



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101994900409000
Data Deposito	15/12/1994
Data Pubblicazione	15/06/1996

Priorità	94-29968
Nazione Priorità	KP
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Titolo

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI DERIVATI DELLA PIRROLIZINA.

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

"Procedimento per la preparazione di derivati della pirrolizina",

di: DONG KOOK PHARMACEUTICAL CO., LTD, nazionalità coreana, 997-8, Daechi-Dong, Kangnam-Ku, Seul (Corea).

Inventori designati: Kim, Yong Hae; Park, Hee Sock; Lee, Dong Hoon.

Depositata il: **15 DIC. 1994** **TO 942801020**

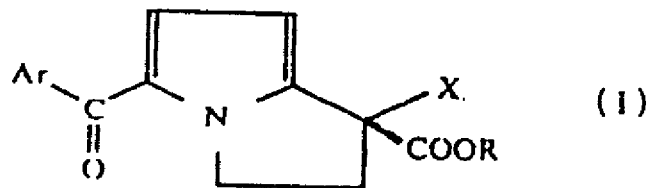
* * * * *

DESCRIZIONE

(Fondamento dell'invenzione)

i) Campo dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce a nuovi procedimenti per preparare composti pirrolizininici sostituiti. Più particolarmente, si riferisce a nuovi procedimenti per preparare 5-aroil-2,3-diidro-1H-pirrolizin-1,1-dicarbossilato con la seguente formula (I), dal pirrolo.

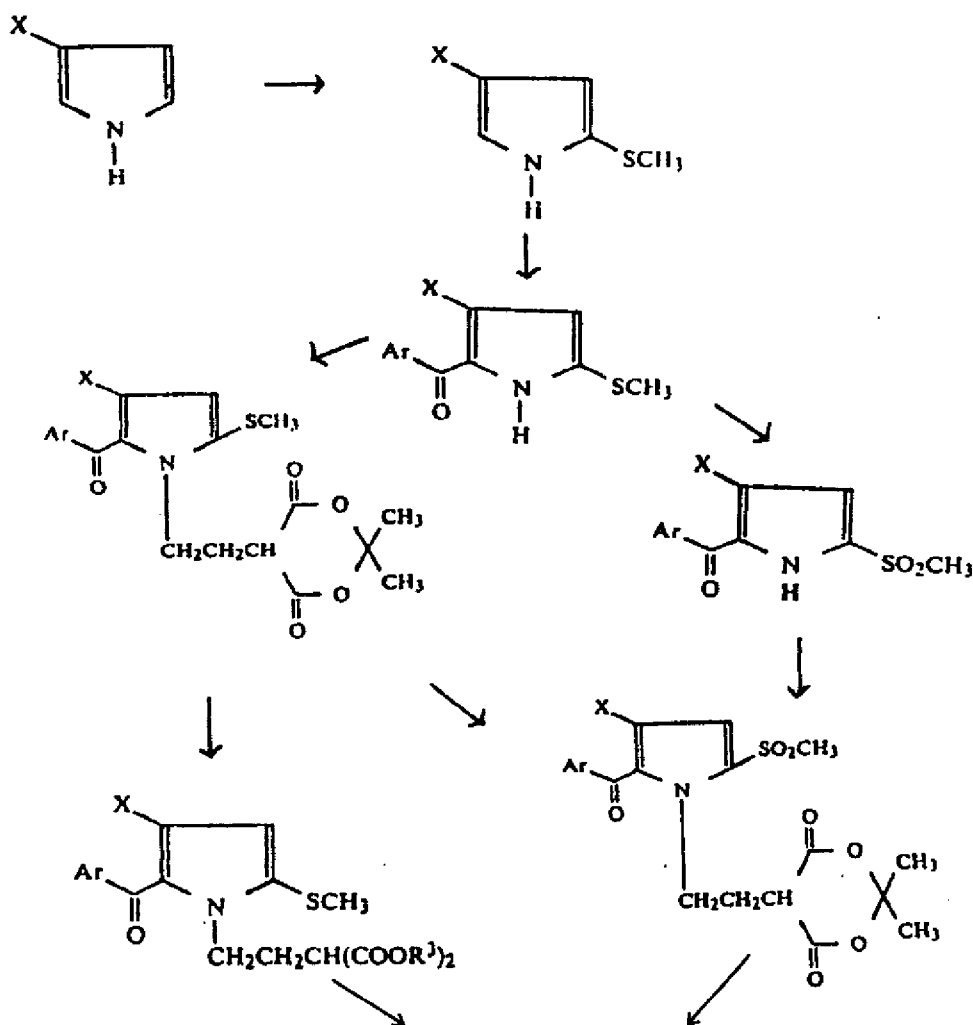


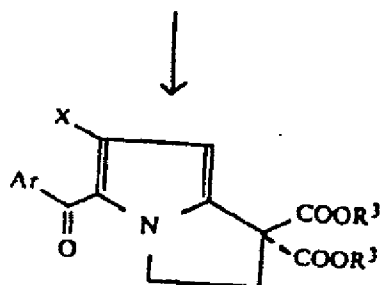
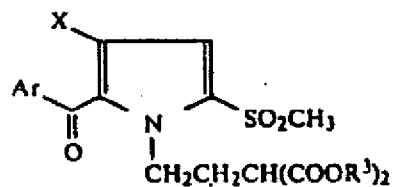
Mediante idrolisi e/oppure mono-decarbossilazione, dai composti di formula (I) possono venire preparati agenti anti-infiammatori e analgesici uti-

/FC

un approccio fondamentale alla sintesi di 5-aroil-2,3-diidro-1H-pirrolizin-1,1-dicarbossilati di formula (I). In questo procedimento, la fase cruciale è lo spostamento intermolecolare dello ione metansulfinato mediante malonati di sodio. Tuttavia, questo procedimento di preparazione presenta alcuni svantaggi dovuti ai suoi numerosi passaggi e alla bassa resa in prodotto finale.

I seguenti sono gli schemi di reazione di questo procedimento.





in cui

R^3 e X sono indipendentemente idrogeno oppure alchile inferiore; e

Ar è una parte scelta dal gruppo formato da derivati furilici o tienilici sostituiti con idrogeno, metile, cloro o bromo;

derivati fenilici sostituiti con idrogeno, alchile inferiore, alcossicarbonile inferiore, alchilcarbonile inferiore, fluoro, cloro o bromo;

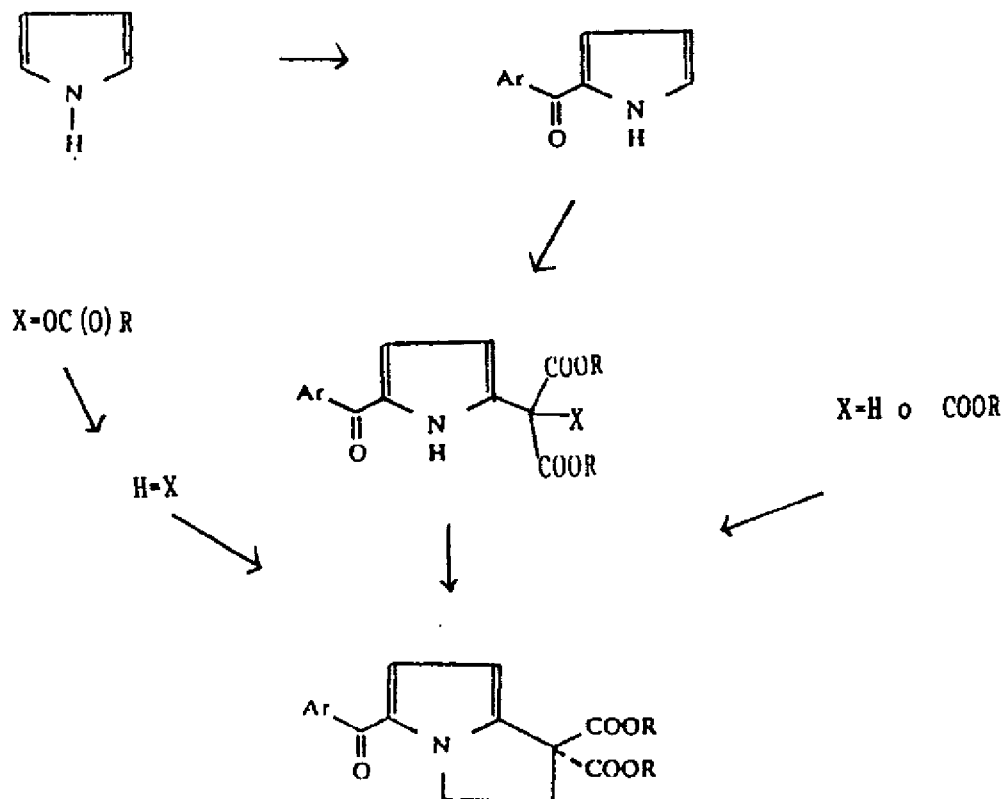
e

derivati pirrolilici sostituiti con idrogeno o alchile inferiore.

Un altro procedimento per preparare i composti di formula (I) viene descritto nel Brevetto U.S. n. 5.082.950 rilasciato a Muchowsky, usando reazione di alchilazione intermolecolare doppia. Tuttavia, esso richiede troppi reagenti per la reazione, anche se il

percorso di reazione diventa corto.

I seguenti sono gli schemi di reazione descritti nel Brevetto U.S. 5.082.950.



in cui

R è alchile inferiore;

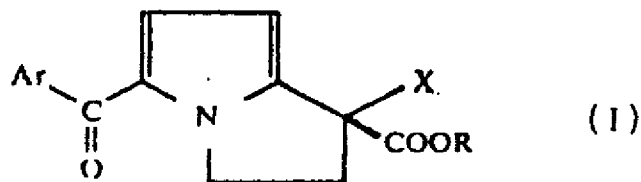
Ar è una parte scelta dal gruppo formato da derivati fenilici sostituiti con un radicale alchilico inferiore, alchenilico inferiore, alchilico inferiore, alcossilico inferiore, alchiltio inferiore, alchilsulfinilico inferiore, alchilsulfonilico inferiore, dialchilamminico, idrogeno, ossidrilico, fenilico, fenossilico,

benzilico, benzoilico e nitro, in qualsiasi posizione disponibile nell'anello aromatico;

X è scelto dal gruppo formato da alcossicarbonile, acilossile e idrogeno.

(Sommario dell'invenzione)

Lo scopo della presente invenzione consiste nel provvedere un procedimento migliorato per preparare i composti di formula (I).

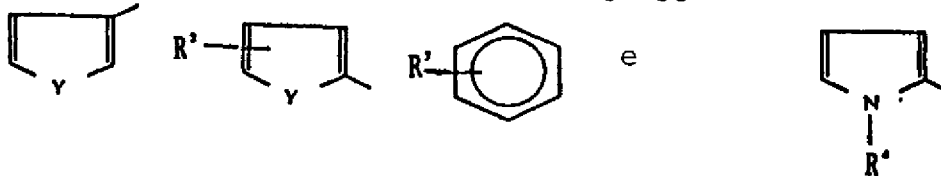


in cui

R è alchile inferiore;

X è idrogeno o alcossicarbonile;

Ar è una parte scelta dal gruppo formato da



in cui:

R² è idrogeno, metile, cloro o bromo, la sostituzione di R² essendo in posizione 3, 4 o 5 dell'anello;

R³ è idrogeno, alchile inferiore, alcossicarbonile inferiore, alchilcarbonile inferiore, fluoro, cloro o bromo, la sostituzione di R³ essendo in qualsiasi posizione disponibile

sull'anello;

R^4 è idrogeno o alchile inferiore;

Y è ossigeno o zolfo.

Inoltre, i composti intermedi in questa invenzione sono nuovi. La presente invenzione provvede quindi nuovi intermedi all'interno del procedimento.

(Descrizione dettagliata dell'invenzione)

Il pirrolo viene usato come prodotto di partenza. Dialchildiazomalonato oppure alchildiazoacetato viene fatto reagire con pirrolo, in presenza di un metallo di transizione come agente promotore. Come agenti promotori, possono preferibilmente venire usati Cu , $Cu(OSO_2CF_3)_2$, $Cu\{O[C(O)CH_3]_2\}_2$, $Cu\{O[C(O)CF_3]_2\}_2$ oppure $Rh_2(OAc)_4$. Immediatamente si forma carvene per reazione fra alchildiazoacetato e il metallo, e il carvene formato viene fatto reagire con pirrolo. Vengono quindi preparati gli intermedi utili dialchilpirroilmalonato oppure alchilpirroilacetato, di formula (III).

Nel corso della preparazione dei derivati pirrolici di formula (III), l'eccesso di pirrolo rimasto può facilmente venire corretto dopo la reazione. Inoltre, la quantità di agenti di promozione richiesta per questa reazione è solo l'1% della quantità di diazo composti nel rapporto equivalente.

Quindi, il procedimento della presente invenzione è più economico e presenta rese migliori rispetto ai procedimenti noti.

I composti intermedi di formula (III) possono venire convertiti con due vie alternative di reazione; nei composti di formula (IV) oppure nei composti di formula (V).

Come prima via di reazione, per sintetizzare i composti di formula (VI), la ciclizzazione viene eseguita in presenza di una piccola quantità di 1,2-dialoalcano e carbonato di potassio (K_2CO_3), come base in un solvente polare aprotico, per esempio tetraidrofurano, DMF (dimetilformammide).

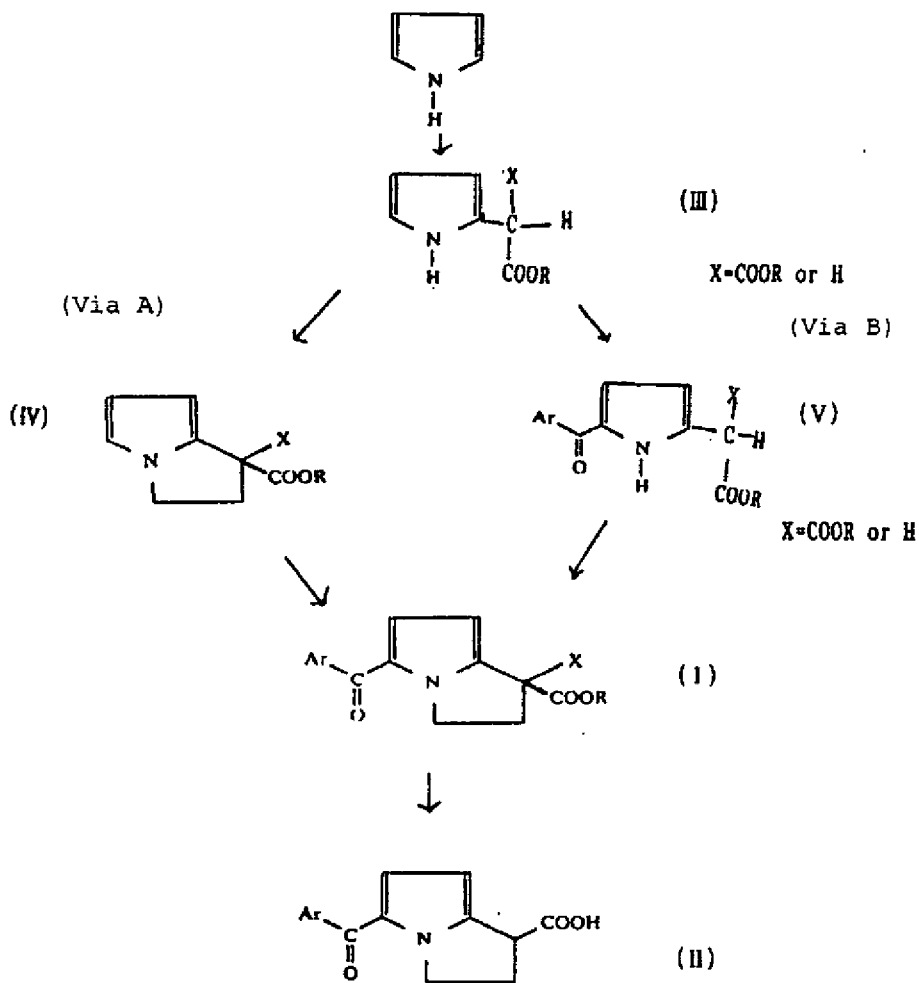
I composti di formula (I) possono venire preparati secondo l'aroilazione Vilsmeier-Haack, usando complessi arilmorfoluro-cloruro acido oppure complessi dialchilammina-cloruro acido.

Come altra via di reazione, i composti di formula (V) possono venire preparati secondo l'aroilazione Vilsmeier-Haack, usando complessi arilmorfoluro-cloruro acido oppure complessi dialchilammina-cloruro acido da composti di formula (III). I composti ottenuti vengono ciclizzati in presenza di una piccola quantità di 1,2-dialoalcano e carbonato di potassio come base in un solvente polare aprotico. Infine,

viene ottenuto il prodotto finale di formula (I).

Il ketorolac e suoi sali ed esteri farmaceuticamente accettabili, possono venire preparati facilmente mediante idrolisi o mono-decarbossilazione, dai composti di formula (I).

Le vie di reazione della presente invenzione possono venire rappresentate schematicamente come segue:



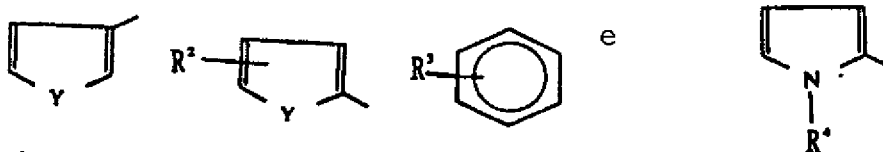
in cui

R è alchile inferiore;

JACOBBACCO & P. 113.300

X è idrogeno o alcossicarbonile;

Ar è una parte scelta dal gruppo formato da



in cui:

R² è idrogeno, metile, cloro o bromo, la sostituzione di R² essendo in posizione 3, 4 o 5 dell'anello;

R³ è idrogeno, alchile inferiore, alcossicarbonile inferiore, alchilcarbonile inferiore, fluoro, cloro o bromo, la sostituzione di R³ essendo in qualsiasi posizione disponibile nell'anello;

R⁴ è idrogeno o alchile inferiore; e

Y è ossigeno o zolfo.

La presente invenzione viene spiegata più dettagliatamente mediante i seguenti esempi, senza che questi intendano limitarla.

(Esempio 1)

Preparazione di dietil 2-pirroilmalonato

0,909 g (13,5 mmol) di pirrolo e 22,3 mg (0,045 mmol) di Cu{O[C(O)CF₃]₂}₂, vengono posti in un recipiente e riscaldati, sotto agitazione, a 80°C in un bagno di olio. Si aggiungono goccia a goccia nel recipiente 0,784 g (4,5 mmol) di dietil diazomalonato,

e la miscela viene riscaldata per un'ora. Si distilla la miscela di reazione usando una apparecchiatura di distillazione Kugelrohr, a pressione di 0,1 torr a 90°C. Infine, si ottengono 0,779 g (77%) di dietil 2-pirroilmalonato come liquido giallo pallido. L'eccesso di pirrolo che non ha reagito viene raccolto quantitativamente.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9,07 (NH), 6,78 (dd, 1H), 6,13 (dd, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,18 (q, 4H), 1,26 (t, 6H).

(Esempio 2)

Preparazione di dietil-2,3-diidro-1H-pirrolizin-1,1-dicarbossilato

Una miscela di 225 mg (0,1 mmol) di dietil-2-pirroilmalonato, 188 mg (0,5 mmol) di dibromoetano e 138 mg (0,5 mmol) di carbonato di potassio, viene agitata e fatta reagire in 5 ml di DMF per 2 ore a 80°C. Dopo avere allontanato il solvente, si purifica il residuo di reazione mediante cromatografia su colonna di silicagel, usando acetato di etile-esano (1:9) come solvente di eluizione. Infine, si ottengono 239 mg (95%) di dietil-2,3-diidro-1H-pirrolizin-1,1-dicarbossilato.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6,60 (m, 1H), 6,23-6,09 (m, 2H), 4,21 (q, 4H), 4,07 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,25 (t, 6H).

(Esempio 3)

Preparazione di dietil-(5-benzoilpirrol-2-il) metandicarbossilato

Una soluzione di 60 mg (0,4 mmol) di N,N-dimetilbenzammide e 61 mg (0,4 mmol) di POCl₃ disciolta in 2 ml di 1,2-dicloroetano, viene riscaldata al ricadere per un'ora. Si aggiunge una soluzione di 45 mg (0,2 mmol) di dietil-2-pirroilmalonato disciolta in 1 ml di 1,2-dicloroetano, e si riscalda al ricadere per 5 ore. Si raffredda a temperatura ambiente il materiale che ha reagito e lo si diluisce con 4 ml di 1,2-dicloroetano.

Si aggiunge una soluzione di 500 mg di NaOAc disciolti in 2 ml di acqua. Infine, si riscalda la miscela al ricadere per 2 ore, e si separa lo strato organico. Si lava lo strato organico con una soluzione satura di NaCl e lo si essicca mediante MgSO₄. Dopo trattamento con carbone attivo, si allontana il solvente sotto pressione ridotta. Si isola il residuo mediante cromatografia su colonna di silicagel, usando acetato di etile-esano (1:9) come solvente di eluizione, e si ottengono infine 41 mg (61%) di dietil-(5-benzoilpirrol-2-il) metandicarbossilato.

¹H NMR (CDCl₃): δ 10,16 (s, 1H), 7,88-7,40 (m, 5H), 6,78 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,25

(q, 4H), 1,25 (t, 6H).

(Esempio 4)

Preparazione di dietil-5-benzoil-2,3-diidro-1H-pirrolizin-1,1-dicarbossilato

Una miscela di 166 mg (1,08 mmol) di POCl_3 e 96 mg (0,5 mmol) di N-benzoilmorfolina, viene mantenuta per 6 ore a 25°C . Si aggiunge una soluzione di di 126 mg (0,5 mmol) di dietil-2,3-diidro-1H-pirrolizin-1,1-dicarbossilato in 2 ml di dicloroetano. Si lascia quindi riposare la miscela a 50°C per 3 giorni. Si versa la miscela che ha reagito in 2,5 ml di soluzione acquosa al 10% di carbonato di sodio. Si agita la miscela a temperatura ambiente per 10 ore, e si riscalda al ricadere per 2 ore. Si separa lo strato organico, e si lava lo strato acquoso con 1,2-dicloroetano. Si essicca lo strato organico usando carbonato di sodio e si allontana il solvente. Infine, si purifica il residuo mediante cromatografia su colonna di silicagel, usando acetato di etile-esano (1:9) come solvente di eluizione, ottenendo 178 mg (84%) di dietil-5-benzoil-2,3-diidro-1H-pirrolizin-1,1-dicarbossilato. Le proprietà degli spettri IR e NMR sono identiche a quelle del campione autentico.

(Esempio 5)

Preparazione di dietil-5-benzoil-2,3-diidro-1H-pirro-

lizin-1,1-dicarbossilato

Una miscela di 45 mg (0,136 mmol) di estere dietil-(5-benzoilpirrol-2-il) metandicarbossilico, 0,058 mg (0,68 mmol) di dibromoetano e 53 mg (0,38 mmol) di carbonato di calcio disciolta in 1,5 ml di DMF, viene agitata e fatta reagire per 2 ore a 80°C. Dopo avere allontanato il solvente, si purifica il residuo di reazione mediante cromatografia su colonna di silica-gel, usando acetato di etile-esano (1:9) come solvente di eluizione. Infine, si ottengono 45 mg (95%) di dietil-5-benzoil-2,3-diidro-1H-pirrolizin-1,1-dicarbossilato. Le proprietà degli spettri IR e NMR sono identiche a quelle del campione autentico.

(Esempio 6)

Preparazione dell'acido 5-benzoil-2,3-diidro-1H-pirrolizin-1-carbossilico

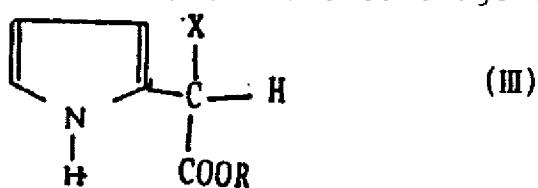
Una miscela di 21 mg (0,06 mmol) di estere dietil-5-benzoil-2,3-diidro-1H-pirrolizin-1,1-dicarbossilico disciolti in 1 ml di etere dietilico e 0,35 ml di una soluzione al 20% di idrossido di sodio, viene agitata e riscaldata al ricadere per 24 ore. Si lava lo strato acquoso con 1 ml di etere, e si acidifica con acido cloridrico concentrato. Si lava quindi lo strato acquoso con acetato di etile, e si riscalda per 4 ore a 70°C il materiale estratto. Infine, si

concentra la soluzione in acetato di etile sotto pressione ridotta, ottenendo 4 mg (93%) del prodotto finale come acido 5-benzoil-2,3-diidro-1H-pirrolizin-1-carbossilico come un solido puro.

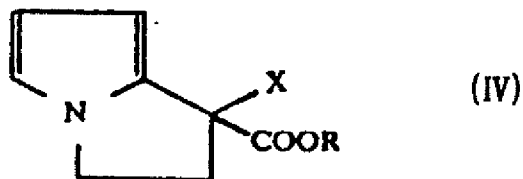
RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per preparare i composti di formula (I), comprendente le fasi di:

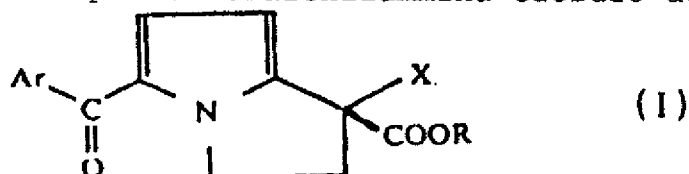
- i) preparare i composti di formula (III) per reazione fra pirrolo e dialchildiazomalonato oppure alchildiazoacetato, in presenza di un metallo di transizione come agente promotore;



- ii) preparare i composti di formula (IV) per reazione fra i composti di formula (III) e dialoetano, in presenza di carbonato di potassio come base nel solvente polare aprotico; e



- iii) preparare i composti di formula (I) secondo l'aroilazione Vilsmeier-Haak, usando complessi arilmorfoluro-cloruro acido oppure complessi dialchilammina-cloruro acido,

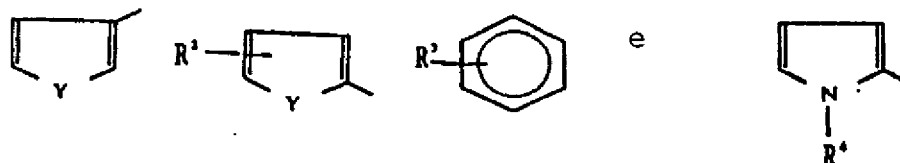


in cui

R è alchile inferiore;

X è idrogeno o alcossicarbonile;

Ar è una parte scelta dal gruppo formato da



in cui:

R² è idrogeno, metile, cloro o bromo, la sostituzione di R² essendo in posizione 3, 4 o 5 nell'anello;

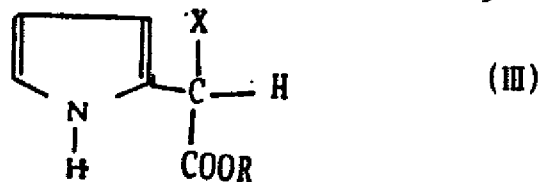
R³ è idrogeno, alchile inferiore, alcossicarbonile inferiore, alchilcarbonile inferiore, fluoro, cloro o bromo, la sostituzione di R³ essendo in qualsiasi posizione disponibile sull'anello;

R⁴ è idrogeno o alchile inferiore;

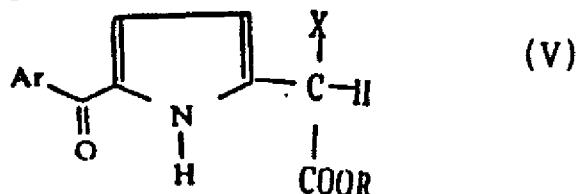
Y è ossigeno o zolfo.

2. Procedimento per preparare i composti di formula (I), comprendente le fasi di:

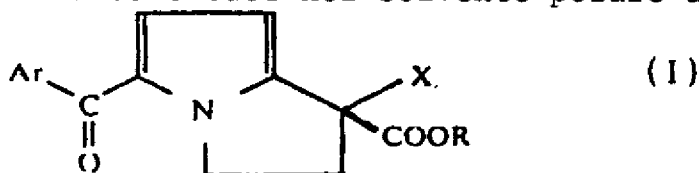
i) preparare i composti di formula (III) per reazione fra pirrolo e dialchildiazomalonato oppure alchildiazoacetato, in presenza di un metallo di transizione come agente promotore;



ii) preparare i composti di formula (V) secondo l'aroilazione Vilsmeier-Haak, usando complessi arilmorfoluro-cloruro acido oppure complessi dialchilammina-cloruro acido; e



iii) preparare i composti di formula (I) per reazione fra i composti di formula (V) e diaetano, in presenza di carbonato di potassio come base nel solvente polare aprotico,

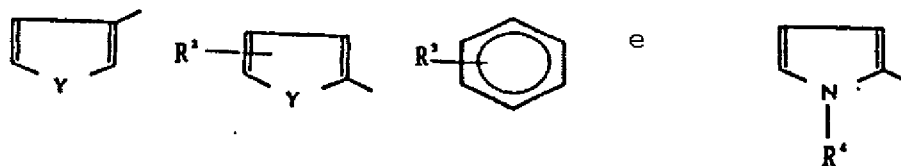


in cui

R è alchile inferiore;

X è idrogeno o alcossicarbonile;

Ar è una parte scelta dal gruppo formato da



in cui:

R² è idrogeno, metile, cloro o bromo, la sostituzione di R² essendo in posizione 3, 4 o 5 nell'anello;

R³ è idrogeno, alchile inferiore, alcossicarbo-

nile inferiore, alchilcarbonile inferiore, fluoro, cloro o bromo, la sostituzione di R^3 essendo in qualsiasi posizione disponibile sull'anello;

R^4 è idrogeno o alchile inferiore;

Y è ossigeno o zolfo.

3. Procedimento per preparare i composti di formula (I) secondo la rivendicazione 1 oppure la rivendicazione 2, in cui Ar è fenile e R è etile.

4. Procedimento per preparare i composti di formula (I) secondo la rivendicazione 1 oppure la rivendicazione 2, in cui detto agente di promozione viene scelto dal gruppo formato da Cu, $Cu(OSO_2CF_3)_2$, $Cu\{O[C(O)CH_3]_2\}_2$, $Cu\{O[C(O)CF_3]_2\}_2$ oppure $Rh_2(OAc)_4$.

5. Procedimento per preparare i composti di formula (I) secondo la rivendicazione 1 oppure la rivendicazione 2, in cui detto solvente polare aprotico è tetraidrofurano o dimetilformammide.

6. Procedimento per preparare i composti di formula (I) secondo la rivendicazione 4, in cui la quantità richiesta di agente di promozione è l'1% di diazo-composti in rapporto equivalente.

SI ATTESTA LA PERFETTA CONFORMITA'
DELLA TRADUZIONE CHE PRECEDE.

Ing. Ludovico BOSOTTI
N. Iscriz. ALPO 260
(in proprio e per gli altri)

