(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 199117 B (13)

(22) A bejelentés napja: 86.05.08. (21) 2041/87
(33) JP:
(32) 85.05.09.
(31) 96799/85

(51) Int.Cl$_5$
C 07 D 207/46

(41)(42) A közzététel napja: 1988.07.28.

(45) Megjelent: 1990.02.26.

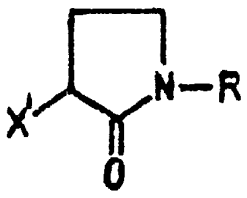
(72) Feltalálók:
IKUTA Hironori, YAMAGISHI Youji, AKASAKA Kozo, Yamatsu Isao, KOBAYASHI Seiichi, SHIROTA Hiroshi, KATAYAMA Kouichi, Ibaraki, JP

(73) Szabadalmas:
Eisai Co., Ltd., Tokió, JP

(54) ELJÁRÁS 2-PIRROLIDON-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárással új (VII) általános képletű 2-pirrolidon-származékokat állítunk elő, ahol a képletben
R jelentése 1—4 szénatomos alkoxicsoport, és
X' jelentése halogénatom.
A találmány szerinti eljárással előállított (VII) általános képletű vegyületek fontos intermedierek gyógyhatású, 2-pirrolidon-származékok előállításában.



(VII)

A találmány szerinti eljárással új (VII) általános képletű 2-pirrolidon-származékokat állítunk elő, a képletben
R jelentése 1—4 szénatomos alkoxicsoport,
X' jelentése halogénatom.

A technika állásából ismertek N-helyettesített-pirrolidon-származékok. Így például a 4 138 495 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (A) általános képletű N-helyettesített-pirrolidon-származékokat ismertetnek, a képletben
R jelentése 1—4 szénatomos alkoxicsoport,
R^1 jelentése metil- vagy halogén-metil-csoport, és
R^2 jelentése m-halogén-fenil-, m-trifluor-metil-fenil- vagy $H_2C{=}CH\text{-}CH_2$-csoport.

A 2 329 308 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátott szabadalmi leírásban olyan (B) általános képletű vegyületeket ismertetnek, ahol
R jelentése metil-, etil-, propil- vagy i-propil-csoport, és
n értéke 1 vagy 2.

Célul tűztük ki új N-helyettesített-2-pirrolidon-származékok előállítását.

A találmány szerinti eljárással előállított új (VII) általános képletű vegyületek fontos intermedierek a gyógyhatású, (I) általános képletű 2-pirrolidon-származékok, a képletben R jelentése a fentiekben megadott, előállításában.

A találmány szerinti eljárással a (VII) általános képletű vegyületeket az A) reakcióvázlat alapján állítjuk elő. Az A) reakcióvázlatban Y halogénatomot vagy szerves szulfonil-oxi-csoportot jelent, X' és R jelentése a fentiekben megadott.

A találmány szerinti eljárásban egy (VIII) általános képletű savkloridot — ahol X' és Y jelentése a fenti — egy $RNH_2 \cdot HCl$ általános képletű amin-hidrokloriddal — amelyben R jelentése a fenti — reagáltatunk, s az így kapott (IX) általános képletű savamidot ciklizáljuk valamilyen bázis jelenlétében. E célra bázisként nátrium-hidrid, kálium-karbonát vagy valamilyen nátrium-alkoholát alkalmazható; oldószerként etanolt vagy benzolt használhatunk; a reakció előnyös hőmérséklete —50—+100°C.

A találmány szerinti eljárással előállított (VII) általános képletű vegyületek felhasználásával előállított (I) általános képletű vegyületek kiváló terápiás sajátosságokkal rendelkeznek: főként gyulladáscsökkentő, fájdalomcsillapító és lázcsökkentő szerekként nagy terápiás biztonsággal alkalmazhatók.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példán keresztül mutatjuk be.

1. példa

Az N-metoxi-3-bróm-2-pirrolidont a C) reakcióvázlat szerint az alábbi módon állítottuk elő:

2,4-Dibróm-butanoil-klorid [(2) képletű vegyületet] előállítása

500 g γ-butirolakton és 10 ml foszfor(III)-bromid elegyét 100°C hőmérsékletre hevítjük, és lassú ütemben 250 ml brómot csepegtetünk hozzá levegő kizárásával hat óra alatt, keverés közben, 110—115°C hőmérsékleten. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten további egy órán át keverjük, majd 90°C-ra hűtjük és 0,5 ml dimetil-formamidot adunk hozzá. Ezután 90°C hőmérsékleten (olajfürdőben tartva) 2 óra alatt 500 ml tionil-kloridot csepegtetünk hozzá, s utána ugyanezen a hőmérsékleten 3 órán át tovább keverjük. A terméket 133 Pa nyomáson 60—65°C-hőmérsékleten desztillálva 1,0 kg hozammal kapjuk a (2) képletű vegyületet.

N-Metoxi-2,4-dibróm-butánsavamid [(3) képletű vegyület] előállítása

520 g metoxi-amin-hidroklorid, 1 liter víz és 5 liter kloroform keverékét sózott jégfürdővel —5°C-ra hűtjük, és hozzáadjuk 1450 g 2,4-dibróm-butanoil-klorid és 1 liter kloroform elegyét, majd 1 liter vízben oldott 500 g nátrium-hidroxidot csepegtetünk hozzá, miközben a reakció hőmérsékletét 10°C alatt tartjuk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet egy órán át tovább keverjük ugyanezen a hőmérsékleten. A kloroformos elegyet elválasztjuk, és előbb 0,5 n vizes sósavoldattal, utána telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd telített konyhasóoldattal mossuk, és a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk. A kloroform ledesztillálása után kapott maradékot, amelynek súlya 1400 g, ebben a nyers, olajszerű állapotában használjuk fel a következő lépés végrehajtásához.

N-Metoxi-3-bróm-2-pirrolidon [(4) képletű vegyület] előállítása

1400 g N-metoxi-2,4-dibróm-butánsavamidot 5 liter benzolban oldunk, és 15—20°C hőmérsékleten, jeges vízzel hűtve apró részletekben 125 g nátrium-hidridet adagolunk hozzá. A reakció befejeződése után a változatlan nátrium-hidridet jéggel elbontjuk, és az elegyet telített konyhasóoldattal mossuk, majd a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk. A benzol lepárlása után kapott terméket szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, az eluáláshoz aceton és benzol elegyét használjuk. Így 500 g (4) képletű vegyületet kapunk.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, ppm): 3-HC 4,38 (1H, dd. J = 3,6 Hz, 7,2 Hz), 4-CH_2 2,2—2,9 (2H, m), 5-CH_2 3,4—3,9 (2H, m), 1-CH_3O 3,82 (3H, s).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

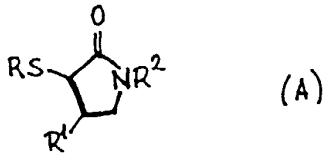
1. Eljárás (VII) általános képletű 2-pirrolidon-származékok előállítására, ahol
R jelentése 1—4 szénatomos alkoxicsoport, és
X' jelentése halogénatom,
azzal jellemezve, hogy egy (VIII) általános képletű savkloridot — amelyben
Y jelentése halogénatom vagy valamilyen szerves szulfonil-oxi-csoport, és
X' jelentése halogénatom —

egy $RNH_2 \cdot HCl$ általános képletű amin-hidrokloriddal — amelyben
R jelentése a tárgyi körben megadott — reagáltatunk, és egy így kapott (IX) általános képletű vegyületet, amelyben Y, X' és R jelentése a fentiekben megadott, bázis jelenlétében ciklizálunk.

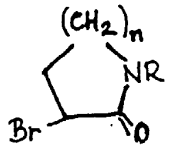
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, R helyében metoxicsoportot és X' helyében brómatomot tartalmazó (VII) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

2 lap rajz, képletekkel

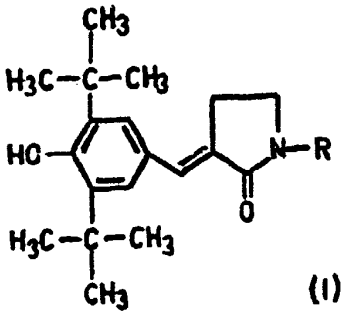
Int.Cl$_5$ C 07 D 207/46



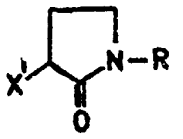
(A)



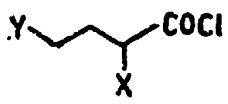
(B)



(I)

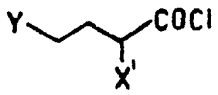


(VII)

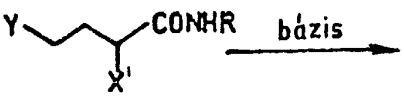


(VIII)

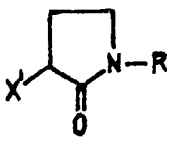
A reakcióvázlat



(VIII)



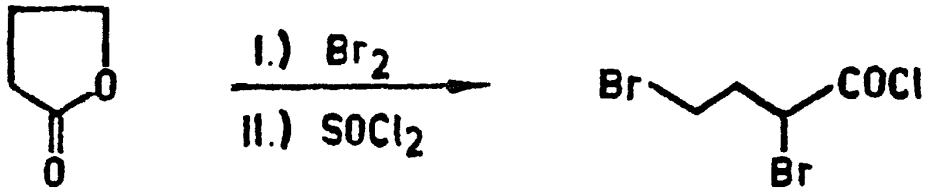
(IX)



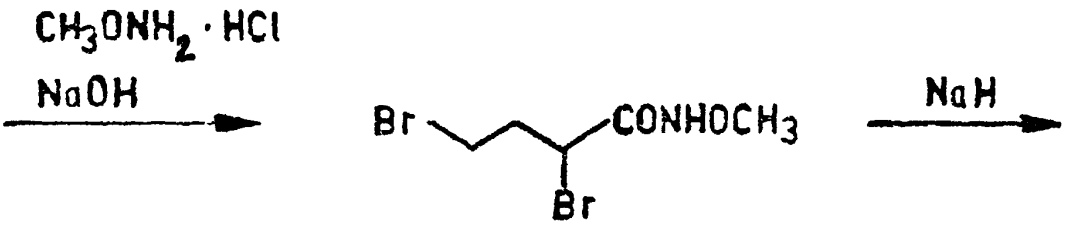
(VII)

Int.Cl$_5$ C 07 D 207/46

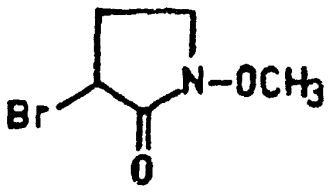
C reakcióvázlat



(1) (2)



(3)



(4)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 608. Nyomdaipari vállalat, Ungvár