



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 162386

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 487/04

(21) Patentsøknad nr. 832053

(22) Inngivelsesdag 07.06.83

(24) Løpedag 07.06.83

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver SYNTEX (U.S.A.) INC.,
3401 Hillview Avenue,
Palo Alto, CA 94304, USA.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 09.12.83

(44) Utlegningsdag 11.09.89

(72) Oppfinner JOSEPH MARTIN MUCHOWSKI, Sunnyvale, CA, USA,
ROBERT JAMES GREENHOUSE, Coyoacan,
Mexico D.F.

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

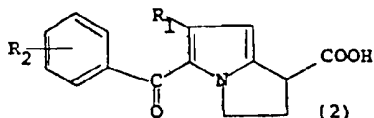
(30) Prioritet begjært 08.06.82, US, nr. 386174.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK
VIRKSOMME 5-BENZOYL-6-ALKYLTHIO-, - 6 - ALKYLSULFINYL-
OG -6-ALKYLSULFONYL-1,2-DIHYDRO-3H-PYRROLO-[1,2-a]-
PYRROL-1-CARBOXYLSYRER OG SALTER OG LAVERE ALKYLESTERE
DERAV.

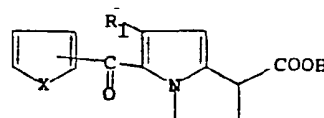
(57) Sammendrag

Nye 5-aroyl-6-alkylthio-, 6-alkylsulfinyl-
og 6-alkylsulfonyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-
pyrrol-1-carboxylsyre representert ved formlene:

(1)



(2)



og de farmasøytisk aksepterbare ikke-toksiske estere og
salter derav, hvor

R₁ er lavere alkylthio, lavere alkylsulfinyl eller
lavere alkylsulfonyl,

R₂ er hydrogen, hydroxy, lavere alkyl, vinyl, cyclo-
hexyl, cyclopropyl, lavere alkoxy, fluor, klor, brom,
trifluormethyl, trifluormethoxy, nitro, amino, lavere
alkylcarbonylamino, lavere alkylthio, lavere alkyl-
sulfonyl eller lavere alkylsulfinyl,

X er oxygen, svovel, N-R₃ hvor R₃ er hydrogen eller
lavere alkyl.

Det beskrives likeledes fremgangsmåter for
fremstilling av de nye forbindelser samt mellom-
produkter som er nyttige ved fremstillingen.

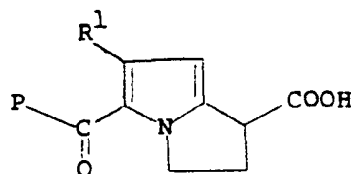
De nye forbindelser er anvendelige som anti-
inflammatoriske midler og som analgetiske midler.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

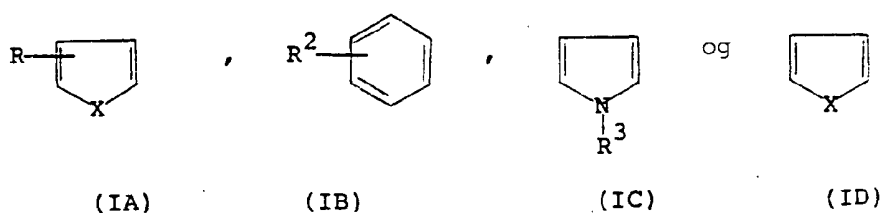
Denne oppfinnelse angår fremstilling av nye 5-benzoyl-6-alkylthio-, -6-alkylsulfinyl- og -6-alkylsulfonyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre og farmasøytisk aksepterbare, ikke-toksiske salter og lavere alkylestere derav.

De nye forbindelser er anvendelige som anti-inflammatoriske midler, analgetiske midler, antipyretiske midler, midler som hemmer blodplateaggregering, fibrinolytiske midler og midler som virker avslappende på glatte muskler. Forbindelsene kan anvendes både profylaktisk og terapeutisk.

Forbindelser som er strukturelt beslektet med de nye forbindelser, er de som er representert ved formelen



hvor P er en gruppe valgt blant



hvor

X er oxygen eller svovel,

R er hydrogen, methyl, klor eller brom, idet R-substituenten kan stå i den heterocykliske rings 3-, 4- eller 5-stilling,

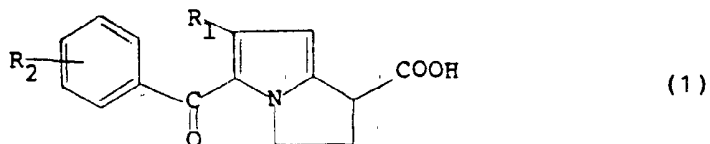
R² er hydrogen, en lavere alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, en lavere alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer, klor, fluor eller brom, idet substituenten R² kan befinne seg i ortho-, meta- eller para-stilling i fenylgruppen, og

R¹ og R³ uavhengig av hverandre er hydrogen eller en lavere alkylgruppe med 1-4 carbonatomer.

Forbindelsene representert ved formel (IA) og formel (ID) er beskrevet i US patentskrift nr. 4 087 539, mens forbindelser med formler (IB) og (IC) er beskrevet i henholdsvis US patentskrift nr. 4 089 969 og US patentskrift nr. 4 097 579.

Forbindelser med formel (IB) hvor R² er methylthio, er beskrevet i US patentsøknad nr. 71 444 av 31. august 1979, som nå er henlagt, og forbindelser i hvilke R² er methylsulfinyl eller methylsulfonyl, er beskrevet i US patentskrift nr. 4 232 038. Alle disse forbindelser er anvendelige som antiinflammatoriske midler, analgetiske midler, midler som hemmer blodplateaggregering, fibrinolytiske midler og midler som virker avslappende på glatte muskler. De kan anvendes både profylaktisk og terapeutisk.

I henhold til oppfinnelsen fremstilles nye, terapeutisk virksomme 5-benzoyl-6-alkylthio-, -6-alkylsulfinyl- og -6-alkylsulfonyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyrer, med den generelle formel:



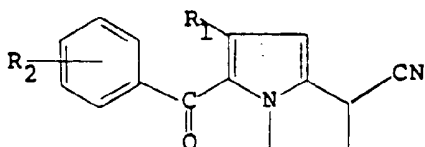
hvor

R₁ er lavere alkylthio, lavere alkylsulfinyl eller lavere alkylsulfonyl,

R₂ er hydrogen, hydroxy, lavere alkyl, vinyl, cyclohexyl, cyclopropyl, lavere alkoxy, fluor, klor, brom, trifluormethyl, amino eller lavere alkylthio, og farmasøytisk aksepterbare, ikke-toksiske salter og lavere alkylestere derav.

De nye forbindelser fremstilles ved at:

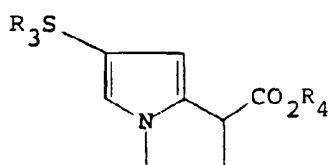
(a) en forbindelse med den generelle formel:



(3)

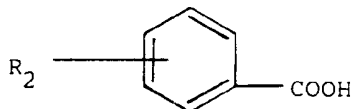
5 hvor R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger, hydrolyseres for dannelsen av den tilsvarende frie syre med formel (1), eller

(b) for fremstilling av forbindelser hvor R_1 er lavere alkylthio, en forbindelse med den generelle formel:



(VI)

15 hvor R_3 og R_4 er lavere alkyl, omsettes med en benzoyl-carboxylsyre med den generelle formel:



20 hvor R_2 har den ovenfor angitte betydning, eller et reaktivt derivat av denne carboxylsyre, hvorved det fås en lavere alkylester av forbindelsen med formel (1), og den erholdte alkylester, når nødvendig, hydrolyseres til den tilsvarende frie syre med formel (1),
 25 og en forbindelse med formel (1), hvor R_1 er lavere alkylthio, erholdt under punkt (a) eller (b), når nødvendig, oxyderes for dannelsen av en forbindelse med formel (1) hvor R_1 er lavere alkylsulfinyl eller lavere alkylsulfonyl, og en erholdt syre med formel (1), når nødvendig, overføres til en farma-
 30 søytisk akseptierbar lavere alkylester eller et farmasøytisk aksepterbart salt.

De i 5- og 6-stillingene substituerte 1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]pyrrol-1-carbonitrilforbindelser med den generelle formel (3), som anvendes som utgangsmaterialer ved analogifremgangsmåten, er søknadsgjenstand i norsk patentsøknad nr. 880573.

De nevnte forbindelser er anvendelige som anti-inflammatoriske midler, analgetiske midler, antipyretiske midler, vaso-spasmus-hemmende midler, midler som hemmer blodplateaggregering, fibrinolytiske midler og midler som virker avslappende på glatte muskler. Anvendelsen er profylaktisk og/eller terapeutisk.

Med uttrykket "farmasøytisk aksepterbare ikke-toksiske" salter av forbindelsene med formel (1) menes de forbindelser hvor hydrogenatomet i COOH-gruppen i formel (1) er erstattet med et positivt ion, såsom f.eks. natrium, eller er bundet til et egnet amin. Disse fremstilles ved omsetning av syren med formel (1) med en egnet base.

De farmasøytisk aksepterbare ikke-toksiske lavere alkylestere av forbindelsene med formel (1) er de forbindelser i hvilke OH-gruppen i COOH-gruppen i formel (1) er erstattet med en alkoxygruppe med 1-6 carbonatomer. Disse fremstilles ved omsetning av en egnet alkohol med syren med formel (1).

Uttrykket "alkyl" refererer seg til og innbefatter forgrenede og rettkjedede hydrocarboner inneholdende det angitte antall carbonatomer. Typiske alkylgrupper er methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, neopentyl, isopentyl, hexyl, octyl, nonyl, isodecyl og 6-methyldecyl.

Uttrykket "lavere alkyl" refererer seg til en forgrenet eller uforgrenet, mettet hydrocarbonkjede med 1-6 carbonatomer, såsom f.eks. methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, i-butyl, butyl, pentyl, isopentyl, hexyl og lignende.

Med "lavere alkoxy" menes gruppen -OR hvor R er lavere alkyl som ovenfor definert.

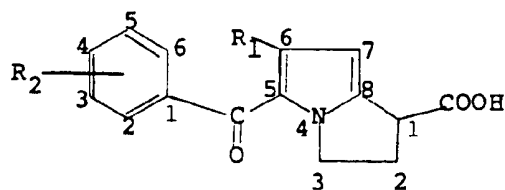
Uttrykket "alkylthio" refererer seg til rettkjedede eller forgrenede alkylthioethergrupper Z-S- hvor Z betegner alkyl som ovenfor definert. Typiske eksempler er methylthio, ethylthio, propylthio, 2-propylthio, 2-butylthio, pentylthio og lignende.

Uttrykket "lavere alkylthio" refererer seg til alkylthio som ovenfor definert, hvor alkylgruppen har 1-5 carbonatomer, såsom f.eks. methylthio, ethylthio, 2-propylthio, 2-butylthio eller pentylthio.

Uttrykket "lavere alkylsulfinyl" refererer seg til en rettkjedet eller forgrenet Z-S(O)-alkylsulfinylgruppe hvor Z er alkyl med 1-5 carbonatomer. Representative eksempler på alkylsulfinylgrupper er bl.a. metylsulfinyl, etylsulfinyl, propylsulfinyl og butylsulfinyl eller pentylsulfinyl.

Uttrykket "lavere alkylsulfonyl" refererer seg til grupper Z-S(O)₂- hvor Z er alkyl med 1-5 carbonatomer. Typiske eksempler er metylsulfonyl, etylsulfonyl, propylsulfonyl, butylsulfonyl og pentylsulfonyl.

Ved benevnningen av de nye forbindelser som her beskrives, er IUPAC-nomenklaturen benyttet. Substituenten som er bundet til den aromatiske ring, er identifisert ved nummeret på det carbonatom i den aromatiske ring til hvilket substituenten er bundet, i henhold til det følgende skjema:

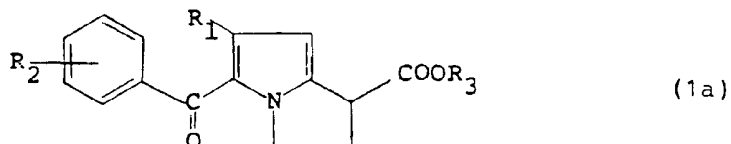


hvor R₁ og R₂ er som angitt innledningsvis.

R₂-substituenten på fenytringen kan stå i ortho-, meta- eller para-stilling.

Eksempelvis benevnes forbindelsen 5-benzoyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre når R₁ er methylthio og R₂ er hydrogen.

En foretrukken underklasse av de nye forbindelser representeres ved de lavere alkylestere med formel (1a):



5 hvor R_1 og R_2 er som angitt innledningsvis og R_3 er lavere alkyl.

En foretrukken undergruppe innenfor denne underklasse innbefatter methylestere av forbindelser med formel
 10 (1) hvor R_1 er metylsulfinyl og R_3 er metyl. Denne undergruppe omfatter forbindelser som kan representeres ved
 methyl-5-(4-brombenzoyl)-6-methylsulfinyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat.

En annen undergruppe innenfor denne underklasse
 15 innbefatter methylestere av forbindelser med formel (1) hvor R_1 er metylsulfonyl og R_3 er metyl. Denne undergruppe omfatter forbindelser som kan representeres ved
 methyl-5-(4-brombenzoyl)-6-methylsulfonyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat.

20 Den mest foretrukne undergruppe innenfor denne underklasse innbefatter methylestere av forbindelser med formel (1) hvor R_1 er methylthio,, R_2 er metyl, brom, vinyl, ethyl, ethoxy, i-propoxy, methylthio, trifluormetyl, cyclohexyl, n-propyl eller cyclopropyl, og R_3 er metyl.
 25 Denne klasse omfatter, men er ikke begrenset til, de følgende forbindelser:

methyl-5-(4-methylthiobenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat,
 methyl-5-(4-trifluormethylbenzoyl)-6-methylthio-
 30 1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat,
 methyl-5-(4-cyclohexylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat,
 methyl-5-(4-propylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat,
 35 methyl-5-(4-cyclopropylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat,
 methyl-5-(4-brombenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat,

methyl-5-(4-methylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat,
methyl-5-(4-vinylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat,
5 methyl-5-(4-ethylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat,
methyl-5-(4-ethoxybenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat,
10 methyl-5-(4-i-propoxybenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat.

En foretrukken undergruppe av forbindelsene med formel (1) er carboxylsyrer med formel (1) hvor R₁ er methylsulfinyl og R₂ er brom. Denne undergruppe omfatter forbindelser som kan representeres ved 5-(4-brombenzoyl)-6-methylsulfinyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre.

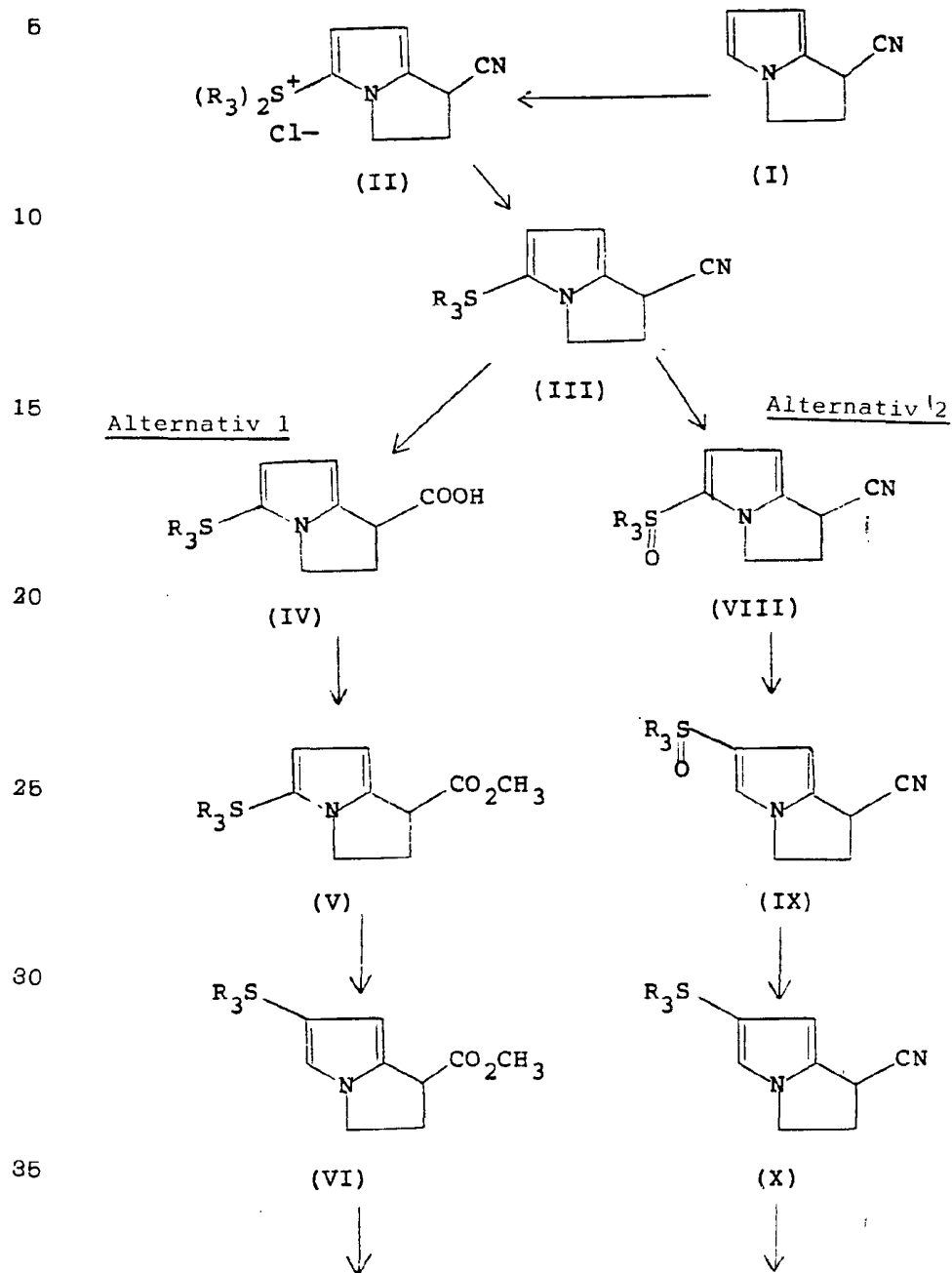
En annen foretrukken undergruppe innenfor denne underklasse innbefatter carboxylsyrer med formel (1) hvor R₁ er methylsulfonyl og R₂ er brom. Denne undergruppe omfatter forbindelser som kan representeres ved 5-(4-brombenzoyl)-6-methylsulfonyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre.

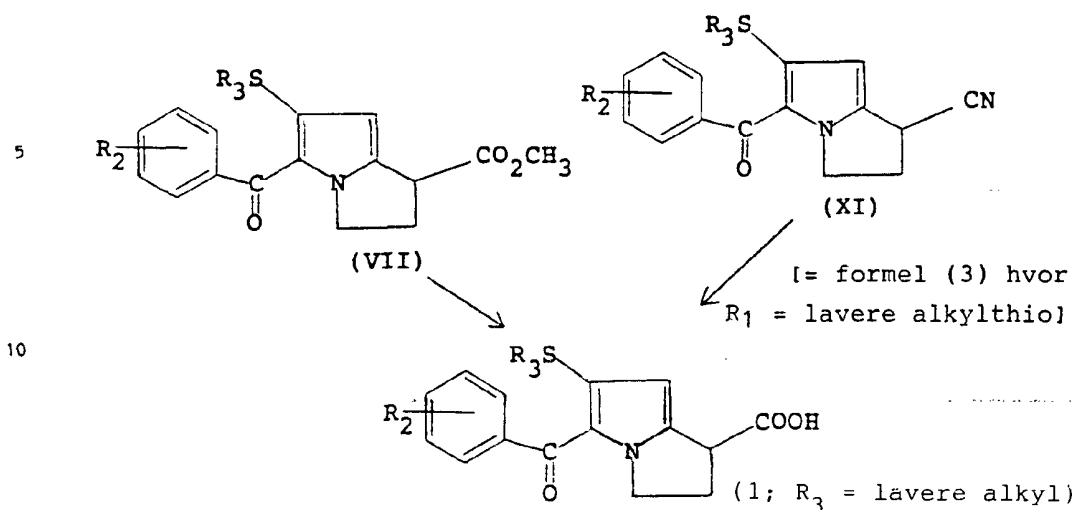
De mest foretrukne forbindelser innenfor rammen av oppfinnelsen er de som representeres ved forbindelser av formel (1) hvor R₁ er methylthio og R₂ er hydroxy, fluor, klor, methoxy, brom, methyl, vinyl, ethyl, ethoxy, i-propoxy, methylthio, trifluormethyl, cyclohexyl, n-propyl eller cyclopropyl. Denne klasse omfatter, men er ikke begrenset til, de følgende forbindelser:

30 5-benzoyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre,
5-(4-fluorbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre,
5-(4-klorbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre,
35 5-(4-methoxybenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre,
5-(4-brombenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-

- pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre,
5-(4-methylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-
pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre,
5-(4-vinylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-
5 pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre,
5-(4-ethylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-
pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre,
5-(4-ethoxybenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-
pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre,
10 5-(4-i-propoxybenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre,
5-(4-methylthiobenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre,
5-(4-trifluormethylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-
15 dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre,
5-(4-cyclohexylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre,
5-(4-n-propylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-
pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre og
20 5-(4-cyclopropylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre.

Forbindelser med formler (XI) og (VI), hvor
R₁ er lavere alkylthio, og R₂ er som angitt innledningsvis,
som er anvendelige som utgangsmaterialer ved fremstilling av
25 forbindelsene med formel (1) og deres salter og lavere
alkylestere, kan fremstilles etter fremgangsmåter som er
illustrert ved reaksjonsskjema I, alternativ 1 og alternativ
2.

Reaksjonsskjema I



15 I reaksjonsskjemaet er R₃ lavere alkyl.

De innledende trinn, som fører frem til en forbindelse med formel (III), er identiske for begge alternativer.

Forbindelsen med formel (III) fremstilles ved
20 kondensasjon av en forbindelse av formel (I) med et dialkylsulfid for dannelsen av en forbindelse av formel (II), som termisk overføres til forbindelsen av formel (III).

Forbindelser av formel (I) omsettes med N-klor-succinimid-dimethylsulfid-adduktet. Dette oppnås ved å blande
25 på forhånd avkjølt (i nitrogenatmosfære til en temperatur i området fra +5°C til +15°C, fortrinnsvis ved ca. +10°C) N-klor-succinimid i diklormethan med en oppløsning av dialkylsulfid i vannfritt diklormethan i 5-30 minutter, fortrinnsvis i ca. 10 minutter. Etter ytterligere omrøring i 5-30
30 minutter, fortrinnsvis i ca. 10 minutter, ved denne temperatur senkes temperaturen til en temperatur i området fra +35°C til +65°C, fortrinnsvis til ca. +55°C, og en oppløsning av 1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonitril (I) i tørt diklormethan tilsettes under konstant omrøring i et
35 tidsrom av fra 5-20 minutter, fortrinnsvis i ca. 10 minutter. Kjølingen avsluttes, og når temperaturen når romtemperatur, fjernes oppløsningsmidlet i vakuum. Fremstillingen av forbindelser med formel (I) er beskrevet i US patentskrift nr. 4 140 698.

Fast sulfoniumsalt (II) som fåes som en rest, oppslemmes i et organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis toluen, og oppvarmes ved tilbakeløpstemperatur og under nitrogenatmosfære i 2-10 minutter, fortrinnsvis i ca. 5 minutter. Oppløsningsmidlet dekanteres, toluen tilsettes, og blandingen oppvarmes ved tilbakeløpstemperatur i 10-30 minutter, fortrinnsvis i ca. 20 minutter. Toluenuopløsningene slås sammen og inndampes. Residuet ekstraheres i ether, fortrinnsvis ethylether, og etheropløsningen vaskes med vann, tørres og inndampes. Denne prosedyre gir en olje, som føres gjennom en kort søyle av silicagel med diklormethan. oljen som fåes ved fordampning, er tilstrekkelig ren til at den kan benyttes i den neste reaksjon, men om nødvendig kan den renses ved høytrykks væsekromatografering (HPLC), fortrinnsvis under anvendelse av hexan/ethylacetat som oppløsningsmiddel. Etter HPLC og fordampning av oppløsningmidlet krystalliseres en forbindelse (III) fra en blanding av ether og organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis ether-hexan.

Alternativ 1

I alternativ 1 fremstilles forbindelser med formel (1) ved hydrolyse av en forbindelse med formel (III), forestring av en forbindelse med formel (IV), syreaktivert omordning av en forbindelse med formel (V) og påfølgende omsetning av en forbindelse av formel (VI) med et benzyl-carboxylsyreklorid.

Oppløsningen av et carbonitril med formel (III) omsettes med en sterk vandig base, såsom 85%-ig kaliumhydroxyd i vann. Den resulterende oppløsning oppvarmes ved tilbakeløpstemperatur i 6-10 timer, fortrinnsvis i ca. 8 timer. Alkohol fjernes, og det vandige residuum ekstraheres med ether. Den vandige fase surgjøres til omtrent pH 3 med sterk syre, såsom 10%-ig saltsyre, og produktet ekstraheres i ethylacetat. Ekstrakten vaskes med vann, tørres og inndampes i vakuum. Den som rest erholdte carboxylsyre med formel (IV) oppløses i ether, og et molart overskudd av diazomethan i ether tilsettes. Når reaksjonen er fullført, fjernes oppløsningsmidlet, hvilket gir en forbindelse av formel (V) som en oljeaktig ester.

162386

Methyl-6-alkylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat (VI) fremstilles ved omsetning av en oppløsning av alkylesteren (V) i diklormethan med syre, fortrinnsvis trifluoreddiksyre. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 0,25-2 timer, fortrinnsvis i 30 minutter. En mettett blanding av natriumbicarbonat i vann tilsettes, og den organiske fase fraskilles, tørres og inndampes. Residuet oppløses i diklormethan og ledes gjennom en kort søyle av nøytralt aluminiumoxyd, hvorved det fåes en forbindelse med formel (VI) i form av en olje.

Methyl-5-benzoyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat (VII) fremstilles ved acylering av en forbindelse (VI).

Et reaktivt derivat av en egnet benzylcarboxylsyre, f.eks. et benzylcarboxylsyreklorid, settes til en oppløsning av methylesteren (VI) i et vannfritt, organisk hydrocarbonoppløsningsmiddel, såsom toluen. Oppløsningen oppvarmes i en inert atmosfære (f.eks. nitrogen eller argon) ved en temperatur og i et tidsrom som er tilstrekkelig til å fullføre reaksjonen. Vanligvis vil dette si at det benyttes tilbakeløpstemperatur og en reaksjonstid på 3-8 timer, avhengig av forbindelsene. Oppløsningsmidlet fjernes, og residuet renses etter i faget kjente metoder, f.eks. ved søylekromatografering på nøytralt aluminiumoxyd. Estrene elueres med et organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis med hexan-ethylacetat.

De resulterende estere (VII) kan hydrolyseres for å danne carboxylsyreforbindelsen med formel (1).

Til en oppløsning av en methylester (VII) i en alkohol, såsom methanol, tilsettes en vandig base såsom natriumhydroxyd, og den resulterende oppløsning omrøres ved en temperatur av fra 10 til 30°C, fortrinnsvis ved romtemperatur, i et tidsrom av fra 30 minutter til 18 timer. Alkoholen fjernes, og det vandige residuum ekstraheres med et organisk oppløsningsmiddel, såsom en ether. Den vandige alkaliske fase surgjøres, f.eks. med 10%-ig saltsyre, og produktet ekstraheres i et organisk oppløsningsmiddel, såsom ethylacetat. Sluttforbindelsene med formel (1) krystalliseres

etter fremgangsmåter som vil være velkjente i faget.

En fremgangsmåte for fremstilling av 5-substituert-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre er beskrevet i US patentskrift nr. 4 347 186.

Alternativ 2

Ved denne alternative fremgangsmåte syntetiseres alkylthiocarboxylsyreforbindelsene av formel (1) via carbonitriler.

I alternativ 2 fremstilles forbindelsene med formel (1) ved oxydasjon av forbindelser med formel (III) for dannelse av forbindelser med formel (VIII), syreaktivert omordning av forbindelser med formel (VIII), reduksjon av forbindelser med formel (IX) og omsetning av forbindelser av formel (X) med et benzylcarboxylsyreklorid og påfølgende hydrolyse av forbindelser av formel (XI).

Til en oppløsning av forbindelsen med formel (III) i en alkohol, såsom methanol, som er kjølt til ca. 0°C, settes et oxydasjonsmiddel, såsom natriumperjodat oppløst i vann, i løpet av fra 10 til 40 minutter, fortrinnsvis i løpet av 20 minutter, under konstant omrøring. Kjølingen avsluttes, og blandingen omrøres ved romtemperatur i 2-5 timer, fortrinnsvis i ca. 3 timer, hvorefter forbindelsen med formel (VIII) utvinnes ved hjelp av i faget kjente metoder.

Overføringen av 5-alkylsulfinyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonitrilet med formel (VIII) til den tilsvarende 6-alkylsulfinyl-forbindelse med formel (IX) utføres ved omsetning av forbindelsen av formel (VIII) med syre, såsom trifluoreddiksyre, i et egnet halogenert hydrocarbonoppløsningsmiddel, såsom diklormethan, i et tidsrom av fra 30 minutter til 3 timer ved 10-50°C, fortrinnsvis i ca. 2 timer ved romtemperatur. Oppløsningen fortynnes med 200-300 ml organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis med 250 ml benzen, og inndampes. Det erholdte produkt behandles i en kort søyle av silicagel, og sulfoxydet med formel (IX) elueres med ethylacetat-triethylamin.

Fremstillingen av 6-alkylthio-carbonitril-forbindelsen (X) foretas under anvendelse av reduksjonsmetoden ifølge Olah et al, Synthesis, 137 (1978).

Pulverformig jod (0,5-3 ekvivalenter, fortrinnsvis 1 ekvivalent) settes til en omrørt oppløsning av 0,5-3 ekvivalenter, fortrinnsvis 1,15 ekvivalent trifenylfosfin i tørt acetonitril under en inert atmosfære, f.eks. nitrogenatmosfære. En ekvivalent av sulfoxydet (IX) i tørt acetonitril (1-5 ml/mmol sulfoxyd, fortrinnsvis 2,5 ml/mmol) og 1-3 ekvivalenter, fortrinnsvis 2 ekvivalenter, fast, pulverformig natriumjodid tilsettes. Reaksjonen fullføres i løpet av fra 0,5 til 5 minutter, vanligvis i løpet av ca. 1 minutt. Etter omrøring i ikke mer enn 3-8 minutter, fortrinnsvis i ikke mer enn 5 minutter, helles oppløsningen over i en oppløsningsblanding av ether og 2-10%-ig, fortrinnsvis 5%-ig, vandig natriumthiosulfat. Etherfasen fraskilles og vaskes med 5%-ig natriumcarbonatoppløsning, tørres og inndampes. Det urene materiale føres gjennom en kort søyle av silica-gel, idet produktet (X) elueres med diklormethan.

5-benzoyl-6-alkylthio-pyrrol-1-carbonitriler (XI) fremstilles ut fra forbindelse (X) som følger. En oppløsning av det urene sulfid (X) i xylen inneholdende det passende syreklorid oppvarmes ved tilbakeløpstemperatur i 5-35 timer, avhengig av forbindelsen. Etter fullført reaksjon tilsettes en alkohol, såsom metanol, for å forestre overskuddet av syreklorid, og blandingen inndampes. Residuet oppslemmes med aluminiumoxyd og anbringes på toppen av en kort søyle av aluminiumoxyd, og produktene elueres med et egnet organisk oppløsningsmiddelsystem.

5-benzoyl-6-alkylthio-carboxylsyren med formel (1) fremstilles så ved hydrolyse av carbonitrilforbindelsene (XI).

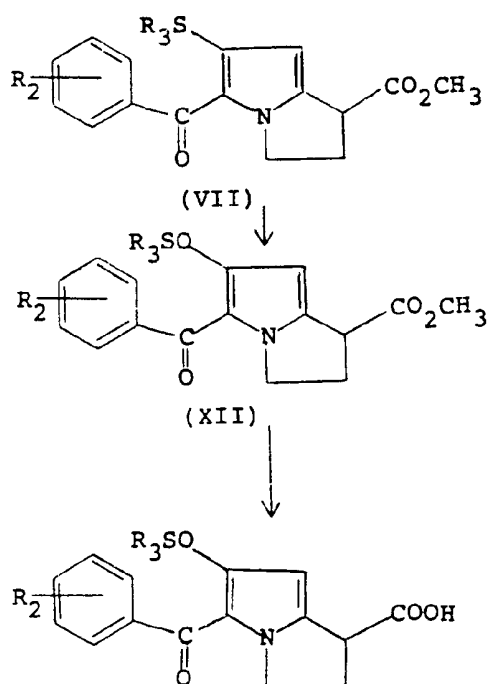
En oppløsning av 0,5-2 ekvivalenter, fortrinnsvis 1 ekvivalent, av nitrilet (XI) i en alkohol, såsom ethanol, inneholdende en base, såsom natriumhydroxyd, og vann oppvarmes ved tilbakeløpstemperatur i 3-15 timer, avhengig av forbindelsen. Alkoholen fjernes, og den gjenværende vandige fase fortynnes med vann og ekstraheres med ether. Den vandige alkaliske fase surgjøres med syre, fortrinnsvis med 1N

saltsyre, og produktet ekstraheres i et organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis ethylacetat, tørres og inndampes. Den tilbakeblivende faste forbindelse krystalliseres fra et organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis ethylacetat.

Fremstilling av alkylsulfinylforbindelser

5-benzoyl-6-alkylsulfinyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre og deres lavere alkylestere kan fremstilles ved at forbindelser med formel (VII) fremstilt i henhold til alternativ 1 i reaksjonsskjema I overføres til sulfinylforbindelser i henhold til det følgende reaksjonsskjema.

Reaksjonsskjema II



Formel (1)

I reaksjonsskjemaet har R_2 og R_3 de ovenfor angitte betydninger.

Til en omrørt oppslemning av methyl-benzoyl-6-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat (VII) i

- alkohol, fortrinnsvis methanol, tilsettes et egnet oxydasjonsmiddel, fortrinnsvis natriumperjodat, i vann ved temperatur fra -5°C til 5°C, fortrinnsvis ved ca. 0°C. Blandingen tillates å anta romtemperatur, og reaksjonens
- 5 forløp følges ved tynnskiktkromatografering (TLC). Vanligvis er reaksjonen fullført i løpet av fra 1 til 2 timer. Deretter fjernes alkoholen under redusert trykk, hvorefter det vandige residuum mettes med natriumklorid og produktet ekstraheres i et organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis ethylacetat.
- 10 Ekstrakten vaskes med fortynnet natriumbicarbonatoppløsning og deretter med vann og tørres

- Methyl-5-benzoyl-6-alkylsulfinyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat (XII) fåes i kvantitativt utbytte. Forbindelsene krystalliseres fra en alkohol, såsom
- 15 methanol. Esteren overføres til 5-benzoyl-6-alkylsulfinyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre under anvendelse av den samme prosedyre som i reaksjonsskjema I er angitt for overføring av forbindelse (VII) til forbindelsen med formel (1).

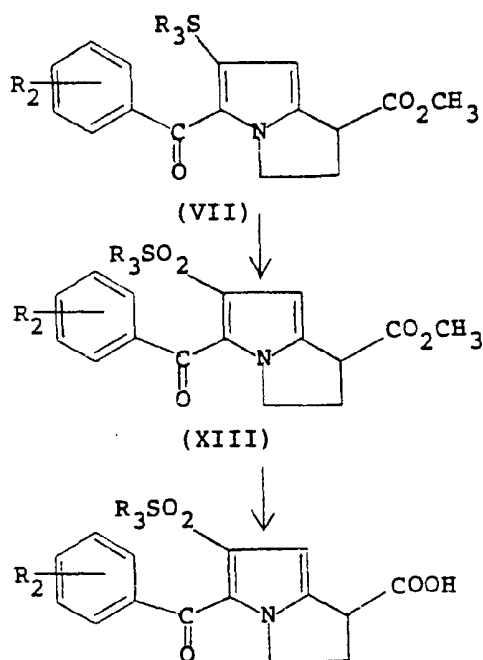
20

Fremstilling av alkylsulfonylforbindelser

- 5-benzoyl-6-alkylsulfonyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyrene og deres lavere alkylestere kan fremstilles ved at forbindelsene (VII) overføres til
- 25 sulfonylforbindelsene (XIII), hvilke i sin tur, når nødvendig, hydrolyseres til forbindelsene med formel (1), hvilket er vist ved de følgende reaksjonstrinn:

30

35

Reaksjonsskjema III

Formel (1)

I reaksjonsskjemaet har R_2 og R_3 de ovenfor angitte betydninger.

Til en omrørt suspensjon av methyl-5-benzoyl-6-alkylthio-1,2 dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat (VII) i vannfritt diklormethan tilsettes et fast oxydationsmiddel, fortrinnsvis m-klorperbenzoesyre, ved temperatur fra +5° til +5°C, fortrinnsvis ved 0°C. Etter 0,5-2 timer ved ca. 0°C, fortrinnsvis etter ca. 1 time, vaskes oppløsningen med fortynnet natriumbicarbonatoppløsning, hvorefter den inndampes. Den erholdte forbindelse, methyl-5-benzoyl-6-alkylsulfonyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat (XIII) ekstraheres fra diklormethan-methanol, og esteren overføres til carboxylsyren (1) etter den samme prosedyre som den som i reaksjonsskjema (I) er angitt for

overføring av forbindelsen (VII) til forbindelsen med formel (1). I dette tilfelle fåes en 5-benzoyl-6-alkylsulfonyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-(1,2-a)-pyrrol-1-carboxylsyre.

Det vil forstås at isoleringen av forbindelsene som her er beskrevet (i beskrivelsens generelle del såvel som i eksemplene) om ønskes kan utføres ved hjelp av hvilken som helst egnet separasjons- eller rensningsmetode, såsom f.eks. ved filtrering, ekstraksjon, krystallisasjon, søylekromatografering, tynnskiktkromatografering eller tykkskikt-kromatografering, eller ved en kombinasjon av disse metoder. Spesifikke eksempler på egnede separasjons- og isolasjonsmetoder vil finnes i de nedenstående prosedyrer og eksempler. Imidlertid kan også andre ekvivalente separasjons- eller isolasjonsmetoder benyttes.

Også saltene av forbindelsene isoleres på konvensjonell måte. Eksempelvis kan reaksjonsblandingen inndampes til tørrhet og saltene renses ytterligere ved hjelp av konvensjonelle metoder.

De farmasøytisk aksepterbare ikke-toksiske salter av forbindelsene med formel (1) fremstilles ved behandling av de frie syrer med en passende mengde av en farmasøytisk akseptierbar base. Representative farmasøytisk aksepterbare baser er natriumhydroxyd, kaliumhydroxyd, lithiumhydroxyd, ammoniumhydroxyd, calciumhydroxyd, magnesiumhydroxyd, ferrohydroxyd, zinkhydroxyd, kopperhydroxyd, mangan(II)hydroxyd, aluminiumhydroxyd, ferrihydroxyd, mangan(III)hydroxyd, isopropylamin, trimethylamin, diethylamin, triethylamin, tripropylamin, ethanolamin, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, lysin, arginin, histidin, koffein, procain, hydrabamin, cholin, betain, ethylendiamin, glucosamin, methylglucamin, theobromin, puriner, piperazin, piperidin, N-ethylpiperidin, polyaminharpikser og lignende. Reaksjonen utføres i vann, eventuelt i vann og et inert, med vann blandbart organisk oppløsningsmiddel, ved en temperatur i området fra 0°C til 100°C, fortrinnsvis ved romtemperatur. Typiske inerte, med vann blandbare organiske oppløsningsmidler er metanol, ethanol, isopropanol, butanol, aceton, dioxan og tetrahydrofuran. Det molforhold mellom forbindelser av

formel (1) og base som benyttes, velges slik at man får det mengdeforhold som ønskes for et gitt salt. For fremstilling f.eks. av calciumsaltene eller magnesiumsaltene kan den frie syre med formel (1) som benyttes som utgangsmateriale, behandles med minst 0,5 molekvivalent farmasøytisk akseptert base for dannelsen av et nøytralt salt. Når aluminiumsaltene av forbindelsene med formel (1) fremstilles, benyttes minst 1/3 molekvivalent av den farmasøytisk aksepterte base, dersom det ønskes et nøytralt salt.

Saltderivatene av forbindelsene med formel (1) kan bringes tilbake til de respektive frie syrer ved surgjøring av saltene med en syre, fortrinnsvis en uorganisk syre, f.eks. saltsyre, svovelsyre o.l., ved en temperatur i området fra 0°C til 50°C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

De farmasøytisk aksepterte ikke-toksiske lavere alkylestere av forbindelsene med formel (1) kan fremstilles ved forestring av de tilsvarende frie syrer med en alkanol med inntil 6 carbonatomer. Denne reaksjon utføres i nærvær av en sterk syre, såsom bortrifluorid, hydrogenklorid, svovelsyre, p-toluensulfonsyre o.l. Alkanolreagenset kan være reaksjonsoppløsningsmidlet, eller reaksjonen kan utføres i et inert organisk oppløsningsmiddel i hvilket de frie syrer og alkanolreagenset er oppløselige, såsom et hydrocarbon-oppløsningsmiddel, f.eks. hexan, isooctan, decan, cyclohexan, benzen, toluen eller xylen, et halogenert hydrocarbonoppløsningsmiddel, såsom metylenklorid, kloroform eller diklorethan, eller et etheroppløsningsmiddel, såsom f.eks. diethylether, dibutylether, dioxan, tetrahydrofuran o.l. Reaksjonen utføres ved en temperatur på fra 0°C til reaksjonsblandingens tilbakeløpstemperatur, fortrinnsvis under anvendelse av hydrogenklorid ved en temperatur i området fra 15°C til 35°C.

Produktet isoleres på konvensjonell måte, såsom ved fortykning av reaksjonsblandingen med vann, ekstraksjon av den resulterende vandige blanding med et med vann ikke blandbart, inert organisk oppløsningsmiddel, såsom diethylether, benzen, metylenklorid og lignende, sammenslåing av ekstraktene, vasking av ekstraktene med vann til nøytral

reaksjon og derpå følgende fordampning under redusert trykk.

Alternativt kan alkylestrene fremstilles ved omforestring, i henhold til i faget kjente metoder. Ved fremstilling av estrene ved omforestring foretrekkes det å gå fra en lavere ester til en høyere ester, f.eks. fra methylesteren til isoamylesteren. Imidlertid kan man ved anvendelse av et vesentlig overskudd av en lavere alkohol foreta en omforestring av en høyere ester til en lavere ester. Således kan man f.eks. ved å anvende et vesentlig overskudd av ethanol overføre hexylesteren til ethylesteren ved omforestring.

Anvendelse og administrering

De nye forbindelser med formel (1) som er beskrevet ovenfor, og deres farmasøytisk aksepterbare ikke-toksiske lavere alkylestere og salter er anvendelige som analgetiske midler, antiinflammatoriske midler, antipyretiske midler, vasospasmus-hemmende midler, midler som hemmer blodplate-aggregering, fibrinolytiske midler og midler som virker avslappende på glatt muskulatur. Som følge av sin kraftige antiinflammatoriske og analgetiske virkning blir de fortrinnsvis anvendt som analgetiske og/eller antiinflammatoriske midler. Forbindelsene kan benyttes såvel profylaktisk som terapeutisk.

Preparater inneholdende disse forbindelser er anvendelige for behandling og eliminering av betennelse og/eller smerte. Således kan det behandles inflammasjonstilstander i muskel/skjelettsystemet, leddfester og andre vev, såsom inflammasjonstilstander som skyldes reumatisme, contusio, vevskader, arthritis, benbrudd, post-treumatiske tilstander, bakterieinfeksjoner og gikt. Visse foretrukne forbindelser oppviser analgetisk og antiinflammatorisk aktivitet som er bedre enn for visse beslektede forbindelser som er kjent i faget. Videre oppviser disse særlig foretrukne forbindelser sogar større analgetisk og antiinflammatorisk virkning enn beslektede forbindelser som er kjent i faget, såsom f.eks. aspirin. I de tilfeller hvor de inflammatoriske tilstander innbefatter smerte og pyrexia i tilknytning til

betennelsen er de nye forbindelser nyttige for å lindre disse tilstander i tillegg til selve inflammasjonen. Forbindelsene er også nyttige for behandling av smerte som ikke nødvendigvis er forbundet med inflammasjon, såsom f.eks. migrene, smerte etter kirurgisk inngrep, osv.

Utpørningsforsøk på små dyr for å bestemme den potensielle antiinflammatoriske aktivitet innbefatter metoden med carrageenin-frembragt inflammasjon i rottepoter i henhold til Winter et al, [Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111:544, (1962)], bomullspellet-granulomatesten på rotter i henhold til metoden ifølge Meier et al, [Experientia, 6:469, (1950)] og modifikasjoner derav, hjelpemiddelfrembragt arthriti i henhold til metoden ifølge Pearson [Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91:95, (1956)], og in-vitro-tester, f.eks. de hvor det benyttes leddvann fra pasienter med reumatoid arthriti, i henhold til Dayer et al, [J. Exp. Med., 145:1399, (1977)].

Utpørningsforsøk på små dyr for å bestemme den potensielle analgetiske aktivitet innbefatter analgesia-forsøket (antivridningsforsøket) etter metoden ifølge Hendershot og Forsaith [J. Pharmacol. Exp. Ther., 125:237, (1959)].

Vanligvis indikeres det antipyretiske aktivitetspotensiale ved det antiinflammatoriske potensiale som måles ved de ovenfor omtalte forsøk.

Potensialet for hemming av blodplateaggregering bestemmes ved anvendelse av den turbidimetriske metode ifølge Born [J. Physiol. (London), 162:67p, (1962)].

Den potensielle aktivitet som et middel som virker avslappende på glatt muskulatur, bestemmes in vitro under anvendelse av metoden ifølge Vickery [Prostaglandins Med., 2:299, (1979)] eller Vickery [Prostaglandins Med. 2:225, (1979)].

Klassifiseringstest for påvisning av antiinflammatorisk aktivitet

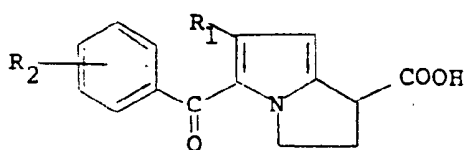
Den orale antiinflammatoriske aktivitet bestemmes under anvendelse av forsøket med carrageenin-fremkalt

betennelse i rottepoter i henhold til metoden ifølge Winter et al., Pro. Soc. Exp. Biol. Med. 111:544-547, (1962). Det ble benyttet hunrotter som veide 80-90 g. Testforbindelsene gies oralt time 0, i 1 ml vandig bærer ved hjelp av en foresonde. Time 1 blir 0,05 ml av en 1%-ig oppløsning (i 0,9% NaCl) av carrageenin injisert i den høyre bakpote. Denne injeksjon forårsaker en betennelse i poten. Rottene avlives time 4, på hvilket tidspunkt begge bakpoter fjernes og veies hver for seg. Den prosentvise økning i potestørrelsen beregnes som følger:

$$\frac{\text{Vekt av høyre pote} - \text{vekt av venstre pote}}{\text{Vekt av venstre pote}} \times 100$$

Jo mindre den prosentvise økning av potestørrelsen er, desto mindre er graden av betennelse og desto høyere den antiinflammatoriske aktivitet.

Den antiinflammatoriske aktivitet av testforbindelsene er som følger, idet aktiviteten av fenylbutazon benyttes som standard og settes lik 1:



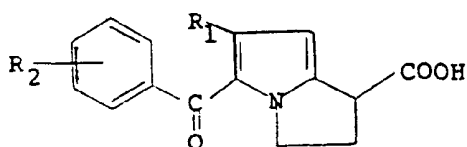
$\frac{R_1}{CH_3S}$	$\frac{R_2}{CH_3}$	Antiinflammatorisk styrke
		4
$\frac{R_1}{CH_3S}$	$\frac{R_2}{H}$	2

Klassifiseringstest for bestemmelse av analgetisk aktivitet

Det orale analgetiske aktivitetspotensiale bestemmes under anvendelse av analgesia-testen på mus (anti-vridnings-testen) i henhold til metoden ifølge Hendershot og Forsaith (J. Pharmacol. Exp. Ther., 125:237-240, 1959). De testede

forbindelser administreres oralt ved hjelp av en foresonde i en vandig bærer på tidspunkt 0 til 18-20 grams Swiss-Webster hanmus. 20 minutter senere injiseres 0,25 ml av en 0,02%-ig oppløsning av fenylnkinon intraperitonealt. Denne oppløsning frembringer vridninger. Det totale antall mus som vrir seg, og det gjennomsnittlige antall vridninger pr. mus indikerer aktiviteten av den testede forbindelse. Jo færre vridninger pr. mus, desto høyere aktivitet.

Den analgetiske aktivitet av testforbindelsene er, idet aspirin benyttes som standard og settes lik 1, som følger:



R_1	R_2	Analgetisk styrke
CH_3S	CH_3	350
CH_3S	H	90

Den foretrukne administreringsmåte for behandling av de tilstander som er beskrevet ovenfor, er oral administrering under anvendelse av dagsdoser som kan avpasses etter graden av lidelsen. Vanligvis anvendes en daglig dose på fra 0,02 til 20 mg/kg kroppsvekt av den aktive forbindelse med formel (1) og de farmasøytisk aksepterbare, ikke-toksiske estere og salter derav. De fleste tilstander påvirkes av en behandling med doser av størrelsesordenen 0,02-2 mg pr. kg kroppsvekt pr. dag. For en person som veier 70 kg, vil doseringen således være fra 1,4 til 140 mg pr. dag, fortrinnsvis fra 3,5 til 140 mg. pr. dag.

162386

I de nedenstående Fremstillinger illustreres fremstillingen av henholdsvis en forbindelse med formel (VI) som er anvendelig som utgangsmateriale ved den foreliggende analogifremgangsmåtes alternativ (b), og en forbindelse med formel (3) som er anvendelig som utgangsmateriale ved den foreliggende analogifremgangsmåtes alternativ (a), for fremstilling av de nye, terapeutisk aktive sluttprodukter.

Fremstilling 1

Methyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat (VI)

a. 5-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonitril (III)

En oppløsning av 1,15 g N-klorsuccinimid i 40 ml tørt diklormethan ble kjølt til +10°C (badtemperatur) i nitrogenatmosfære, og en oppløsning av 1 ml dimethylsulfid i 10 ml vannfritt diklormethan ble tilsatt dråpevis under omrøring i løpet av 10 minutter. Etter ytterligere 10 minutter ved denne temperatur ble badtemperaturen senket til +55°C, og en oppløsning av 1,08 g 1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonitril (I) i 10 ml tørt diklormethan ble tilsatt under omrøring, i løpet av 10 minutter. Kjølebadet ble så fjernet, og da innsidetemperaturen hadde nådd romtemperatur, ble oppløsningsmidlet fjernet i vakuum. Det som rest beholdte faste sulfoniumsalt (II) ble oppslemmet i 100 ml toluen, og oppslemningen ble oppvarmet ved tilbakeløps-temperatur i nitrogenatmosfære i 5 minutter. Oppløsningsmidlet ble dekantert fra en uoppløselig tjære, hvorefter 100 ml toluen ble satt til tjæren og blandingen ble oppvarmet ved tilbakeløpstemperatur i 20 minutter. Toluenuopløsningene ble slått sammen og inndampet. Residuet ble tatt opp i ether, og etheroppløsningen ble vasket med vann, tørret over

- natriumsulfat og inndampet i vakuum, hvorved det ble erholdt en olje, som ble ført gjennom en kort søyle av silicagel med diklormethan. Den nesten farveløse olje som ble erholdt i en mengde av 1,20 g etter fordampning av oppløsningsmidlet, var tilstrekkelig ren til å kunne anvendes i den neste reaksjon. For analyse ble en prøve rensset ved HPLC (lichrosorbkolonne, 500 mm x 3,175 mm) under anvendelse av hexan-ethylacetat (85:15) som elueringsoppløsningsmiddel ved et overtrykk på 77,3 kg/cm² og en strømmingshastighet på 9,7 ml/min. Sulfidet (III) hadde en tilbakeholdelsestid på 13,5 minutter. Ved fordampning av oppløsningsmidlet krystalliserte det, og det ble så omkrystallisert fra ether-hexan. Smeltepunkt 58-58,5°C.
- b. 5-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxyl-syre (IV) og 5-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-methylester (V)
- En oppløsning av 85% kaliumhydroxyd (53,0 g; 0,805 mol) i 500 ml vann ble satt til en oppløsning av 53,0 g (0,29 mol) av methylsulfidet (III), og den resulterende oppløsning ble oppvarmet ved tilbakeløpstemperatur i 8 timer. Alkoholen ble fjernet i vakuum, og det vandige residuum ble ekstrahert to ganger med 300 ml ether. Den vandige fase ble surgjort med 10%-ig saltsyre til pH ca. 3, og produktet ble ekstrahert i ethylacetat. Ekstrakten ble vasket tre ganger med 100 ml vann, tørret over natriumsulfat og inndampet i vakuum, hvorved man fikk forbindelse (IV).
- Den som rest erholdte carboxylsyre (IV) ble oppløst i ether, og et overskudd av en oppløsning av diazomethan i ether ble tilsatt. Etter fullført reaksjon ble oppløsningsmidlet fjernet i vakuum, hvorved man fikk methyl-5-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylatet (V) i form av en olje, i 80% utbytte. Produktet oppviste de følgende fysikalske data:
- | | |
|----|---------------------------|
| UV | 222, 252 nm (6170, 7240) |
| IR | (CHCl ₃) |
| | 1742 cm ⁻¹ |

NMR (CDCl₃)
2.28 (s, 3H)
2.83 (m, 2H)
3.80 (s, 3H)
4.10 (m, 3H)
6.00 (d, 1H, J = 4 Hz)
6.36 (d, 1H, J = 4 Hz)
MS 211 (M⁺)

10 c. Methyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat (VI)

Til en oppløsning av 3,0 g av methylesteren (V) i 30 ml diklormethan ble det satt 28 ml trifluoreddiksyre, og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 time. En
15 mettet oppløsning av natriumbicarbonat i vann ble tilsatt for å nøytralisere syren, og den organiske fase ble fraskilt, tørret over natriumsulfat og inndampet i vakuum. Residuet ble oppløst i diklormethan og ført gjennom en kort søyle av 30 g nøytralt aluminiumoxyd og inndampet, hvorved man i 75%
20 utbytte fikk forbindelse (VI) i form av en olje.

Fremstilling 2

5-benzoyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonitriler (XI)

25 a. 5-methylsulfinyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonitril (VIII)

En oppløsning av 1,20 g 5-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonitril (III), fremstilt som
30 angitt i Fremstilling 1a, i 30 ml methanol ble kjølt til 0°C, og 1,58 g natriumperjodat oppløst i 30 ml vann ble tilsatt under omrøring i løpet av 20 minutter. Kjølebadet ble deretter fjernet, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Methanolen ble fjernet i vakuum,
35 og residuet ble ekstrahert to ganger med 150 ml diklormethan. Den vandige fase ble fortynnet med vann, mettet med natriumklorid og deretter ekstrahert på ny med 150 ml diklormethan. De sammenslåtte ekstrakter ble tørret over natriumsulfat og

inndampet i vakuum, hvorved man fikk 1,27 g sulfoxyd i form av en olje (VIII) som var tilstrekkelig ren til å kunne anvendes direkte i syntesen av 6-methylsulfinylforbindelsen (XI). Forbindelsen (VIII) oppviste de følgende kjerne-

5 magnetiske spektralabsorpsjoner (CDCl_3).
2,83 - 3,17 (m, 2H)
2,93 (s, 3H)
3,94 - 4,57 (m, 3H, N)
5,32 (m, 1H)
10 6,58, 6,60 (dubletter, totalt 1H,
J = 4 Hz)

b. 6-methylsulfinyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-
pyrrol-1-carbonitril (IX)

15 En oppløsning av 1,05 g av methylsulfoxydet (VIII), fremstilt under punkt a ovenfor, i 20 ml tørt diklormethan inneholdende 10 ml trifluoreddiksyre ble tillatt å stå ved romtemperatur i 1 time og 50 minutter. Oppløsningen ble fortynnet med 250 ml benzen og deretter inndampet i vakuum.
20 Den derved erholdte mørkfargede olje ble tilført en kort søyle av silicagel (101,6 mm x 25,4 mm). Søylene ble eluert med diklormethan (for å fjerne upolare forurensninger) og deretter med ethylacetat-triethylamin (95:5) (for å fjerne farvet materiale), og produktet, nemlig sulfoxydet (IX), ble
25 eluert fra søylene med ethylacetat-triethylamin (9:1). Således ble 1,02 g av sulfoxydet (IX) erholdt i form av en olje. Det ble benyttet i det neste trinn uten ytterligere rensning.

Ved gjentakelse av av reaksjonen med utgangspunkt i 4,82 g av sulfoxydblandingen (VIII) fikk man 4,27 g isomer sulfoxydblanding (IX) i form av en olje.

30 NMR: (CHCl_3)

2,79 - 3,21 (m, 2H)
2,81 (s, 3H)
3,88 - 4,57 (m, 3H)
35 6,47 (s, 1H)
7,12 (s, 1H)

c. 6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonitril (X)

Reduksjonen av sulfoxydet (IX), fremstilt under punkt b ovenfor, til sulfidet (X) ble utført under anvendelse
5 av metoden ifølge G.A. Olah et al, Synthesis, 137 (1978).

1 ekvivalent pulverformig jod ble satt til en omrørt oppløsning av 1,15 ekvivalenter trifenyldfosfin i tørt acetonitril (10 ml/mmol sulfoxyd som benyttes) i nitrogen-atmosfære. Blandingen ble omrørt inntil jodfarven ikke
10 lenger var tilstede og det var blitt dannet en gulfarvet oppslemning. 1 ekvivalent av sulfoxydet (IX) i tørt acetonitril (2,5 ml/mmol sulfoxyd) ble tilsatt i én porsjon. Straks deretter ble det tilsatt 2 ekvivalenter pulverformig natriumjodid. Blandingen ble omrørt og antok raskt en mørk
15 farve. Tynnskiktkromatografering viste at reaksjonen var fullført etter ett minutt. Etter omrøring i høyst 5 minutter ble oppløsningen hellet over i en blanding av 5%-ig natriumthiosulfatoppløsning og ether. Blandingen ble rystet inntil jodfarven var forsvunnet, og etherfasen ble fraskilt og
20 vasket med en 5%-ig natriumbicarbonatoppløsning. Etheroppløsningen ble tørret over natriumsulfat og inndampet i vakuum. Det urene materiale ble ført gjennom en kort søyle av silicagel (30 g pr. g urent produkt) under anvendelse av diklormethan. Overskuddet av trifenyldfosfin kom ut sammen
25 med oppløsningmiddelfronten og ble nesten umiddelbart deretter etterfulgt av produktforbindelsen (X). Sulfidet (X) ble erholdt i form av en olje som var tilstrekkelig ren til å kunne anvendes i det neste trinn.

30 d. 5-benzoyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonitriler (XI)

Fremgangsmåten beskrevet nedenfor ble benyttet, med små variasjoner som fremgår av Tabell I litt lenger fremme, for syntese av samtlige carbonitriler med formel
35 (XI). Tabell I viser de spesifikke betingelser som ble benyttet for hver enkelt forbindelse, såsom reaksjonstid, anvendt mengde sulfid (i gram), anvendt mengde benzoylchlorid-forbindelse (i gram) og utbytte i prosent.

En oppløsning av det urene sulfid (X), fremstilt under punkt c ovenfor, (med hensyn til mengder, se Tabell I) i 25 ml xylen inneholdende det passende substituerte benzoylklorid (med hensyn til mengder, se Tabell I) ble oppvarmet ved tilbakeløpstemperatur i den reaksjonstid som er angitt i Tabell I. Etter fullført reaksjon som vist ved tynnskiktkromatografering [ethylacetat-hexan (3:7)] ble 25 ml methanol tilsatt for å forestre overskuddet av benzoylklorid-forbindelse, hvorefter blandingen ble inndampet i vakuum. Forbindelsene ble rensset etter den følgende prosedyre. Residuet ble oppslemmet med en passende mengde Fluka Act II nøytralt aluminiumoxyd, og oppslemningen ble anbragt på toppen av en kort søyle av ovennevnte stasjonære fase. Produktene ble eluert med et egnet oppløsningsmiddelsystem. Rensningsprosedyrene varierer for de enkelte forbindelser og er beskrevet under hver enkelt forbindelse.

Oppløsningsmiddelsystemene som ble benyttet for eluering av de enkelte forbindelser, og de oppnådde fysikalske data er oppført etter hver enkelt forbindelse.

d-1. 5-benzoyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonitril (XI)

Det urene produkt som ble fremstilt som beskrevet under punkt d ovenfor, ble rensset ved oppslemning av produktet med 20 g nøytralt aluminiumoxyd og deretter anbragt på toppen av en søyle av 50 g av den samme stasjonære fase. For å fjerne methylesteren av carboxylsyren som var avledet fra overskuddet av syreklorid, ble søylen eluert med hexan, deretter med ethylacetat-hexan (1:99% på volumbasis), ethylacetat-hexan (2:98% på volumbasis) og til slutt med diklormethan for å fjerne produktet, forbindelse (d-1). Dette materiale ble rensset ytterligere ved tynnskiktkromatografering på silicagel [ethylacetat-hexan (3:7)]. Forbindelse (d-1) ble krystallisert fra diklormethan-ether. Sm.p.: 90-91°C.

d-2 5-(4-fluorbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonitril (XI)

Det urene produkt erholdt som beskrevet under

punkt d ovenfor, ble oppslemmet med 20 g nøytralt Act II aluminiumoxyd og anbragt på soppen av en søyle av 50 g av denne stasjonære fase. Eluering ble så foretatt med hexan, ethylacetat-hexan (1:99% på volumbasis), ethylacetat-hexan (2:98% på volumbasis) ethylacetat-hexan (3:97% på volumbasis) og diklormethan. Forbindelse (d-2) ble krystallisert fra diklormethan-ether. Sm.p.: 127-127,5°C.

d-3 5-(4-klorbenzoyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonitril (XI)
 10 For rensning av denne forbindelse ble rensetmetoden som ble benyttet for forbindelse (d-2) benyttet.
 Sm.p.: 160,5-161°C (diklormethan-ether).

d-4 5-(4-methoxybenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonitril (XI).
 15 Det urene produkt erholdt som beskrevet under punkt d ovenfor ble oppslemmet med 30 g aluminiumoxyd og anbragt på toppen av en søyle bestående av 50 g av den samme stasjonære fase. Søylene ble utviklet med hexan, ethylacetat-hexan (2:98%) ethylacetat-hexan (3:97%), ethylacetat-hexan (4:96) og diklormethan. Det således erholdte produkt ble kromatografert på ny på 50 g silicagel. Søylene ble utviklet med diklormethan-hexan (1:1), diklormethan-hexan (3:1),
 20 diklormethan og deretter ether. De første tre oppløsningsmiddelsystemer fjernet et rødfarvet materiale, mens det siste eluerte produktet (d-4). Forbindelse (d-4) ble krystallisert fra diklormethan-ether.
 25 Sm.p.: 137,5-139°C.

30

Tabell I

Forbindelse av formel (XI) R ₂	Reaksjons- tid (h)	Sulfid g	Benzoyl- klorid (g)	Utbytte %
35 (d-1) 4-hydrogen	20	0,687	1,80	84
(d-2) 4-fluor	8	1,062	2,85	82
(d-3) 4-klor	8	1,062	3,00	82
(d-4) 4-methoxy	31	1,062	5,00	64

De følgende eksempler tjener til å illustrere oppfinnelsen. Tallhenvisningene refererer seg til reaksjonstrinnene i reaksjonsskjemaene.

5 Eksempel 1

Fremstilling av methylestere av 5-benzoyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyrer (XI) etter alternativ b.

10 Fremgangsmåten som beskrives nedenfor, ble benyttet for syntese av methylestrene. Tabell II litt lenger fremme viser betingelsene som ble benyttet for hver enkelt forbindelse, såsom reaksjonstid, mengde anvendt benzoylchlorid (i ekvivalenter), oppløsningsmidlet fra hvilket produktet ble
15 krystallisert og utbyttet i prosent.

Det valgte carboxylsyrechlorid, 5-benzoylchlorid (med hensyn til mengde, se tabell II) ble satt til en oppløsning av 2,11 g (10 mmol) av methylestere (VI) fra Fremstilling 1c i 120 ml vannfritt toluen. Oppløsningen ble oppvarmet ved
20 tilbakeløpstemperatur i nitrogenatmosfære i den tid som er angitt i tabell II. Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum, og residuet ble underkastet søylekromatografering på nøytralt aluminiumoxyd. (Act. II, 10 g/g råmateriale). Estrene ble eluert to ganger med hexan-ethylacetat (95:5 på volumbasis, deretter 90:10% på volumbasis). Utbyttene som er angitt i
25 tabell II, er beregnet på forbindelse (VI) som utgangsmateriale. Krystallasjonsoppløsningsmidlet angir oppløsningsmidlet fra hvilket forbindelsen ble krystallisert. De fysikalske konstanter for estrene som ble syntetisert, er
30 oppført etter hver enkelt forbindelse.

1. Methyl-5-(4-brombenzoyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat
Sm.p.: 136-137°C (methanol).
- 35 2. Methyl-5-(4-methylbenzoyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat
Sm.p.: 122-124°C (methanol).

3. Methyl-5-(4-vinylbenzoyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat
Sm.p.: 120-121°C (diklormethan-methanol).
- 5 4. Methyl-5-(4-ethylbenzoyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat.
Olje.
UV 216, 261, 305 nm (14,100; 9550; 13,800)
IR (CHCl₃
10 1739, 1600 cm⁻¹
NMR (CDCl₃)
1,16 (t, 3H, J = 7,5 Hz)
2,30 (s, 3H)
2,75 (m, 4H)
15 3,66 (s, 3H)
4,26 (m, 3H)
6,11 (s, 1H)
7,28 (d, 2H, J = 8)
7,66 (d, 2H, J = 8 Hz)
20
5. Methyl-5-(4-ethoxybenzoyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat.
Olje.
UV 215, 227, 307 nm (13,200; 13,500; 16,900)
25 IR (CHCl₃
1742, 1600 cm⁻¹
NMR (CDCl₃)
1,45 (t, 3H, J = 6 Hz)
2,30 (s, 3H)
30 2,81 (m, 2H)
3,60 (s, 3H)
4,16 (m, 5H)
6,10 (s, 1H)
6,96 (d, 2H, J = 9 Hz)
35 7,73 (d, 2H, J = 9 Hz)
6. Methyl-5-(4-i-propoxybenzoyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat.

Olje.

UV 215, 218, 308 nm (13,200; 13,200 17,000)

IR (CHCl₃)

1742, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

1,36 (d, 6H, J = 6 Hz)

2,28 (s, 3H)

2,80 (m, 2H)

3,78 (s, 3H)

4,20 (m, 3H)

4,66 (sept. 1H, J = 6 Hz)

6,10 (s, 1H)

6,93 (d, 2H, J = 8 Hz)

7,71 (d, 2H, J = 8 Hz)

7. Methyl-5-(4-methylthiobenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat.

Olje.

UV 215, 231(sh), 318 nm (14,500; 13,200; 19,100)

IR (CHCl₃)

1745, 1590 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

2.30 (s, 3H)

2.55 (s, 3H)

2.81 (m, 2H)

3.80 (s, 3H)

4.23 (m, 3H)

6.10 (s, 1H)

7.30 (d, 2H, J = 8 Hz)

7.66 (d, 2H, J = 8 Hz)

8. Methyl-5-(trifluormethylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat
Sm.p.: 90-92°C (diklormethan-methanol).

9. Methyl-5-(4-cyclohexylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat.

Olje.

162386

- UV 219, 263, 306(sh), 365 nm (12,300; 9,550; 12,600;
6,610)
- IR (CHCl₃)
1739, 1603 cm⁻¹
- 5 NMR (CHCl₃)
1.60 (m, 11H)
2.28 (s, 3H)
2.80 (m, 2H)
3.80 (s, 3H)
10 4.21 (m, 3H)
6.10 (s, 1H)
7.28 (d, 2H, J = 8 Hz)
7.56 (d, 2H, J = 8 Hz)
- 15 10. Methyl-5-(4-n-propylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat.
Olje.
- UV 223, 262, 308, 354 nm (11,800; 8,710; 12,900;
7,080)
- 20 IR (CHCl₃)
1730, 1600 cm⁻¹
- NMR (CHCl₃)
0.95 (t, 3H, J = 6 Hz)
1.68 (m, 2H)
25 2.30 (s, 3H)
2.76 (m, 2H)
3.98 (s, 3H)
4.23 (m, 3H)
6.14 (s, 1H)
30 7.30 (d, 2H, J = 8 Hz)
7.66 (d, 2H, J = 8 Hz)
11. Methyl-5-(4-cyclopropylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat.
- 35 Sm.p.: 94-94°C (ethylacetat-hexan).

Tabell II

5	Forbindelse		Reaksjons- tid (h)	5-benzoyl- Kryst.- klorid oppl.-		Utbytte %
	av formel (1)	R ₂		(ekv.)	middel	
	(1)	4-brom	22	2	CH ₃ OH	26
	(2)	4-methyl	24	2,5	CH ₃ OH	31
	(3)	4-vinyl	5	2,5	CH ₃ OH	17
10	(4)	4-ethyl	20	2	olje	36
	(5)	4-ethoxy	48	2	olje	23
	(6)	4-propoxy	58	2	olje	30
	(7)	4-methylthio	24	2	olje	40
	(8)	4-trifluor- methyl	3	2	CH ₂ Cl ₂ -CH ₃ OH	38
15	(9)	4-cyclohexyl	72	1,7	olje	15
	(10)	4-N-propyl	48	2,75	olje	33
	(11)	4-cyclopropyl	36	3	EtOAc- hexan	35

20

Eksempel 2

a. Fremstilling av 5-benzoyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre (1) ved hydrolyse av carbonitrilene (XI) (alternativ a)

25

Den nedenfor beskrevne metode ble benyttet for fremstilling av spesifikke carboxylsyre som nedenfor angitt. De spesifikke betingelser som ble benyttet ved fremstillingen av hver enkelt forbindelse, er oppført i tabell III, som følger etter beskrivelsen av de spesifikke forbindelser.

30

En oppløsning av 1 ekvivalent av carbonitrilet (XI) i 30 ml 96%-ig ethanol inneholdende natriumhydroxyd (med hensyn til mengden, se tabell III) og 10 ml vann ble oppvarmet ved tilbakeløpstemperatur i den tid som er angitt i tabell III. Ethanolen ble fjernet i vakuum, og den tilbakeblivende vandige fase ble fortynnet med vann og ekstrahert med ether. Den vandige alkaliske fase ble surgjort med 1N saltsyre, og produktet ble ekstrahert i ethylacetat. Ekstrak-

35

ten ble tørret over natriumsulfat og inndampet i vakuum. Det som rest beholdte faste stoff ble krystallisert fra ethylacetat eller fra det oppløsningsmiddel som er spesifisert i tabell III. De fysikalske konstanter for carboxylsyrene er angitt etter de enkelte forbindelser.

16. 5-benzoyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-
 [1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre
 5-benzoyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-
10 [1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre (16) ble fremstilt etter den
ovenfor angitte prosedyre og under anvendelse som utgangs-
carbonitril av oppløsningen av 5-benzoyl-6-methylthio-1,2-
dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonitril (d-1) fra
Fremstilling 2. Forbindelsen (16) ble krystallisert fra
15 ethylacetat.
Sm.p.: 191-192°C.

17. 5-(4-fluorbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-
 pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre
20 5-(4-fluorbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-
pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre (17) ble fremstilt
etter den ovenfor angitte prosedyre under anvendelse som
utgangs-carbonitril av oppløsningen av carbonitril (d-2),
dvs. 5-(4-fluorbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-
25 [1,2-a]-pyrrol-1-carbonitril fra Fremstilling 2. Forbindelsen
(17) ble krystallisert fra ethylacetat.
Sm.p.: 201-202°C.

18. 5-(4-klorbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-
30 pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre
 5-(4-klorbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-
pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre (18) ble fremstilt
etter den ovenfor angitte prosedyre under anvendelse av
carbonitrilet (d-3), dvs. 5-(4-klorbenzoyl)-6-methylthio-1,2-
35 dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonitril, fra Fremstil-
ling 2. Forbindelsen (18) ble krystallisert fra ethylacetat.
Sm.p.: 200,5-201°C.

19. 5-(4-methoxybenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre (19)

5-(4-methoxybenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre (19) ble fremstilt

etter den ovenfor angitte prosedyre under anvendelse av carbonitrilet (d-4), dvs. 5-(4-methoxybenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonitril, ifølge Fremstilling 2. Forbindelsen (19) ble krystallisert fra ethylacetat.

Sm.p.: 197-198°C.

Tabell III

15	Forbindelse	R ₂	NaOH (ekv.))	Reaksjons- tid (h)	Kryst.-	Utbytte
					oppl.- middel	
	(16)	4-hydrogen	3,9	8	EtOAc	77
	(17)	4-fluor	4	14,5	EtOAc	82
	(18)	4-klor	4,3	5	EtOAc	81
20	(19)	4-methoxy	4,7	8,5	EtOAc	78

Eksempel 3

Fremstilling av 5-benzoyl-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre ved hydrolyse av methylesteren (VII) (alternativ b)

Fremgangsmåten som er beskrevet nedenfor benyttes for fremstilling av alle de carboxylsyrer som er oppført i dette eksempel. Tabell IV som følger etter de enkelte forbindelser, viser de spesifikke betingelser som ble benyttet for hver enkelt forbindelse.

Til en oppløsning av 10 mmol av esteren (VII), fremstilt etter prosedyren ifølge eksempel 1 i 60 ml metanol ble det satt en oppløsning av natriumhydroxyd (med hensyn til mengden, se tabell IV) i 60 ml vann. Den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i den tid som er angitt i tabell IV. Methanolen ble fjernet i vakuum, og det vandige residuum ble ekstrahert med 50 ml ether. Den vandige

alkaliske fase ble surgjort med 10%-ig saltsyre, og produktet ble ekstrahert i ethylacetat. Ekstrakten ble vasket med vann, tørret over natriumsulfat og inndampet i vakuum. Utbyttene og krystallisasjonsoppløsningsmidlene, reaksjonstidene og mengdene av natriumhydroxyd som ble benyttet for disse enkeltforbindelser, er oppført i tabell IV. De fysiske konstanter for carboxylsyrene er oppført etter hver enkelt forbindelse.

- | | | |
|----|-----|--|
| 10 | 20. | 5-(4-brombenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre.
Sm.p.: 204-205°C (acetone-ether). |
| | 21. | 5-(4-methylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre.
Sm.p.: 182-183°C (ethylacetate-ether). |
| 15 | | |
| | 22. | 5-(4-vinylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre.
Sm.p.: 182-183°C (ethylacetate). |
| 20 | | |
| | 23. | 5-(4-ethylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre.
Sm.p.: 164-166°C (ethylacetate-ether). |
| 25 | | |
| | 24. | 5-(4-ethoxybenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre.
Sm.p.: 167-168°C (ethylacetate-ether). |
| 30 | 25. | 5-(4-i-propoxybenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre.
Sm.p.: 192-193°C (methanol). |
| | 26. | 5-(4-methylthiobenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre.
Sm.p.: 185-187°C (ethylacetate-ether). |
| 35 | | |
| | 27. | 5-(4-trifluoromethylbenzoyl)-6-methylthio-1,2- |

dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre.
Sm.p.: 210-211°C (ethylacetat-ether).

28. 5-(4-cyclohexylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-
pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre.
Sm.p.: 175-176°C (ethylacetat-ether).

29. 5-(4-propylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-
pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre.
Sm.p.: 160-161°C (ethylacetat-ether).

30. 5-(4-cyclopropylbenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre.
Sm.p.: 186-187°C (ethylacetat).

Tabell IV

				Kryst.-		
Forbindelse		NaOH	Reaksjons-	oppl.-	Utbytte	
av formel (1)	R ₂	(ekv.)	tid (h)	middel	%	
20	(20)	4-brom	2	5	Me ₂ CO-Et ₂ O	80
	(21)	4-methyl	2	3	EtOAc-Et ₂ O	90
	(22)	4-vinyl	2	5	EtOAc	52
	(23)	4-ethyl	2	1	EtOAc-Et ₂ O	50
25	(24)	4-ethoxy	2	18	EtOAc-Et ₂ O	84
	(25)	4-propoxy	2	18	EtOAc-MeOH	71
	(26)	4-methylthio	2	1	EtOAc-Et ₂ O	50
	(27)	4-trifluormethyl	2,5	2	EtOAc-Et ₂ O	58
	(28)	4-cyclohexyl	2,25	2	EtOAc-Et ₂ O	69
30	(29)	4-N-propyl	2,25	2	EtOAc-Et ₂ O	86
	(30)	4-cyclopropyl	2	1,5	EtOAc	86

Eksempel 4

Methyl-5-(4-brombenzoyl)-6-methylsulfinyl-1,2-dihydro-3H-
pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat

En oppløsning av 5,58 g (27 mmol) natriumperjodat
i 90 ml vann ble satt til en omrørt suspensjon av 2,50 g

(6,3 mmol) methyl-5-(4-brombenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat (VII) (fremstilt som angitt i eksempel 1) i 350 ml metanol ved 0°C. Reaksjonstemperaturen ble tillatt å stige til 20°C, og etter 1,5 time viste reaksjonen seg ved tynnskiktkromatografering å være fullført. Methanolen ble fjernet ved redusert trykk, det vandige residuum ble mettet med natriumklorid, og produktet ble ekstrahert i ethylacetat. Ekstrakten ble vasket med fortynnet natriumbicarbonatoppløsning og med vann og tørret over natriumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum, hvorved man fikk det ønskede råprodukt i kvantitativt utbytte. Forbindelsen ble krystallisert fra metanol.
Sm.p.: 170-171°C.

15 Eksempel 5

5-(4-brombenzoyl)-6-methylsulfinyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre

Til en oppløsning av 10 mmol av methyl-5-(4-brombenzoyl)-6-methylsulfinyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylatet fra eksempel 4 i 60 ml metanol ble det satt en oppløsning av 2 ekvivalenter natriumhydroxyd i 60 ml vann. Den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 13 timer. Methanolen ble fjernet i vakuum, og det vandige residuum ble ekstrahert to ganger med 50 ml ether. Den vandige alkaliske fase ble surgjort med 10%-ig saltsyre, og produktet ble ekstrahert i ethylacetat. Ekstrakten ble vasket med vann, tørret over natriumsulfat og inndampet i vakuum. Produktet ble krystallisert fra methylalkohol. Utbytte: 64%.
Sm.p.: 226-227°C.

Eksempel 6

Methyl-5-(4-brombenzoyl)-6-methylsulfonyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat

3,30 g (19 mmol) fast m-klorperbenzoesyre ble tilsatt i porsjoner til en omrørt oppløsning av 2,50 g

(6,3 mmol) methyl-5-(4-brombenzoyl)-6-methylthio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat (VII) i 150 ml vann-fritt diklormethan ved 0°C. Etter én time ved 0°C ble oppløsningen vasket suksessivt med fortynnet natriumbicarbonat-oppløsning og vann. Den organiske fase ble tørret over natriumsulfat og inndampet i vakuum.
Sm.p.: 153-154°C (diklormethan-methanol).

Eksempel 7

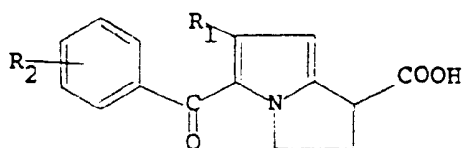
5-(4-brombenzoyl)-6-methylsulfonyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre

Til en oppløsning av 10 mmol av methyl-5-(4-brombenzoyl)-6-methylsulfonyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylatet fra eksempel 6 i 60 ml methanol ble det satt en oppløsning av 2 ekvivalenter natriumhydroxyd i 60 ml vann, og den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 45 minutter. Methanolen ble fjernet i vakuum, og det vandige residuum ble ekstrahert to ganger med 50 ml ether. Den vandige alkaliske fase ble surgjort med 10%-ig saltsyre, og produktet ble ekstrahert i ethylacetat. Ekstrakten ble vasket med vann, tørret over natriumsulfat og inndampet i vakuum. Produktet ble krystallisert fra methanol. Utbytte: 76%.

Sm.p.: 226-227°C.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk virksomme 5-benzoyl-6-alkylthio-, -6-alkylsulfinyl- og -6-alkylsulfonyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre, med den generelle formel:



(1)

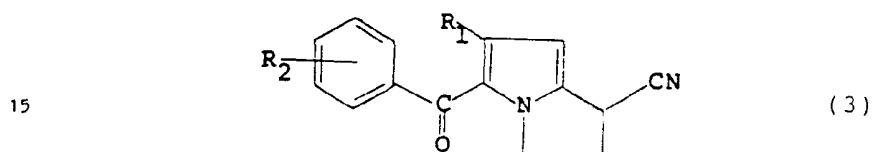
hvor

R_1 er lavere alkylthio, lavere alkylsulfinyl eller lavere alkylsulfonyl,

5 R_2 er hydrogen, hydroxy, lavere alkyl, vinyl, cyclohexyl, cyclopropyl, lavere alkoxy, fluor, klor, brom, trifluormethyl, amino eller lavere alkylthio, og farmasøytisk aksepterbare, ikke-toksiske lavere alkylestere og salter derav,

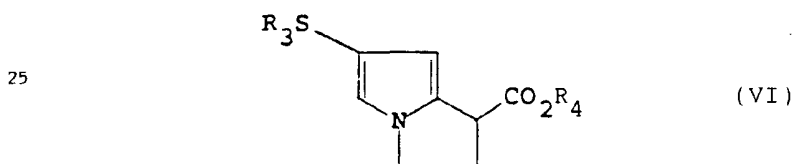
10 k a r a k t e r i s e r t v e d a t:

(a) en forbindelse med den generelle formel:

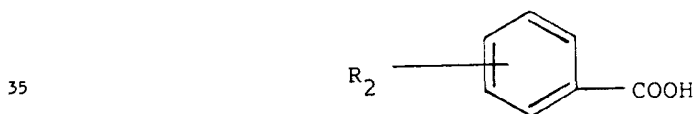


hvor R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger, hydrolyseres for dannelselse av den tilsvarende frie syre med formel (1), eller

20 (b) for fremstilling av forbindelser hvor R_1 er lavere alkylthio, en forbindelse med den generelle formel:



30 hvor R_3 og R_4 er lavere alkyl, omsettes med en benzoylcarboxylsyre med den generelle formel:



hvor R_2 har den ovenfor angitte betydning, eller et reaktivt derivat av denne carboxylsyre, hvorved det fåes en lavere alkylester av forbindelsen med formel (1), og den erholdte alkylester, når nødvendig, hydrolyseres til den tilsvarende frie syre med formel (1),

og en forbindelse med formel (1), hvor R_1 er lavere alkylthio, erholdt under punkt (a) eller (b), når nødvendig, oxyderes for dannelsen av en forbindelse med formel (1) hvor R_1 er lavere alkylsulfinyl eller lavere alkylsulfonyl, og en erholdt syre med formel (1), når nødvendig, overføres til en farmasøytisk akseptert lavere alkylester eller et farmasøytisk akseptert salt.