

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 146720 B



DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 3250/78

(51) Int.Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 487/04

(22) Indleveringsdag: 20 jul 1978

(41) Alm. tilgængelig: 26 jan 1979

(44) Fremlagt: 12 dec 1983

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 25 jul 1977 US 818377

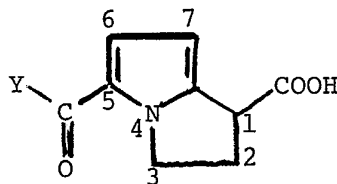
(71) Ansøger: \*SYNTEX (U.S.A.) INC.; Palo Alto, US.

(72) Opfinder: Albert R. Van \*Horn; US, Pasquale G. \*Gallegra; US.

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 5-substituerede-1,2-dihydro-3H-pyrrolo(1,2-a)-pyrrol-1-carboxylsyrer af deres tilsvarende nitriler

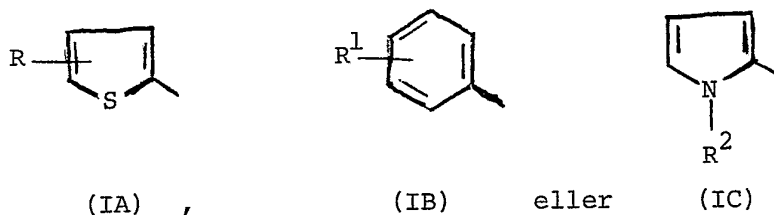
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af 5-substituerede-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyrer med formelen:



(I)

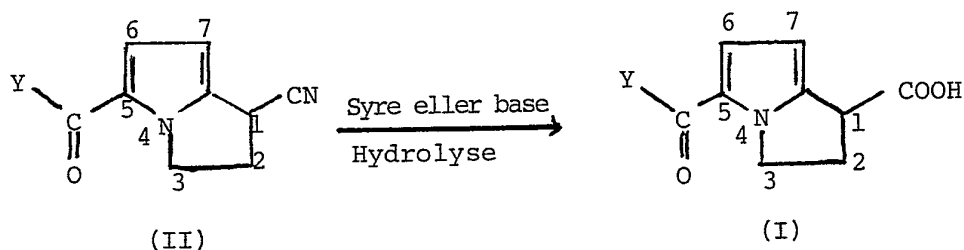
hvori Y er

DK 146720 B



hvori R er hydrogen, methyl, chlor eller brom,  $R^1$  er hydrogen, en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, en alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer, chlor, fluor eller brom og  $R^2$  er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 1'skendetegnende del anførte.

Omdannelsen af forbindelserne med formlen (II) til forbindelserne med formlen (I) kan vises skematisk på følgende måde:



Forbindelser med formlen (I) er tidligere blevet beskrevet som antiinflammatoriske midler, analgetiske midler og som glatmuskelafslappelsesmidler i de danske ansøgninger nr. 3075/77 og 3076/77, der er blevet almindelig tilgængelige den 15. januar 1978. Der findes i disse skrifter en omfattende redegørelse for de omhandlede forbindelsers fysiske og kemiske egenskaber og for deres uventede biologiske egenskaber og anvendelser. De kan anvendes både profylaktisk og terapeutisk. Man har nu fundet, at de nævnte forbindelser også kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Udgangsforbindelserne med formlen (II) kan fremstilles i overensstemmelse med de nedenfor anførte fremstillingsmetoder.

Den omhandlede fremgangsmåde, dvs. hydrolyseomdannelsen af forbindelserne med formlen (II) til forbindelserne med formlen (I) kan gennemføres under en lang række sure eller basiske betingelser, almindeligvis de betingelser, som anvendes af fagfolk på dette område til omdannelsen af nitriler til carboxylsyrer.

Hvis hydrolyseomdannelsen gennemføres under sure betingelser, foretrækkes det i almindelighed, at det sker med en stærk mineralsyre, f.eks. phosphorsyre, svovlsyre, saltsyre eller hydrogenbromidsyre i nærværelse af vand med eller uden nærværelse af en organisk syre, f.eks. eddikesyre, myresyre eller propionsyre. Om ønsket kan andre organiske opløsningsmidler, der er blandbare med mineralsyren (og vandet og den organiske syre, hvis sidstnævnte anvendes), anvendes. Egnede organiske opløsningsmidler er methanol, ethanol, ethylenglycol, dimethylsulfoxid, dioxan, tetrahydrofuran, ethylenglycoldimethylether (glyme) eller diethylenglycoldimethylether (diglyme). Reaktionen gennemføres fortrinsvis under en inaktiv atmosfære, f.eks. nitrogen eller argon, idet nitrogen specielt foretrækkes. Reaktionstiderne og -temperaturerne er ikke kritiske og afhænger, som det vil være indlysende for fagfolk på dette område, af de anvendte reaktanter (og andre bestanddele i reaktionsblandingen). Reaktionstiden kan således være fra ca. 1 minut til ca. 10 timer, idet ca. 5 minutter til ca. 3 timer foretrækkes, og reaktionstemperaturen fra ca. 60°C til ca. 200°C, idet ca. 80°C til ca. 120°C foretrækkes.

Hvis hydrolyseomdannelsen gennemføres under basiske betingelser, foretrækkes det i almindelighed, at det sker med en stærk base, fortrinsvis en mineralbase, f.eks. kaliumhydroxid, natriumhydroxid eller lithiumhydroxid, i nærværelse af vand. Med vand blandbare organiske opløsningsmidler, f.eks. 2-methoxyethanol, methanol, ethanol, ethylenglycol eller dimethylsulfoxid, anvendes hensigtsmæssigt til at lette reaktanternes opløsning. Reaktionen gennemføres fortrinsvis under en inaktiv atmosfære, f.eks. nitrogen eller argon, idet nitrogen specielt foretrækkes. Reaktionstiderne og -temperaturerne er ikke kritiske og afhænger, som det vil være indlysende for fagfolk på dette område, af de anvendte reaktanter (og andre bestanddele i reaktionsblandingen). Reaktionstiden kan således være fra ca. 5 minutter til ca. 2 timer, idet ca. 30 minutter til ca. 1 time foretrækkes, og reaktionstemperaturen fra ca. 60°C til tilbagesvalings-temperaturen, idet ca. 70°C til tilbagesvalingstemperaturen foretrækkes.

Isolering, separering og rensning af den ønskede forbindelse med formelen (I) fra reaktionsblandingen, som indeholder den, kan gennemføres ved hjælp af enhver egnet separerings- eller rensningsmetode såsom f.

eks. ekstraktioner, filtrering, inddampning, destillation, krystallisation, tyndtlagskromatografi, søjlekromatografi eller højtryks-  
væskekromatografi eller en kombination af disse fremgangsmåder.  
Eksempler på egnede isolerings-, separerings- og rensningsmetoder kan findes i de efterfølgende eksempler (og fremstillingsmetoder). Men andre isolerings-, separerings- og isoleringsmetoder kan naturligvis også anvendes.

Hvor det er nødvendigt, gentages fremstillingsmetoder og eksempler til fremstilling af yderligere materiale til efterfølgende fremstillingsmetoder og eksempler.

De følgende eksempler illustrerer fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Medmindre andet er anført, er temperaturerne stuetemperatur eller omgivelsernes temperatur (ca. 20°C til ca. 30°C).

#### Fremstilling af udgangsmateriale 1

A. Til en blanding af 8,21 g formaldehydopløsning (37% vandig) og 8,84 g dimethylaminhydrochlorid sættes 11,5 g N-hydroxyethylpyrrol (se Shun-Ichi Murahashi et al., J.S.C. Chem. Comm., 1974, 931-932) over en periode på ca. 8 minutter, medens der omrøres, og idet temperaturen holdes under 60°C om nødvendig med køling. Temperaturen får lov til at falde til stuetemperatur, og reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 15 timer, hvorefter der tilsættes 16 ml 25%ig vandig natriumhydroxidopløsning, omrøres i 5 minutter og tilsættes 19 ml methylenchlorid og 20 ml vand. De organiske lag skilles fra, og det vandige lag ekstraheres med 19 ml methylenchlorid. De organiske portioner forenes og vaskes med en blanding af 11 ml mættet vandig natriumchloridopløsning og 8 ml vand. Det vandige organiske lag tørres over vandfri natriumsulfat, og opløsningsmidlet fjernet under vakuum til fremstilling af 17,2 g af en orangegul olie, som ved rensning på en silicagelkromatografisøjle (under anvendelse af 10% methanol i methylenchlorid som opløsningsmiddel) giver 12,9 l-hydroxyethyl-2-[(N,N-dimethylamino)-methyl]pyrrol med følgende analyse:

Beregnet: C 64,25%, H 9,59%, N 16,65%

Fundet : C 63,39%, H 10,14%, N 16,46%.

B. Til 100 ml acetone sættes 21,5 g 1-hydroxyethyl-2-[(N,N-dimethyl-amino)methyl]-pyrrol, og til denne blanding med en temperatur på 0°C sættes 16,4 g dimethylsulfat, idet temperaturen holdes under 2°C under tilsætningen. Temperaturen får derpå lov til at stige til stuetemperatur, og reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 time. Den således opnåede reaktionsblanding sættes derpå til en varm (ca. 90°C) opløsning af 12,6 g natriumcyanid i 27 ml vand, idet tilsætningen sker med en sådan hastighed, idet der samtidig afdestilleres opløsningsmiddel, at den indre reaktionskolbetemperatur holdes på ca. 90-95°C. Efter endt tilsætning bringes blandingen til tilbagesvaling og opvarmes under tilbagesvaling i 15 minutter. Blandingen afkøles til 25°C, hvorefter der tilsættes 40 ml vand og 60 ml methylenchlorid. Det organiske lag skilles fra, vaskes med 30 ml af en blanding af 50:50 mættet vandig natriumchlorid:vand, det vandige lag ekstraheres to gange med 30 ml methylenchlorid, og de forenede organiske lag tørres over vandfri natriumsulfat, og opløsningsmidlet fjernes under vakuum til fremstilling af 21 g af en brun olie, som ved rensning på en silicagelkromatografisøjle (under anvendelse af 50:50 ethylacetat:hexan som opløsningsmiddel) giver 13 g 1-hydroxyethylpyrrol-2-acetonitril med følgende analyse:

Beregnet: C 63,98%, H 6,71%, N 18,66%

Fundet : C 63,91%, H 6,76%, N 18,91%.

C. 1,6 g 1-hydroxyethylpyrrol-2-acetonitril sættes til en blanding af 12 ml methylenchlorid og 1,3 g triethylamin, idet kolben renses med nitrogen, og indholdet deraf afkøles til -10°C. 1,34 g methansulfonylchlorid tilsættes derpå, medens temperaturen holdes under 0°C, og reaktionsblandingen omrøres ved 0°C i 15 minutter. Til reaktionsblandingen sættes 10 ml af en blanding af 50:50 mættet vandig natriumchloridopløsning:vand efterfulgt af ekstraktion fire gange med 15 ml portioner af methylenchlorid og vaskning med fortyndet vandig natriumchloridopløsning, tørring over vandfri natriumsulfat og fjernelse af opløsningsmidlet under vakuum til fremstilling af 2,52 g rå 1-(2'-methansulfonyl-ethan)-pyrrol-2-acetonitril, som sættes til en blanding af 35 ml acetonitril og 3,76 g natriumjodid. Den således opnåede blanding opvarmes til 77°C i 1 time, afkøles til 25°C, og hertil sættes 15 ml methylenchlorid. De organiske salte filtreres fra og vaskes med methylenchlorid. Opløsningsmidlet fjernes fra filtratet under vakuum, hvilket giver en rest, som optages i en blanding af 30 ml fortyndet vandig natriumchloridopløsning. Det opnåede organiske lag tørres over vandfri

natriumsulfat, og opløsningsmidlet fjernes under vakuum til fremstilling af 2,85 g rå 1-(2-jodethan)-pyrrol-2-acetonitril. 2,7 g heraf opløst i 10 ml dimethylformamid tilsættes langsomt, idet temperaturen holdes under 15°C, til en suspension på 0,24 g natriumhydrid (opnået af 0,48 g af en 50% oliedispersion) i 10 ml dimethylformamid. Reaktionsopslæmningen omrøres under en nitrogenatmosfære i 1 time ved 20°C, hvorefter der tilsættes 35 ml vand og ekstraheres med fem 20 ml portioner diethylether. De organiske ekstrakter forenes og tørres over natriumsulfat, hvorefter opløsningsmidlet fjernes ved atmosfærisk tryk til fremstilling af 1,4 g af en brun olie, som ved rensning på en silicagelkromatografisøjle (under anvendelse af 3:1 hexan:ethylacetat som opløsningsmiddel) giver 1 g 1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-nitril med et smeltepunkt på 44-45°C (krystalliseret fra ethanol) og har følgende analyse:

Beregnet: C 72,70%, H 6,10%, N 21,20%  
Fundet : C 72,72%, H 6,25%, N 21,17%.

#### Fremstilling af udgangsmateriale 2

250 g 2-thenoylchlorid [fremstillet ved fremgangsmåden ifølge L.D. Jones og C.D. Hurd, J. Am. Chem. Soc., 43, 2444 (1921)] overføres til 1500 ml tetrahydrofuran. Blandingen afkøles til 0°C, og 1212 ml 40% vandig dimethylaminopløsning tilsættes, idet temperaturen holdes under 20°C. Reaktionsblandingen omrøres i 15 minutter, hvorefter tetrahydrofuranet fjernes under vakuum, den vandige opløsning ekstraheres med 2 portioner på 1500 ml methylenchlorid, hvorefter der tørres over vandfri natriumsulfat, og opløsningsmidlet fjernes under vakuum. Den tilbageblevne rest destilleres ved 146°C og et tryk på 9 ml Hg til fremstilling af 227,3 g N,N-dimethyl-2-thienylcarboxamid med et smeltepunkt på 40-41,5°C.

#### Fremstilling af udgangsmateriale 3

1,77 g N,N-dimethyl-2-thienylcarboxamid overføres til en blanding af 12,2 ml 1,2-dichlorethan og 1,74 g phosphoroxchlorid. Blandingen renses med nitrogen og opvarmes til tilbagesvaling i 1 1/2 time. Efter afkøling til 25°C tilsættes en opløsning af 0,95 g 1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]pyrrol-1-nitril i 4,4 ml 1,2-dichlorethan, og den således opnåede opløsning opvarmes ved tilbagesvaling i 10 timer, hvorefter der afkøles til 25°C. Til den afkølede opløsning sættes en opløsning

af 5,12 g natriumacetat i 48 ml vand efterfulgt af opvarmning til tilbagesvaling i 1 time under kraftig omrøring, afkøling til stuetemperatur og separering af det organiske lag. Det vandige lag ekstraheres to gange med 20 ml portioner af methylenchlorid, og hvert organisk lag vaskes med 20 ml fortyndet vandig natriumcarbonatopløsning og derpå med 20 ml fortyndet vandig natriumchloridopløsning. De forenede organiske opløsninger tørres over vandfri natriumsulfat, og opløsningsmidlet fjernes under vakuum til fremstilling af 2,4 g af en brun olie, som ved rensning på en silicagelkromatografisøjle (under anvendelse af 2,5:1 hexan-acetat som opløsningsmiddel) giver 1,45 g 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-nitril med et smeltepunkt på 106-107,5°C (krystalliseret fra ethanol) og følgende analyse:

Beregnet: C 64,44%, H 4,16%, N 11,56%, S 13,24%  
Fundet : C 64,54%, H 4,10%, N 11,48%, S 13,46%.

#### Eksempel 1

Til 3,5 g koncentreret saltsyre (37% vandig) sættes ved stuetemperatur 0,3 g 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-nitril. Reaktionsblandingen renses med nitrogen og opvarmes til 100°C. Reaktionsblandingen omrøres i 7 minutter, idet den holdes under en nitrogenatmosfære, afkøles til stuetemperatur, og hertil sættes 10 ml koldt vand (4°C). Reaktionsblandingen ekstraheres derpå med to 5 ml portioner af ethylacetat. Ethylacetatekstrakterne forenes, tørres over vandfri natriumsulfat efterfulgt af fuldstændig afdampning af opløsningsmidlet til fremstilling af 0,32 g (102%) af et råprodukt (93% rent målt ved højtryksvæskekromatografi) indeholdende 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre.

0,3 g af det således opnåede råprodukt opløses i 3 ml varm ethylacetat, afkøles til 0°C og filtreres fra til fremstilling af 0,2 g (66,6%) 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre med et smeltepunkt på 154-155°C. Yderligere mængder af produktet kan opnås fra moderluden.

0,2 g 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre fremstillet ovenfor optages i 3 ml ethylacetat, og 1 ml methanol og 0,2 g affarvende carbon tilsættes. Blandingen opvarmes til 50°C, hvorefter det affarvende trækul filtreres fra, og methanolen afdestilleres. Den tilbageblevne opløsningsvolumen indstilles på ca. 2 ml ved tilsætning

af ethylacetat efterfulgt af afkøling til 0°C og isolering ved filtrering til fremstilling af 0,17 g (85%) 95% ren (ved højtryksvæskrokromatografi) 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre med et smeltepunkt på 154-155°C. Yderligere mængder af produktet kan fås fra moderluden ved standardkrystallisationsoparbejdsningsmetoder.

Erstatning af den koncentrerede saltsyre (37% vandig) med en støkiometrisk ækvivalentmængde svovlsyre (40% vandig) giver ligeledes 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre.

#### Eksempel 2

Til 3,5 g 60% vandig svovlsyre sættes 0,5 g 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-nitril. Reaktionsblandingen renses med nitrogen og opvarmes til 100°C. Reaktionsblandingen omrøres i 12 minutter, medens den holdes under en nitrogenatmosfære, og 10 ml koldt vand (4°C) sættes dertil. Reaktionsblandingen ekstraheres derpå med to 5 ml portioner af ethylacetat. Ethylacetatekstrakterne forenes, tørres over vandfri natriumsulfat og koncentrerer til tørhed til fremstilling af 0,5 g (92,7%) af et råprodukt (56% rent målt ved højtryksvæskrokromatografi) indeholdende 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre.

0,4 g af det således opnåede råprodukt opløses i 4 ml methanol, og 4 ml vand sættes dertil. Blandingen omrøres efterfulgt af filtrering. Det således opnåede faste stof optages i 5 ml ethylacetat, og 1 ml methanol og 0,5 g affarvende trækul sættes dertil. Blandingen opvarmes til 50°C, det affarvende trækul filtreres fra, og methanolen fjernes. Volumenet indstilles derpå til ca. 2 ml ved tilsætning af ethylacetat efterfulgt af afkøling til 0°C og filtrering til fremstilling af 0,2 g (50%) 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre med et smeltepunkt på 147-148°C. Smeltepunktet forblev uændret efter en anden krystallisation fra ethylacetat, og højtryksvæskrokromatografi viste en renhed på 79,8%.

Eksempel 3

Til en blanding af 8 ml iseddikesyre og 8 ml 45% phosphorsyre sættes 1,6 g 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-nitril. Reaktionsblandingen renses med nitrogen og holdes under en nitrogenatmosfære ved 110-115°C i 2 timer og 20 minutter. Reaktionsblandingen afkøles og sættes til 50 ml af en blanding af 70% vandig mættet natriumchloridopløsning-30% vand. Det udfældede materiale ekstraheres med 10 ml ethylacetat, og ekstrakten tørres over vandfri natriumsulfat og koncentrerer til fjernelse af så at sige hele opløsningsmiddel mængden efterfulgt af tilsætning af 20 ml hexan, filtrering og vakuamtørring ved 45°C til opnåelse af 1,66 g (96,3%) af et råprodukt (79% rent målt ved højtryksvæskrokromatografi) indeholdende 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre.

1,4 g af det således opnåede råprodukt optages i 15 ml methanol, og 0,5 g affarvende trækul sættes dertil efterfulgt af omrøring af blandingen i 15 minutter, filtrering til fjernelse af trækullet og koncentrerer til et volumen på 5 ml, hvortil sættes 5 ml vand. Den vandige blanding omrøres i 10 minutter og filtreres derpå til opnåelse af 1,1 g (78,6%) produkt indeholdende 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre.

1,0 g af det umiddelbart overfor fremstillede produkt optages i 6 ml varm ethylacetat, og blandingen afkøles til 0°C, omrøres i 15 minutter, hvorpå der filtreres og vaskes med 2 ml koldt (0°C) ethylacetat til opnåelse af 0,6 g (60%) 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre med et smeltepunkt på 158-159°C. Yderligere produkt mængder kan opnås fra ethylacetatvæskerne ved standardkrystallisationsopbejdningsmetoder.

Eksempel 4

Til 7,8 ml 2-methoxyethanol sættes 0,8 g 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-nitril. Efter rensning med nitrogen tilsættes 1,6 ml 20% vandig kaliumhydroxidopløsning, og reaktionsblandingen under en nitrogenatmosfære tilbagesvales i en periode på 48 minutter. Reaktionsopløsningen afkøles til 20°C, 10 ml vand sættes dertil efterfulgt af vaskning med 20 ml methylenchlorid. Til den vandige del sættes der efter ekstraktion koncentreret saltsyre til opnåelse af en pH-

værdi på ca. 3, og det udfældede materiale ekstraheres med 20 ml ethylacetat, tørres over vandfri natriumsulfat og koncentrerer til tørhed til opnåelse af 0,776 g (90%) råprodukt indeholdende 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre.

0,45 g af råproduktet optages i 5 ml varm ethylacetat, afkøles til 0°C, omrøres i 5 minutter, og efter filtrering, vaskning med 2 ml af en 2:1 ethylacetat/hexanblanding og vakuumtørring ved 45°C fås 0,32 g (71% vægt/vægt) 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre med et smeltepunkt på 157-159°C. Yderligere mængder af produktet kan opnås ved hjælp af standardkrystallisationsoparbejdningsmetoder.

På tilsvarende måde kan der ved erstatning af kaliumhydroxid med en støkiometrisk ækvivalent mængde natriumhydroxid eller lithiumhydroxid fås 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre.

#### Eksempel 5

Ved at følge fremgangsmåderne, der er angivet i eksemplerne 1, 2, 3 og 4, og anvende en støkiometrisk ækvivalent mængde af

5-benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-nitril,  
 5-o-toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-nitril,  
 5-p-toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-nitril,  
 5-p-methoxybenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-nitril,  
 5-p-ethoxybenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-nitril,  
 5-m-chlorbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-nitril,  
 5-p-chlorbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-nitril,  
 5-p-fluorbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-nitril,  
 5-(4-chlor-2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-nitril,  
 5-(5-methyl-2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-nitril,  
 5-(2-pyrroyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-nitril,  
 5-(N-methyl-2-pyrroyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-nitril,

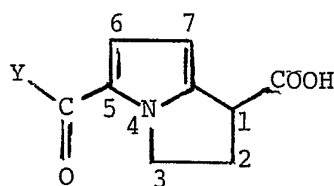
i stedet for 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-nitril fås henholdsvis

5-benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre med smeltepunkt 160-161°C,  
 5-o-toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre, der er en olie,

- 5-p-toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre med smeltepunkt 182-183°C,  
 5-p-methoxybenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre med smeltepunkt 187-187,5°C,  
 5-p-ethoxybenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre med smeltepunkt 169,5-170°C,  
 5-m-chlorbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre med smeltepunkt 180-181°C,  
 5-p-chlorbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre med smeltepunkt 201,5-202,5°C,  
 5-p-fluorbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre med smeltepunkt 179,5-180,5°C,  
 5-(4-chlor-2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre, smeltepunkt 160-169,5°C.  
 5-(5-methyl-2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre, smeltepunkt 169-170°C,  
 5-(2-pyrroyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre med smeltepunkt 217-218°C og  
 5-(N-methyl-2-pyrroyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre med smeltepunkt 161-161,5°C.

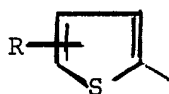
P a t e n t k r a v .

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af en 5-substitueret-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre med formlen:

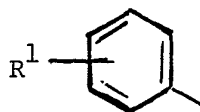


(I)

hvor i Y er

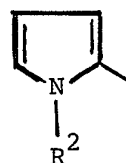


(IA)



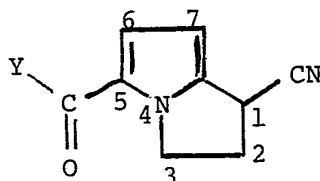
(IB)

eller



(IC)

hvor R er hydrogen, methyl, chlor eller brom,  $R^1$  er hydrogen, en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, en alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer, chlor, fluor eller brom, og  $R^2$  er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, k e n d e t e g n e t ved, at en 5-substitueret-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-nitril med formelen



(II)

hvor Y (og R,  $R^1$  og  $R^2$ ) har de ovenfor definerede betydninger, hydrolyseres.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 5-(2-thenoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 5-benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 5-m-chlorbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carboxylsyre.

Fremdragne publikationer:

\_\_\_\_\_