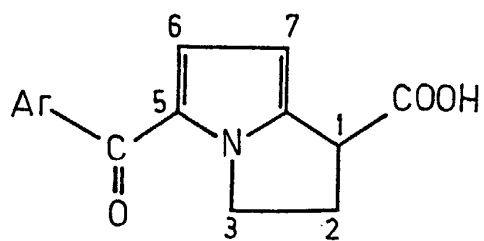
C) A 2. példa A) eljárása szerint, azonban a lítium-bromid helyett lítium-klorid alkalmazásával 3-(2-klór-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-dimetil-észtert állítunk elő.

D) A 2. példa A)-C) szakaszai szerinti eljárásokhoz hasonlóan, de más acetone-dikarbonsav-di(rövidszén-

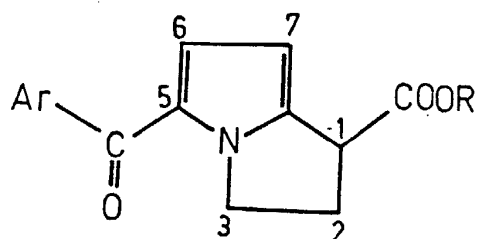
láncú)-alkil-észterek alkalmazásával a megfelelő 3-(2-klór-etil-amino)-2-pentén-dikarbonsav-di(rövidszénláncú)alkil-észtereket kapjuk.

#### SZABADLAMI IGÉNYPONTOK

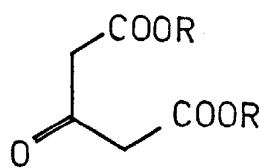
- 5 1. Eljárás a (XIII) általános képletű 3-(2-halogén-etil-amino)-2-penténdikarbonsav-dialkil-észterek – ebben a képletben a két R csoport jelentése egymástól függetlenül
- 10 1–4 szénatomos alkilcsoport és X jelentése halogénatom – előállítására, *azzal jellemezve, hogy*
  - a) valamely (IV) általános képletű acetondikarbonsav-di(1–4 szénatomos)alkil-észtert – ahol R jelentése egyezik a fent megadottal – vizes oldatban valamely (XXI) általános képletű 2-halogén-etil-amin-hidrogén-halogenid-sóval ebben a képletben X jelentése halogénatom – reagáltatunk; vagy
  - b) valamely (IV) általános képletű acetondikarbonsav-di(1–4 szénatomos)alkil-észtert – ebben a képletben R jelentése egyezik a fent megadottal – aprotikus oldószerben 2-amino-etanolal reagáltatunk, majd a kapott (XIV) általános képletű hidroxienamint aprotikus oldószerben mezil-kloriddal és egy bázissal reagáltatunk, ezután az így kapott (XV) általános képletű mezil-amint – ebben a képletben Ms jelentése mezilcsoport – aprotikus oldószerben egy alkálifém-halogeniddal reagáltatjuk.
- 20 2. Az 1. igénypont szerinti bármelyik eljárás az R helyén metilcsoportot és X helyén klór- vagy brómatomot tartalmazó (XIII) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve, hogy* megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk.
- 30



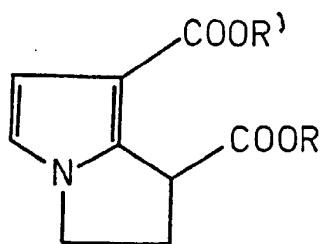
(I)



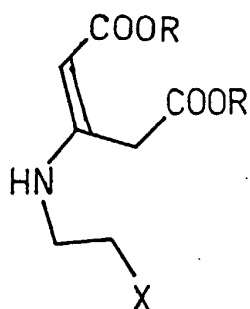
(IA)



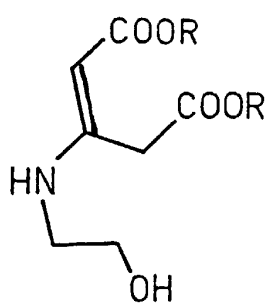
(IV)



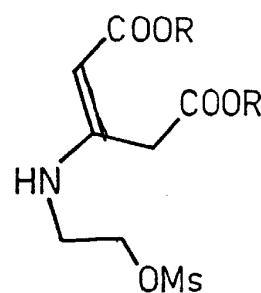
(XII)



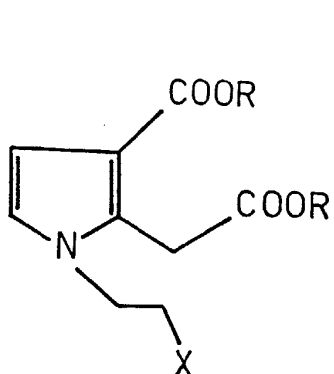
(XIII)



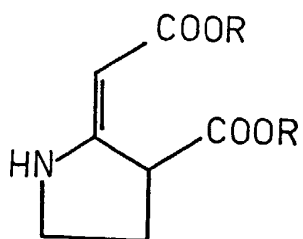
(XIV)



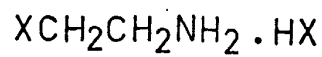
(XV)



(XVI)

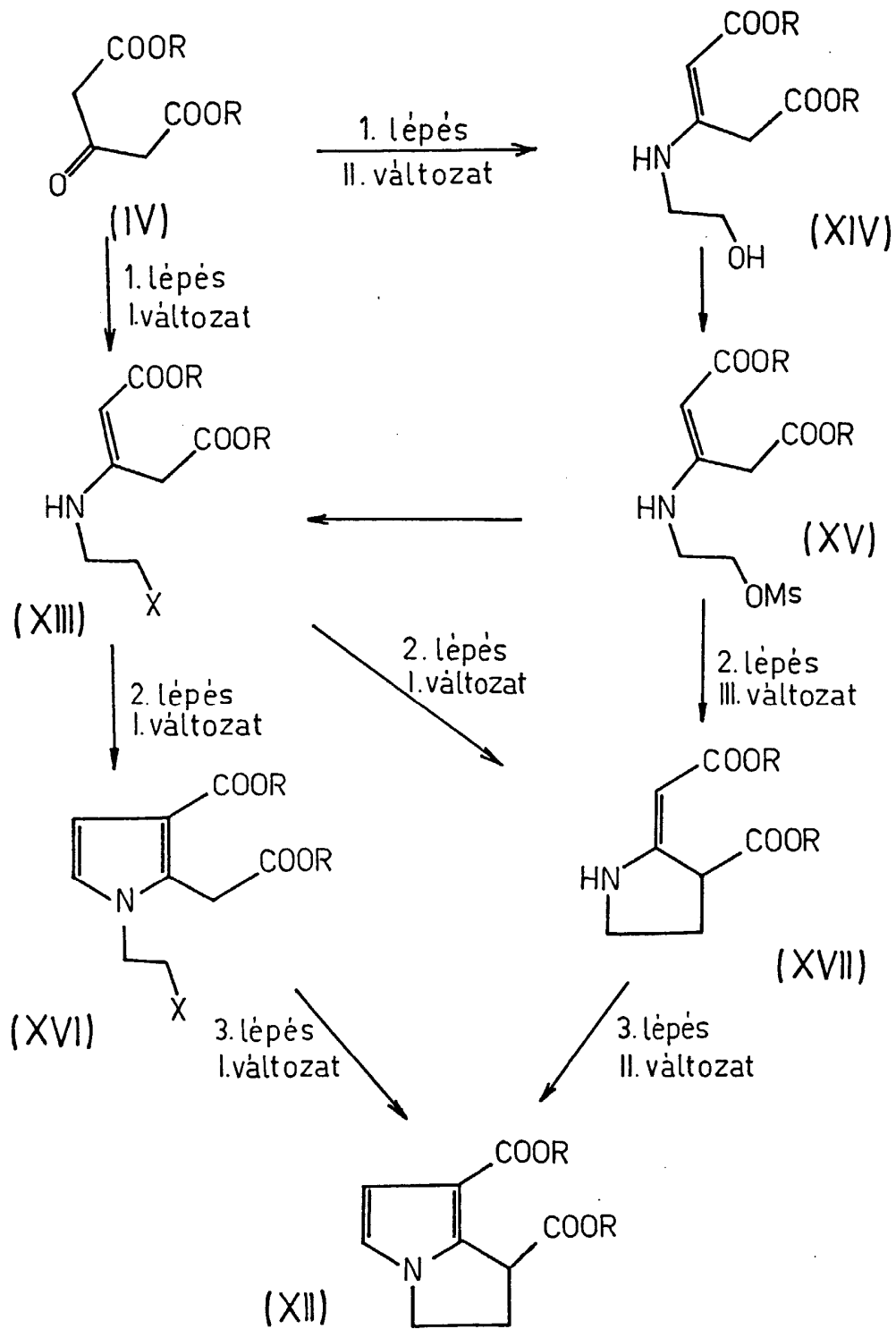


(XVII)



(XXI)

(B) reakcióvázlat



(C) reakcióvázlat

