



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **Nr. 161675**

(51) Int. Cl.⁴ **C 07 D 487/04**

(21) Patentsøknad nr. **840145**

(22) Inngivelsesdag 16.01.84

(24) Løpedag 16.01.84

(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 18.07.84

(44) Utlegningsdag 05.06.89

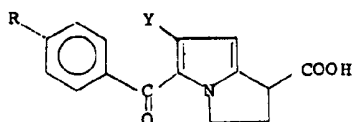
(72) Oppfinner **JOSEPH M. MUCHOWSKI, Sunnyvale, CA,**
STEFAN H. UNGER, Palo Alto, CA, USA.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 17.01.83, US, nr. 458243.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE BENZOYL-PYRROLO[1,2-A]
PYRROL-KARBOKSYLSYREDERIVATER.**

(57) Sammendrag Fremstilling av nye 5-(4-vinyl- eller 4-etynylbenzoyl)-
1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylysyrer med
formelen

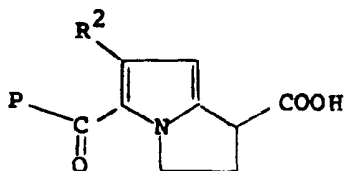


og de farmasøytisk akseptable, ugiftige alkylestere og salter
derav, hvor R er vinyl eller etynyl og Y er hydrogen, en
lavere alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, klor eller brom,
er beskrevet.

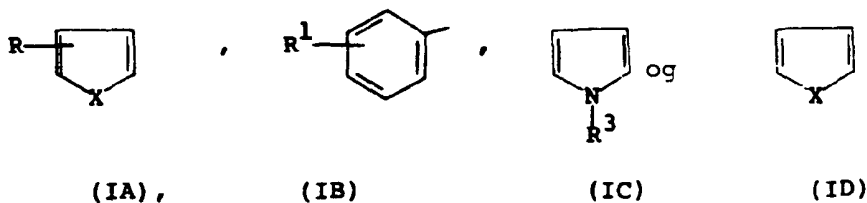
(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) patent nr. 147564.

Denne oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av 5-(4-vinyl- eller 4-etynylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]pyrrol-1-karboksylsyrer og de farmasøytisk akseptable, ugiftige alkylestere og salter derav. Forbindelsene kan benyttes som anti-inflammatoriske midler, analgetiske midler, som inhibitorer av blodplate-aggregasjon, som fibrinolytiske midler og som avslapningsmidler for glatt muskulatur (dette innbefatter både profylaktisk og terapeutisk bruk).

Det er kjent forbindelser representert ved formelen:



hvor P er valgt fra



hvor

X er oksygen eller svovel,

R er hydrogen, metyl, klor eller brom i tiofenringens 3-, 4- eller 5-stilling,

R¹ er hydrogen, en lavere alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, en lavere alkoksygruppe med 1 til 4 karbonatomer, klor, fluor eller brom, idet R¹-substituenten befinner seg i fenylgruppens orto- meta- eller para-stilling, og

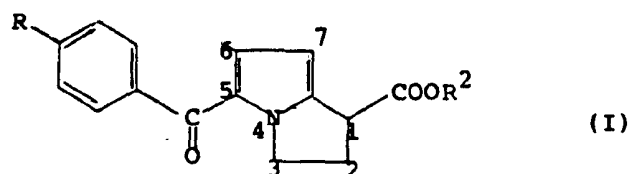
R² er hydrogen, lavere alkyl med 1 til 4 karbonatomer, klor, brom, lavere alkyltio, lavere alkylsulfinyl eller lavere alkylsulfonyl, og R³ er hydrogen eller en lavere alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer.

Forbindelsene med formel (IA) og (ID) er beskrevet i

U.S. patent 4.087.539 av 2. mai, 1978 til Muchowski et al., mens forbindelsene (IB) og (IC) er beskrevet i U.S. patent 4.089.969, av 16. mai, 1978 til Muchowski et al., og i U.S. patent 4.097.579 av 27. juni, 1978 til Muchowski et al.

Forbindelsene (IB), hvor R^1 er metylsulfinyl eller metylsulfonyl, er beskrevet i U.S. patent 4.232.038 av 4. november 1980. Forbindelser med formel (IB), hvor R^2 er klor eller brom er beskrevet i U.S. patent 4.344.943 av 17. august, 1982. Forbindelser med formel (IB) og (ID), hvor R^2 er lavere alkyltio, lavere alkylsulfinyl eller lavere alkylsulfonyl, er beskrevet i den samtidig verserende U.S. patentsøknad 386.174 av 8. juni, 1982. Alle disse forbindelser er anvendelige som anti-inflammatoriske midler, analgetika, som inhibitorer av blodplate-aggregasjon, som fibrinolytiske midler og som avslappende midler for glatt muskulatur. De kan benyttes både profylaktisk og terapeutisk.

Fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen fører til nye forbindelser med den generelle formel:



og de farmasøytisk akseptable salter derav, hvor

R er vinyl eller etynyl, og

R^2 er hydrogen eller alkyl med 1 til 3 karbonatomer.

Forbindelsene kan benyttes som antiinflammatoriske midler, analgetika, antipyretika, inhibitorer av kramper i blodkarene,

inhibitorer av blodplate-aggregasjon, fibrinolytiske midler og avslappende midler for glatt muskulatur.

Farmasøytisk akseptable, ugiftige salter av uorganiske baser innbefatter natrium-, kalium-, litium-, ammonium-, kalsium-, magnesium-, jern (II)-, sink-, kobber-, mangan (II)-, aluminium-, jern (III)-, mangan (III)-salter og lignende. Særlig foretrukket er ammonium-, kalium-, natrium-, kalsium- og magnesiumsalter. Farmasøytisk akseptable, ugiftige salter med organiske baser innbefatter salter av primære, sekundære og tertiære aminer og substituerte aminer, inkludert naturlig forekommende substituerte aminer, cykliske aminer og basiske ioneveksler-resiner. Slike baser er for eksempel isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, 2-dimetylamin, 2-dietylamin, trometamin, dicykloheksylamin, lysin, arginin, histidin, koffein, prokain, hydramin, kolin, betain, etylendiamin, glukosamin, metylglukamin, teobromin, puriner, piperazin, piperidin, N-etyl-piperidin, polyaminresiner og lignende. Spesielt foretrukne organiske, ugiftige baser er isopropylamin, dietylamin, etanolamin, piperidin, trometamin, dicykloheksylamin, kolin og koffein.

Ved fastsettelse av navn for forbindelsene er IUPAC-nomenklatur benyttet. Forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen er betegnet som 1-karboksylysyrer ved anvendelse av nummereringssystemet i den ovenfor angitte formel(I).

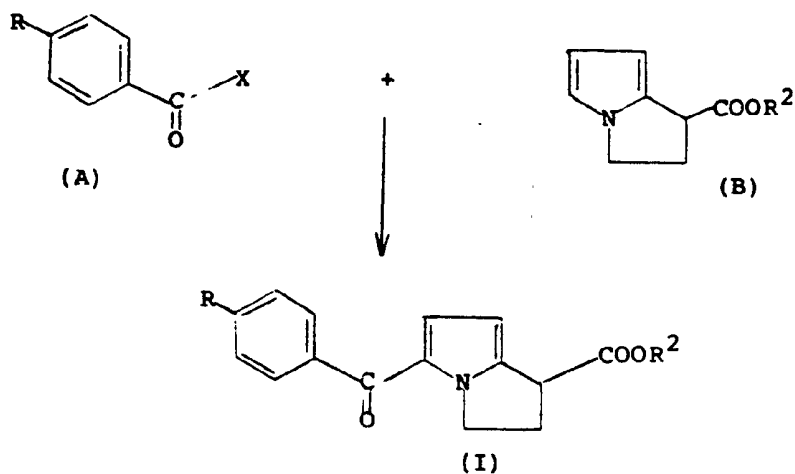
Eksempelvis betegnes forbindelsen med formel (I), hvor R er vinyl og R^2 er hydrogen, 5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-karboksylsyre. Metylesteren av denne forbindelse (hvor R^2 er metyl) betegnes metyl-5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-karboksyilat.

De nye forbindelser med den nedenfor angitte formel (I) forekommer som optiske isomerpar (eller enantiomerer), det vil si en (d,l)-blanding. Oppfinnelsen skal omfatte fremstillingen av såvel de enkelte optiske isomerer som deres (dl)-blandinger.

161675

De nye (dl)-forbindelser med formel (I), fremstilles i henhold til oppfinnelsen etter en fremgangsmåte illustrert ved reaksjonsskjema 1:

Reaksjonsskjema 1



hvor X er Cl, Br eller NR^3R^4 , hvor R^3 og R^4 uavhengig av hverandre er lavere alkyl, cykloalkyl eller morfolino, R^2 er alkyl med 1 til 3 karbonatomer, og R er vinyl eller etynyl. I den ovenfor viste reaksjon syntetiseres forbindelsene med formel (I) ved acylering av pyrrolo-pyrrol (B) med syrehalogenidet eller dialkylamid-derivatet av forbindelsen med formel A.

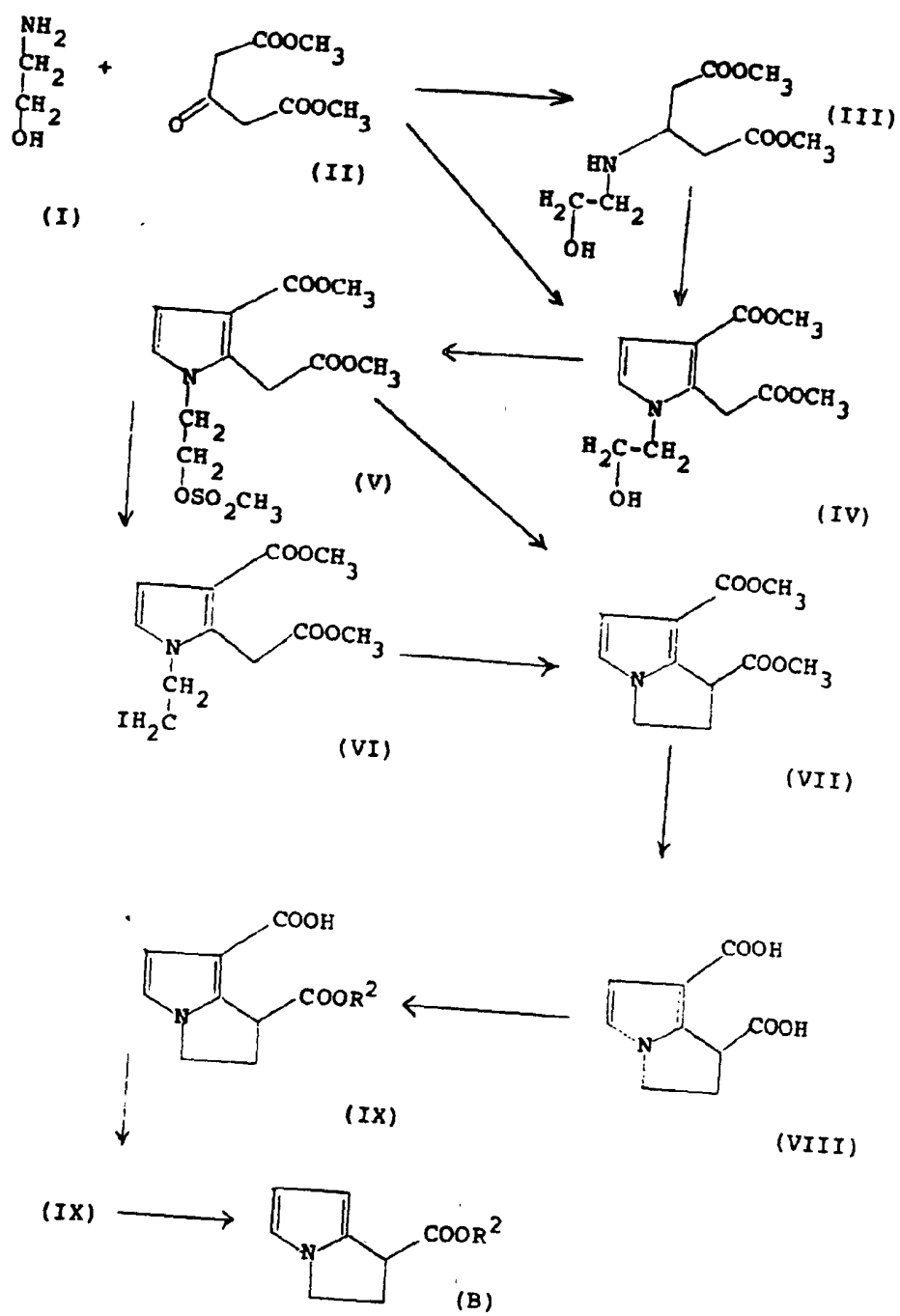
Forbindelser med formel A er kjent og er enten kommersielt lett tilgjengelige eller syntetiserbare etter velkjente fremgangsmåter. For eksempel er en syntesemetode for 4-vinylbenzoesyre beskrevet i J. Chem. Education, 55, 813 (1978) og en syntesemetode for 4-etynylbenzoesyre, beskrevet i J. Org. Chem., 43, 4987 (1978).

Forbindelsene med formel B er beskrevet i de ovenfor omtalte patentreferanser, og kan fremstilles etter flere alternative fremgangsmåter, hvorav to er beskrevet nedenfor.

Utgangsforbindelsene med formel B kan fremstilles etter det følgende reaksjonsskjema II:

161675

6

Reaksjonsskjema II

hvor R^2 er en alkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer, f.eks. metyl, etyl, propyl eller isopropyl.

Ved anvendelse av den skisserte prosess til fremstilling av forbindelsen med formel (IV), omsettes ekvimolekylære mengder av etanolamin (I) og dimetyl-1,3-acetondikarboksylat (II) ved en temperatur i området fra ca 0°C til romtemperatur, hvorved det lett dannes en oppløsning av vinyl-aminet med formel (III), som deretter under vannfri betingelser behandles, fortrinnsvis in situ, i et hensiktsmessig inert organisk oppløsningsmiddel med 2-bromacetaldehyd eller 2-kloracetaldehyd ved ca 40°C til ca 100°C i løpet av et tidsrom som kan variere fra ca 30 minutter til ca 16 timer. Hensiktsmessige oppløsningsmidler for omsetningen er aprotiske oppløsningsmidler som acetonitril, tetrahydrofuran, dimetoksyetan, kloroform, diklormetan og lignende. Reaksjonen utføres fortrinnsvis i acetonitril i ca 1 time under tilbakeløpskjøling. 2-brom- (klor)-acetaldehyd-reagensene er enten kjent eller tilgjengelige ved pyrolyse av de korresponderende dietylacetaler i nærvær av oksalsyredihydrat.

Forestring av forbindelse (IV) med metansulfonylklorid i nærvær av et tertiært amin, dvs. trietylamin, pyridin og lignende, eventuelt i nærvær av et med-oppløsningsmiddel, så som diklormetan, ved en temperatur i området fra ca -10°C til romtemperatur i ca 10 minutter til ca 2 timer, fører til det korresponderende mesylat med formel (V) som omdannes til det korresponderende N-(2-jodetyl)-pyrrol med formel (VI) ved omsetning med natriumjodid i acetonitriloppløsning ved tilbakeløpstemperatur i løpet av et tidsrom på ca 1-10 timer.

Ved omsetning av jodetylforbindelsene med formel (VI) med natriumhydrid i et hensiktsmessig inert, organisk oppløsnings-

161675

middel, så som dimetylformamid, oppnås dimetyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1,7-dikarboksylat. Denne cyclisering foretas i en inert atmosfære, dvs. under argon eller nitrogen, ved temperaturer i området fra ca. 15°C til ca. 40°C i et tidsrom på ca. 15 min. til ca. 4 timer. Best resultat oppnås ved å foreta reaksjonen ved romtemperatur i ca. 30 min.

Som et alternativ, kan forbindelsene med formel (VII) fremstilles ved direkte cyclisering av mesylatet (V) med natriumhydrid i dimetylformamidoppløsning ved en temperatur i området fra ca -10°C til romtemperatur i ca 30 min. til ca 2 timer.

Basisk hydrolyse av en forbindelse med formel (VII) med et alkalimetallhydroksyd eller alkalimetallkarbonat, f.eks. natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriumkarbonat, kaliumkarbonat og lignende i en vandig lavere alifatisk alkohol, f.eks. metanol eller etanol, ved en temperatur mellom romtemperatur og kokepunktet i ca 4-24 timer, fører til den korresponderende fri dikarboksylsyre med formel (VII), dvs. 1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1,7-dikarboksylsyre.

Hydrolysen foretas fortrinnsvis med vandig metanolisk kaliumhydroksyd ved koking under tilbakeskyling i ca 10 timer.

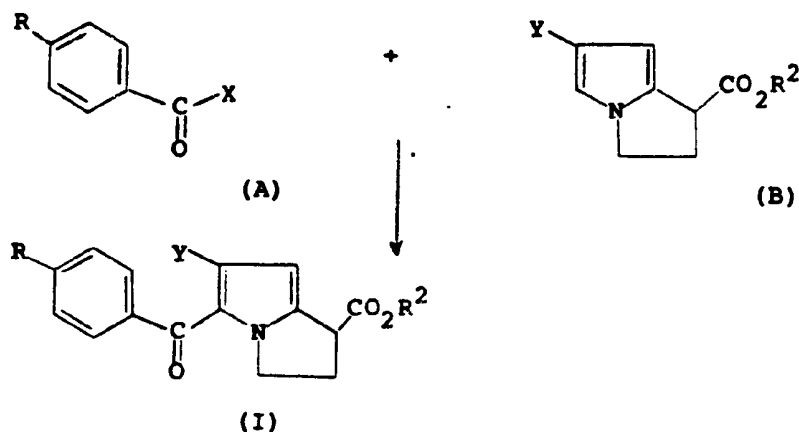
Karboksylyregruppen i C-1 stilling i forbindelse (VIII) forestres deretter selektivt ved behandling med en C₁₋₃ alifatisk alkohol, f.eks. metanol, etanol eller isopropanol, i nærvær av hydrogenklorid, hvorved den korresponderende alkyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat-7-karboksylsyre med formel (IX) dannes. Reaksjonen foretas i temperaturområdet fra ca. 0°C til ca. 50°C i 1-4 timer.

Dekarboksylering av monoesterne (IX) til de korresponderende forbindelser med formel (B) som utgjør viktige mellomprodukter under fremstillingsprosessen i henhold til oppfinnelsen, oppnås ved oppvarming av (IX) til en temperatur i området fra ca 230°C til ca 280°C i tilstrekkelig lang tid til å fullføre reaksjonen.

161675

Reaksjonsforløpet for dekarboksyleringen som kan følges ved vurdering av karbondioksydutviklingen og ved TLC-analyse, er vanligvis fullført i løpet av 45-90 min. Reaksjonsproduktet, alkyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat (B) kan renses ved kromatografi. Som et alternativ, særlig ved dekarboksylering av små porsjoner av forbindelse (IX), kan reaksjonsproduktet (B) destilleres direkte fra reaksjonsbeholderen.

De nye forbindelsene, representert ved formel (I), fremstilles fra passende substituerte pyrrolo-pyrrolderivater med formel (B) ved acylering med syrehalogenid- eller dialkylamidforbindelsene med formel (A) som vist i det følgende reaksjons-skjema III:



hvor R er vinyl eller etynyl, og R^2 er hydrogen eller alkyl med 1 til 3 karbonatomer.

161675

Kondensasjon av en forbindelse med formel (B) med et amid med formel (A), fører til det korresponderende alkyl-5-benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat (hvor R^2 i den ovenfor angitte formel I er alkyl). Reaksjonen foretas i et inert organisk aprotisk oppløsningsmiddel i nærvær av fosforoksyklorid ved tilbaketemperatur i 1-175 timer under en inert atmosfære, hvorpå blandingen tilbaketempereres videre i nærvær av natriumacetat i 2-10 timer. Andre syreklorider som fosgen eller oksalyklorid, kan erstatte fosforoksykloridet.

I den foretrukne form utføres kondensasjonen ved tilsetning av en oppløsning av forbindelse (B) i et passende oppløsningsmiddel til en tidligere tilbaketemperert blanding av 1,1-5 molare ekvivalenter av både amidet og fosforoksykloridet i samme løsningsmiddel, idet den således oppnådde reaksjonsblanding tilbaketempereres i 6-72 timer under argonatmosfære og deretter tilsettes 3-10 molare ekvivalenter natriumacetat og etterfølges av en ytterligere tilbaketemperingsbehandling i 4-6 timer.

Passende oppløsningsmidler for denne reaksjon er halogenerte hydrokarboner, så som diklormetan, 1,2-dikloreten, kloroform, karbontetraklorid og lignende, dimetoksyetan og tetrahydrofuran. Det foretrukne oppløsningsmiddel er 1,2-dikloreten.

Som N,N-dimetylarylamider kan eksempelvis benyttes:

N,N-dimetyl-4-vinylbenzamid;
N,N-dimetyl-4-etynylbenzamid;
N,N-dietyl-4-vinylbenzamid; og
N,N-dietyl-4-etynylbenzamid.

Disse amider er kjente forbindelser og kan fremstilles på konvensjonell måte fra korresponderende syrer, dvs. ved omdannelse til syrekloridene og etterfølgende behandling med dimetylamin.

En forbindelse med formel (I) kan alternativt fremstilles ved kondensasjon av en forbindelse med formel (B) med syrekloridet eller syrebromidet med formel (A). Denne reaksjon

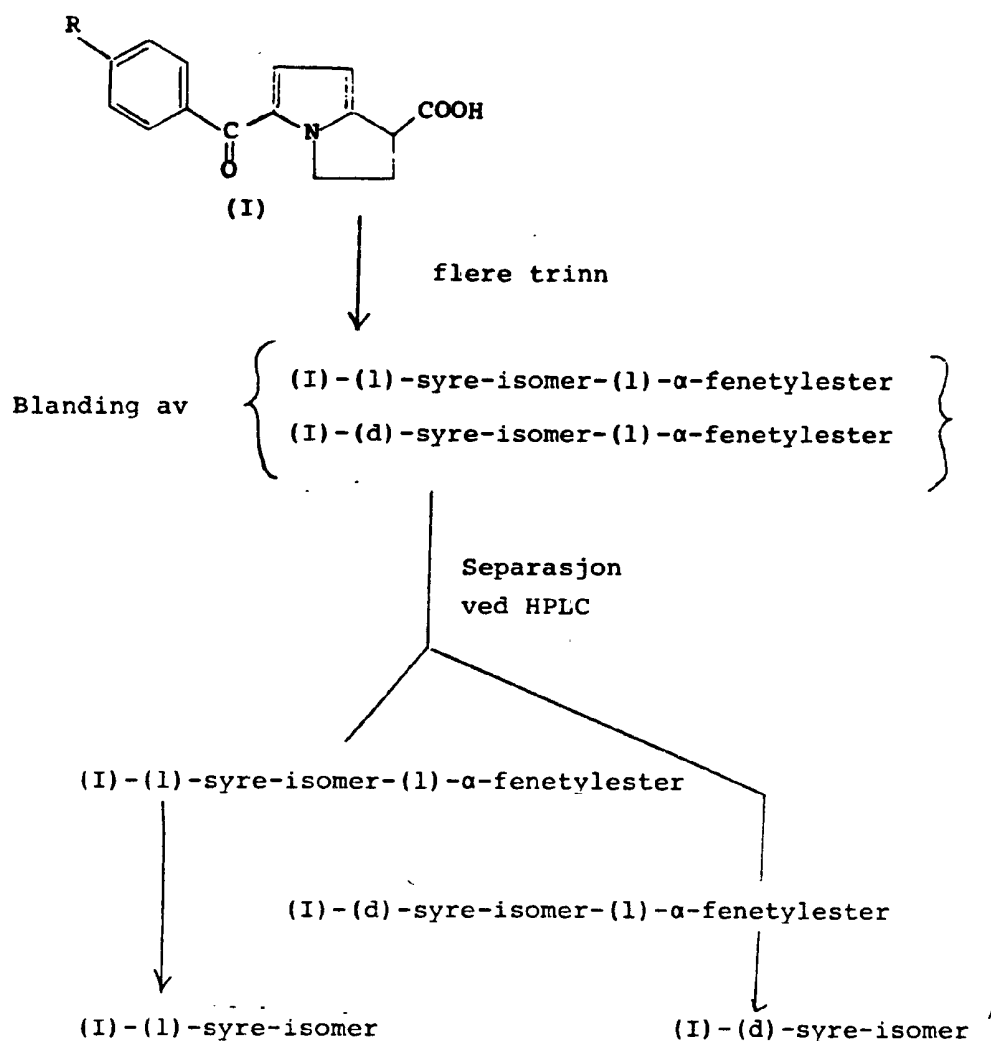
utføres i inert atmosfære (f.eks. argon) og et egnet inert hydrokarbon, så som xylen. Hensiktsmessige syrehalogenider er de som korresponderer med de ovenfor angitte N,N-dimetylaryl-amider:

- 4-vinylbenzoyl-klorid;
- 4-etynylbenzoyl-klorid;
- 4-vinylbenzoyl-bromid; og
- 4-etynylbenzoyl-bromid.

Disse syreklorider er kjente forbindelser og kan fremstilles på konvensjonell måte fra korresponderende syrer. Fremstillingsmåte for 4-vinylbenzoyl- og 4-etynylbenzoyl-klorider er angitt i henholdsvis J. Chem. Education, 55, 813 (1978) og i J. Org. Chem., 43, 4987 (1978), og kan uten videre anvendes for fremstilling av de korresponderende bromidforbindelser.

Etter alkalisk hydrolyse av alkylestergruppen i en forbindelse med formel (I), hvor R^2 er alkyl med 1 til 3 karbonatomer, oppnås den korresponderende fri syre med formel (I), hvor R^2 er hydrogen. Hydrolysen foretas på vanlig måte med et alkalimetallhydroksyd eller alkalimetallkarbonat, f.eks. natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriumkarbonat, kaliumkarbonat og lignende, i en vandig lavere alifatisk alkohol, f.eks. metanol, etanol og lignende, ved temperaturer i området fra romtemperatur til kokepunktet, i tidsrom på 15 min. opp til ca 2 timer under inert atmosfære. Hydrolysen foretas fortrinnsvis med vandig metanolisk kaliumkarbonat under tilbakesløpsbehandling i 30 min.

Ved den angitte fremgangsmåte oppnås forbindelser med formel (I) som en racemisk (d,l)-blanding som kan spaltes ved hjelp av kjente, hensiktsmessige metoder for å oppnå de korresponderende individuelle isomerer. Således kan for eksempel (l)-syreisomerene og (d)-syreisomerene av forbindelsene med formel (I) oppnås ved høytrykks væskeskromatografi (HPLC) av α -fenetyl-diastereomere estere av forbindelsene (I), som deretter spaltes med syre. Eksempelvis, kan forbindelsene med formel (I), hvor R^2 er hydrogen, utsettes for videre behandling i henhold til følgende reaksjonsskjema:



En mer detaljert beskrivelse av denne fremgangsmåte er gitt under Fremstilling 5.

De fri syrer med formel (I) kan eventuelt omdannes til alkylestere med 1 til 3 karbonatomer etter konvensjonelle metoder, f.eks. ved behandling med (a) alkoholen som korresponderer med den ønskede ester, i nærvær av en sterk mineralsyre, (b) et diazoalkan i eter eller (c) det ønskede alkyljodid i nærvær av litiumkarbonat. (l)-syreisomerene kan

omdannes til deres respektive alkylestere ved hjelp av de ovenfor angitte metoder (b) og (c).

Saltderivatene av forbindelsene med formel (I) og deres (d)- og (l)-syreisomerer fremstilles ved å behandle disse fri syrer med en passende mengde av en farmasøytisk akseptabel base. Slike baser er natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, litiumhydroksyd, ammoniumhydroksyd, kalsiumhydroksyd, magnesiumhydroksyd, jern(II)hydroksyd, sinkhydroksyd, kobberhydroksyd, mangan(II)hydroksyd, aluminiumhydroksyd, jern(III)hydroksyd, mangan(III)hydroksyd, isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, 2-dimetylaminøetanol, 2-dietylaminøetanol, trometamin, lysin, arginin, histidin, koffein, prokain, hydrabamin, kolin-betain, etylendiamin, glukosamin, metylglukamin, teobromin, puriner, piperazin, piperidin, N-etylpiiperidin, polyaminresiner og lignende. Reaksjonen foretas i vann eller i en blanding av vann og et inert vann-blandbart organisk oppløsningsmiddel, ved en temperatur i området 0°C til 100°C , fortrinnsvis ved romtemperatur. Typiske inerte, vann-blandbare organiske oppløsningsmidler er metanol, etanol, isopropanol, butanol, aceton, dioksan og tetrahydrofuran. Det molare forhold mellom forbindelser med formel (I) eller deres (d)- og (l)-syreisomerer og basen, velges slik at det ønskede forhold for det respektive salt oppnås. Ved fremstilling av kalsium- eller magnesiumsalter av forbindelsene, behandles for eksempel den fri syre, som utgjør utgangsmaterialet, med minst en halv molar ekvivalent av en farmasøytisk akseptabel base til å gi et nøytralt salt. Ved fremstilling av aluminiumsaltene av forbindelsene med formel (I) eller deres (d)- eller (l)-syreisomerer, anvendes minst en tredjedels molar ekvivalent av den farmasøytisk akseptable base, dersom et nøytralt salt ønskes.

Etter den foretrukne fremgangsmåte kan kalsium- og magnesiumsaltene av forbindelsene med formel (I) og deres (d)- og (l)-syreisomerer, fremstilles ved behandling av deres korresponderende natrium- eller kaliumsalter med minst en halv molar ekvivalent av henholdsvis kalsium- eller magnesiumklorid i vann eller i en blanding av vann og et inert vann-blandbart organisk oppløsningsmiddel, ved en temperatur i området 20°C til

100°C. Aluminiumsaltene av forbindelsene fremstilles fortrinnsvis ved behandling av de korresponderende fri syrer med minst en tredjedels molar ekvivalent av et aluminiumalkoksyd, så som aluminiumtrietoksyd, aluminiumtripropoksyd og lignende, i et hydrokarbon, så som benzen, xylen, cykloheksan og lignende, ved en temperatur i området 20-115°C. Lignende fremgangsmåter kan benyttes for fremstilling av salter med uorganiske baser med utilstrekkelig løselighet for lett omsetning.

Isolering av de her beskrevne forbindelser kan foretas etter en hvilken som helst egnet separasjons- eller rensemetode som f.eks. ekstraksjon, filtrering, inndampning, destillasjon, krystallisasjon, tynnskiktkromatografi (TLC), søylekromatografi, høytrykks væskeskromatografi (HPLC) eller en kombinasjon av disse. Egnede separasjons- og isolasjonsmetoder fremgår av de senere følgende eksempler. Andre tilsvarende separasjons- eller isolasjonsmetoder kan selvsagt også benyttes.

Forbindelsene med formel (I), deres (d)- eller (l)-syre-isomerer og deres farmasøytisk akseptable, ugiftige salter kan benyttes som anti-inflammatoriske midler, analgetika, blodplate-aggregasjons-inhibitorer, fibrinolytiske midler og som relakserende midler for glatt muskulatur. Forbindelsene kan benyttes både profylaktisk og terapeutisk. Preparater med disse forbindelser som virkestoff er derfor egnet til behandling og fjerning av inflammatoriske tilstander i muskel/skjelett-systemet, i ledd og vev. Slike preparater kan for eksempel benyttes ved behandling av inflammatoriske tilstander som revmatisme, concussion, lacerasjon, artritt, frakturer, post traumatiske tilstander og podagra. Når de ovennevnte tilstander inkluderer smerte og feber, kan forbindelsene både virke lindrende og anti-inflammatorisk.

Orienterende undersøkelser med små forsøksdyr for å bestemme anti-inflammatorisk aktivitet innbefatter den karragenin-induserte potebetennelsestest hos rotte etter Winter et al., (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111:544-547, 1962) og "cotton-pellet" granulomtest i rotte etter Meier et al., (Experientia, 6:469-471, 1950) og modifikasjoner av denne.

I enkelte tilfelle kan den anti-inflammatoriske virkning dessuten vurderes ved hjelp av den såkalte "adjuvant arthritis"-bestemmelse, beskrevet av Pearson (Proc. Soc. Exp. Biol. Med.

91:95-101, 1956). Også in vitro undersøkelser, for eksempel ved anvendelse av synovia-eksplantater fra pasienter med revmatoid artritt, Dayer et al. (J. Exp. Med. 145:1399-1404, 1977), kan benyttes for å fastslå om forbindelser har anti-inflammatorisk virkning.

Undersøkelser med små forsøksdyr for å fastslå analgetiske virkninger innbefatter "anti-writhing"-undersøkelse på mus, etter Hendershot og Forsaith's metode (J. Pharmacol. Exp. Ther. 125:237-240, 1959).

Generelt indikeres også antipyretisk effekt av den tidligere nevnte måling av den anti-inflammatoriske evne.

Inhiberende effekt på blodplate-aggregasjon bestemmes ved bruk av den turbidimetriske metode av Born (J. Physiol. (Lond) 162:67-68, 1962).

En potensiell virkning som relakserende middel for glatt muskulatur, bestemmes in vitro etter Vickery (Prostaglandins Med., 2:299-315, 1979) eller Vickery (Prostaglandins Med., 2:225-235, 1979).

Forbindelsene med formel (I) og deres (d)- eller (l)-isomerer og ugiftige, farmasøytisk akseptable salter derav, virker også relakserende på glatt uterusmuskulatur og kan derfor benyttes som middel for å opprettholde graviditet i gravide pattedyr. I enkelte tilfelle, for eksempel når fødselen allerede er begynt (moren merker veer, spesielt nær fødsel), vil administrasjon av preparatene selvsagt ikke opprettholde graviditeten. I slike tilfelle vil graviditeten mest sannsynlig bli noe "forlenget", hvilket kan være fordelaktig for moren og/eller fosteret.

Spesielt benyttes forbindelsene med formel (I) og de farmasøytisk akseptable, ugiftige estere og salter derav, som midler for å forsinke starten av fødselen eller for å utsette fødselen. Uttrykket "forsinke starten av fødselen" skal i denne forbindelse dekke den forsinkelse som følger av administrasjon av forbindelsene med formel (I) og deres (d)- og (l)-isomerer og farmasøytisk akseptable, ugiftige salter derav, før og etter at kontraksjoner i uterusmuskulaturen er begynt. Uttrykket skal således både dekke aborthindring tidlig i svangerskapet (dvs.

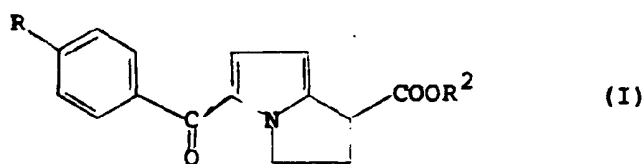
før fosteret er "levedyktig") og utsettelse av prematur fødsel som er et uttrykk som noen ganger benyttes om premature veer senere i svangerskapet når fosteret ansees "levedyktig". I begge tilfelle gis midlene profylaktisk for å hindre eller utsette starten av fødselen. Forbindelsene med formel (I) og deres (d)- og (l)-isomerer og farmasøytisk akseptable, ugiftige salter derav, er spesielt nyttige ved behandling av kvinner som tidligere har hatt spontane aborter, misfødslar eller premature fødsler (dvs. fødsel før fullgått svangerskap). De kan også benyttes når det foreligger kliniske indikasjoner på at fødselen kan skje før tiden og dette ansees uheldig.

Når forbindelsene med formel (I) eller deres (d)- eller (l)-isomerer eller farmasøytisk akseptable, ugiftige salter derav, benyttes for utsettelse av fødselen etterat uterus-kontraksjonene er begynt, vil pasientens tilstand, herunder tidspunktet i svangerskapet hvor veene begynte, styrken av veene og hvor lenge de har vart, påvirke de oppnådde resultater. Virkningen kan for eksempel bestå i å redusere kontraksjonenes intensitet og/eller varighet (hvorved fødselsforløpet "forlenges"), eller helt å stoppe kontraksjonene. I begge tilfelle vil effekten være en forlengelse av svangerskapet. Effekten vil imidlertid avhenge av de ovenfor diskuterte parametere. Administrasjon av denne type kan være fordelaktig for å hindre spontan abort, gjøre fødselen lettere og/eller mindre smertefull for moren, eller for å få den til å skje på et mer passende tidspunkt og/eller sted.

Hos dyr kan denne behandling også benyttes for å synkronisere fødselen hos en gruppe drektige dyr slik at den inntreffer mer eller mindre samtidig eller på et ønsket tidspunkt og/eller sted, slik at fødselen lettere kan håndteres.

Under enhver omstendighet bør administrasjon av forbindelser med formel (I) eller deres (d)- og (l)-isomerer eller farmasøytisk akseptable, ugiftige salter derav som relakserende midler for glatt uterus-muskulatur, skje i overensstemmelse med akseptert humanmedisinsk (eller veterinær-) praksis, slik at fordelene for moren og fosteret blir størst mulig. Administrasjonen må ikke fortsettes så lenge etter fuligått svangerskap at fosteret dør i uterus.

For å oppsummere, angår oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel

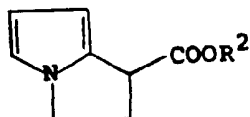


og de farmasøytisk akseptable salter derav,
hvor

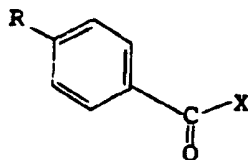
R er vinyl eller etynyl, og

R² er hydrogen eller alkyl med 1 til 3 karbonatomer,
karakterisert ved at:

a) en forbindelse med formel

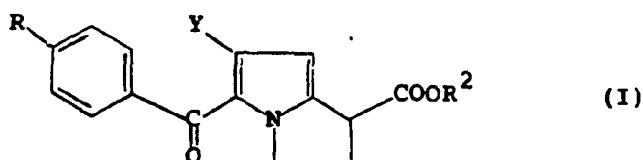


hvor R² er alkyl med 1 til 3 karbonatomer, kondenseres
med en forbindelse med formel



hvor R er som ovenfor angitt og X er Cl, Br eller NR³R⁴, hvor
R³ og R⁴ uavhengig av hverandre, er lavere alkyl, cykloalkyloksy
eller morfolino, hvorved det oppnås en forbindelse med formel

161675



hvor R og R² er som ovenfor angitt; eller

- b) en C₁₋₃ alkylestergruppe R² i en forbindelse med formel (I) hydrolyseres; hvorved dens frie syre oppnås; eller
- c) karboksylgruppen forestres for å unnføre estergruppen R² hvor R² er C₁₋₃ alkyl, og eventuelt omdannes en forbindelse med formel I hvor R² er hydrogen, til et farmasøytisk akseptabelt salt på kjent måte.

I de følgende fremstillinger og eksempler står forkortelsen TLC for tynnskiktkromatografi. Alle blandingsforhold for væsker er å forstå som volumforhold. Om nødvendig er eksempler gjentatt for å fremstille ytterligere materiale for etterfølgende eksempler. Om intet annet er angitt, er reaksjonene foretatt ved romtemperatur (20-30°C). Referansene i parents viser til formlene i reaksjonsskjemaene 1 eller 2, resp. til formlene A eller B.

Fremstilling 1

Forbindelser med formel B: metyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-karboksylat og beslektede forbindelser med formel B.

(Romertall benyttet i denne fremstilling refererer seg til forbindelser vist i Reaksjonsskjema II).

A. En 250 ml trehalset rundkolbe med magnetrører påsatt et tørkerør med kalsiumklorid forbindes direkte (via en av de utvendige halser) ved hjelp av et mellomstykke og en kort 7,5 cm vannkjøler, med acetalpyrolyseapparatet. Pyrolyseapparatet består av en 100 ml rundkolbe, som på forhånd er tilsatt 15,6 g oksalsyredihydrat og 11,82 g bromacetaldehyd-dietylacetal, fremstillet av vinylacetat etter P. Z. Bedoukian, J. Am. Chem. Soc. 66, 651 (1944), påsatt en 15 cm Vigreux kolonne med termometer, forbundet med den ovennevnte kjøler.

Trehalskolben påfylles 3,36 g etanolamin som avkjøles i et isbad ved 0-10°C og, under omrøring, behandles dråpevis med 8,7 g dimetyl-1,3-acetondikarboksylat. Metyl-3-karbometoksy-metyl-3(2'-hydroksyetyl)aminoakrylat (III) dannes umiddelbart. Etter endt tilsetning, fjernes isbadet og det tilsettes 100 ml tørr acetonitril. Pyrolysedelen av apparatet anbringes i et oljebad og temperaturen i dette heves til 150-160°C. Brom-acetaldehydoppløsningen som dannes, destilleres (k.p. 80-83°C/580 mm) direkte over i den med magnetrører omrørte oppløsning av vinylaminet (III). Idet destillasjonstemperaturen synker under 80°C, frakobles pyrolyseapparatet og erstattes med en tilbakeløpskjøler forsynt med et tørkerør med kalsiumklorid. Oppløsningen kokes under tilbakeløp i 1 time, hvorefter oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk og residuet tilsettes 200 ml metanol og 20 g kiselgel. Blandingen inndampes til tørrhet under vakuum og anbringes på toppen av en søyle med 200 g kiselgel pakket i heksan. Søylene elueres med heksan-etylacetat (80:20; 500 ml) og heksan-etylacetat (1:1; 9 x 500 ml). Fraksjonene 2 og 3 inneholder mindre polare forurensninger og dimetyl-1,3-acetondikarboksylat, fraksjonene 4-8 fører til 4,1 g metyl-N-(2-hydroksyetyl)-3-karbometoksy-pyrrol-2-acetat (IV), som etter omkrystallisasjon fra eter-heksan har et smeltepunkt på 52-54°C.

B. Til en omrørt oppløsning av 4,1 g metyl-N-(2-hydroksyetyl)-3-karbometoksy-pyrrol-2-acetat i 35 ml tørr diklormetan avkjølt til -10°C, tilsettes 2,65 ml trietylamin og deretter dråpevis 1,46 ml metansulfonylchlorid, idet reaksjonsblandingen holdes innen temperaturområdet -10°C til -5°C. Reaksjonsforløpet følges ved TLC-analyse med kloroform-aceton (90:10). Når reaksjonen synes å være over (30 minutter etter endt tilsetning av metansulfonylchloridet) tilsettes langsomt 10 ml vann. Den organiske fase fraskilles, vaskes med vann (3 x 30 ml), tørkes over natriumsulfat og inndampes under redusert trykk. Krystallisasjon av residuet fra diklormetan-heksan fører til 4,75 g (77,7 %) metyl-N-(2-mesyloksyetyl)-3-karbometoksy-pyrrol-2-acetat (V), k.p. 99-101°C.

161675

C. En oppløsning av 785 mg metyl-N-(2-mesyloxyetyl)-3-karbometoksy-pyrrol-2-acetat og 1,83 g natriumjodid i 10 ml acetonitril tilbakeløpsbehandles i 1 time. Den avkjølte reaksjonsblanding inndampes til tørrhet under redusert trykk og residuet utgitt med vann. Det uløselige materiale frafiltreres og lufttørkes, hvorved det oppnås 840 mg (97 %) metyl-N-(2-jodetyl)-3-karbometoksy-pyrrol-2-acetat (VI), k.p. 137-138°C.

D. En oppløsning av 1 g metyl-N-(2-jodetyl)-3-karbometoksy-pyrrol-2-acetat i 5 ml tørr dimetylformamid omrøres under argonatmosfære med 137 mg 50 % natriumhydrid i mineralolje. Reaksjonsblandingen holdes ved romtemperatur i 30 minutter, hvorpå omsetningen avbrytes med 100 ml vann. Produktet ekstraheres med etylacetat (3 x 50 ml), hvorefter de kombinerte ekstrakter vaskes med vann, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes til tørrhet. Kromatografi av residuet på 20 g kiselgel med heksan-etylacetat (4:1) som eluent, fører til 500 mg (80 %) dimetyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1,7-dikarboksylat (VII), smp. 70-71°C.

En oppløsning av 1,80 g dimetyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1,7-dikarboksylat i 20 ml metanol behandles med en oppløsning av 4,48 g kaliumhydroksyd i 20 ml vann, hvorpå reaksjonsblandingen tilbakeløpsbehandles i 6 timer. Den avkjølte oppløsning inndampes til tørrhet og residuet behandles med 50 ml mettet natriumkloridoppløsning. Den resulterende oppløsning surgjøres med 6N saltsyre og ekstraheres med etylacetat (3 x 50 ml). De kombinerte ekstrakter tørkes over magnesiumsulfat og inndampes til tørrhet under redusert trykk, hvorved det oppnås 1,51 g (95 %) 1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1,7-dikarboksylsyre (VIII), smp. 220°C (dekomp).

E. (i) En oppløsning av 1,34 g 1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1,7-dikarboksylsyre i 50 ml metanol, avkjølt i et isbad, settes med hydrogenklorid-gass, hvorunder reaksjonsblandings temperaturen holdes lavere enn 50°C. Isbadet blir deretter fjernet, hvorpå reaksjonsblandingen omrøres i 1,5 timer ved romtemperatur og inndampes til tørrhet under redusert trykk. Residuet tilsettes 10 ml benzen og oppløsningen inndampes nok en gang under vakuum, hvorefter denne prosess i alt gjentas 3 ganger for å fjerne hydrogenkloridoverskuddet fullstendig.

Det oppnås derved 1,58 g (96 %) metyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat-7-karboksylsyre (IX, $R^2 = CH_3$), som etter krystallisasjon fra metanol-etylacetat har et smeltepunkt på 144-145°C.

(ii) På lignende måte, men ved at isopropanol, etanol, og propanol erstatter metanol i den ovenfor beskrevne fremgangsmåte, oppnås henholdsvis:

isopropyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat-7-karboksylsyre;

etyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat-7-karboksylsyre; og

propyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat-7-karboksylsyre.

F. (i) 1,054 g isopropyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat-7-karboksylsyre oppvarmes til 240-250°C i en tørr 10 ml rundkolbe slik at reaksjonsproduktet destillerer direkte fra reaksjonskolben. På denne måte oppnås 745 mg (87 %) isopropyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat (forbindelse B, hvor $R^2 = CH_3$) i form av en blekgul olje med følgende fysikalske konstanter: U.V.: $\lambda_{\text{MeOH maks}} 215 \text{ nm } (\epsilon 6020)$; I.R.: $\nu_{\text{CHCl}_3 \text{ maks}} 1725 \text{ cm}^{-1}$;

NMR.: (CDCl_3) δ_{TMS} 1,22 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 6H), 2,40-2,90 (m, 2H), 3,60-4,20 (m, 2H), 4,65-5,2 (m, 1H), 5,73-5,92 (m, 1H), 6,10 (t, $J = 3 \text{ Hz}$, 1H), 6,43-6,53 ppm (m, 1H).

(ii) På lignende måte kan andre alkylsyre oppnådd etter fremgangsmåtene beskrevet ovenfor i avsnittene A-E (ii) om-dannes til deres korresponderende esterderivater med formel B.

Fremstilling 2

Alternativ fremstilling av metyl-1,3-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat og beslektede forbindelser med formel B.

En 100 ml 3-hals kolbe forsynt med en kjøler, nitrogen-tilførselsrør og en gass-vaskeflaske påfylles 5,0 g metyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat-7-karboksylsyre. Apparatet spyles grundig med nitrogen, hvorefter nitrogenstrømmen stanses. Apparatet senkes ned i et oljebad som holder

161675

270°C og reaksjonen overvåkes gjennom hastigheten av karbon-dioksyduttviklingen (vaskeflasken) og ved TLC på kiselgel med benzen-dioksan-eddiksyre (90:10:1) som elueringsmiddel. Etter 45 minutter er reaksjonen i det vesentlige fullført og etter 1 time fjernes kolben fra oljebadet, hvorpå innholdet overføres til en rundkolbe med 500 ml aceton. Oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk og residuet renses ved søylekromatografi på 100 g kiselgel. Fraksjonene eluert med heksan-benzen (70:30) og heksan-benzen (50:50) fører til 2,77 g (68 %) metyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat (B, $R^2 = CH_3$), en olje med fysikalske konstanter identiske med de oppnådd i Fremstilling 1. På lignende måte kan andre alkylsyrer oppnådd ved hjelp av fremgangsmåtene beskrevet i avsnittene A-E (ii) i Fremstilling 1, omdannes til deres korresponderende esterderivater, forbindelsene med formel B.

Fremstilling 3

Spalting av en forbindelse med formel B, hvor $R^2 = H$, og $R = \text{vinyl}$

Trifluoreddiksyreanhydrid tilsettes til en oppløsning av 5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylsyre i tørr benzen. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 10 min. og den resulterende oppløsning avkjøles til 0-5°C og tilsettes tørr trietylamin og umiddelbart deretter, (1)- α -fenyletylalkohol. Den derved oppnådde reaksjonsoppløsning omrøres ved romtemperatur i 15 min. og helles over i vann som inneholder små mengder trietylamin, og ekstraheres deretter med etylacetat. Etylacetatekstraktet tørkes over natriumsulfat, hvorpå oppløsningsmidlet og overskuddet av (1)- α -fenyletylalkohol fjernes under vakuum. Derved oppnås en blanding av (1)-5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylsyre-(1)- α -fenetylester og (d)-5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylsyre-(1)- α -fenetylester som separeres ved høytrykks væskkromatografi (med 4 % EtOAc/heksan på en 11 mm x 50 cm 10 μ m Lichrosorb S1-60 kolonne) i en mer polar ester og en mindre polar ester.

Den mer polare ester løses opp i tørr benzen og

oppløsningen avkjøles til 15-20°C, tilsettes trifluoreddiksyre, hvorpå oppløsningen omrøres ved romtemperatur i 1 time og 40 min. Reaksjonsoppløsningen helles over i tørr benzen og oppløsningsmidlet fjernes under vakuum ved romtemperatur. Rensing skjer ved høytrykks væskeskromatografi (ved bruk av en kolonne som beskrevet ovenfor, bortsett fra at 35 % EtOAc/heksan i 0,5 % eddiksyre benyttes i stedet for 4 % EtOAc/heksan), hvorved det oppnås (l)-5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylsyre.

Tilsvarende, spaltes den mindre polare ester som beskrevet for den mer polare ester, hvorved (d)-5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylsyre oppnås. Om ønskes, kan denne (d)-syreisomer racemiseres (og benyttes om igjen) etter kjente fremgangsmåter. På tilsvarende måte kan andre (d,l)-forbindelser omdannes til deres respektive (l)-isomerer og (d)-isomerer.

Eksempel 1

5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylsyre

A. Metyl-5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-karboksylat

En oppløsning av metyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat (Formel B, hvor Y er hydrogen) syntetisert som beskrevet under Fremstilling 1 og 2, (3,0 g, 18 mmol) og syrekloridet av 4-vinylbenzosyre [J. Chem. Education, 55, 813 (1978)] (10,0 g, 60 mmol) i vannfri xylen (100 ml) ble kokt under tilbakeløpskjøling i 6 timer. Oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum og residuet renset ved søylekromatografi på nøytral aluminiumoksyd, akt. II (Fluka, 200 g). Produktet ble eluert med heksan-etylacetat (95:5), hvorved det ble oppnådd metyl-5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat, (36 %) som hadde smp. 99-100°C etter krystallisasjon fra metanol. Det rensede produkt oppviste følgende karakteristika:

U.V. 211, 225 sh, 278, 321 nm (ϵ 14.800; 11.800; 12.900; 21.400)

161675

24

NMR. (CDCl₃)
 2,91 (m, 2H)
 3,78 (s, 3H)
 4,50 (m, 2H)
 4,66 (t, 1H)
 5,76 (m, 3H)
 6,76 (m, 2H)
 7,46 (d, 2H, J = 8 Hz)
 7,80 (d, 2H, J = 8 Hz)
M.S. 295 (M⁺)

Beregnet for C₁₈H₁₇NO₃:

C, 73,20; H, 5,80; N, 4,74;

Funnet: C, 72,96; H, 5,74; N, 4,59.

På lignende måte førte de lavere alkylesterne syntetisert som beskrevet under Fremstillingene 1 og 2, i stedet for metyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat, til henholdsvis:

isopropyl-5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat;

etyl-5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat; og

propyl-5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat.

B. 5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylsyre

En oppløsning av natriumhydroksyd (0,30 g, 7,5 mmol) i vann (10 ml) ble tilsatt til en omrørt suspensjon av den ovenfor oppnådde ester (1,40 g, 4,7 mmol) i metanol (10 ml) ved 0°C. Blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 5 timer, metanolen fjernet under vakuum og residuet ekstrahert med eter. Den vandige fase ble avkjølt til 5°C og surgjort til pH 2 med konsentrert saltsyre. Produktet ble ekstrahert over i etylacetat, ekstraktene vasket med vann, tørket over natriumsulfat og inndampet under vakuum, hvorved det ble oppnådd 5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylsyre.

161675

Faststoffet (88 % utbytte) hadde smp. 155-157°C etter omkrystallisasjon fra aceton-heksan, og oppviste følgende egenskaper:

U.V. 211, 224, 276, 324 nm (ϵ 14.100; 11.000; 12.300; 20.400)

I.R. 1718, 1613 cm^{-1} (CHCl_3)

NMR. (CDCl_3)

2,86 (m, 2H)

4,10 (t, 1H)

4,55 (m, 2H)

5,75 (m, 2H)

6,20 (d, 1H, $J = 4$ Hz)

6,85 (m, 1H)

6,90 (d, 1H, $J = 4$ Hz)

7,53 (d, 2H, $J = 8$ Hz)

7,86 (d, 2H, $J = 8$ Hz)

M.S. 281 (M^+)

Beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$;

C, 72,58; H, 5,37; N, 4,97

Funnet: C, 72,54; H, 5,44; N, 4,94.

På lignende måte, men med esterne beskrevet under avsnitt A i dette eksempel i stedet for metyl-5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat, ble de omtalte forbindelser med formel I oppnådd.

Eksempel 2

5-(4-etynylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-karboksylsyre

A. Metyl-5-(4-etynylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-karboksylat

En oppløsning av metyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-karboksylat (2,50 g, 0,015 mol) i tørr xylen (100 ml) inneholdende syrekloridet av 4-etynylbenzosyre [4,40 g, 0,026 mol; L. E. Salisbury, J. Org. Chem., **43**, 4987 (1978)] ble kokt under tilbakeløpskjøling i 12 timer. Oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum og residuet renset ved kromatografi på aluminiumoksyd (200 g) med heksan-etylacetat (95:5) som elueringsmiddel, hvorved det ble oppnådd metyl-5-(4-etynylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat, smp. 113-114°C.

161675

26

U.V. (MeOH)212, 218 sh, 268, 318 nm (ϵ 12.600; 12.600; 14.800;
20.000)I.R. 3311, 1742, 1613 cm^{-1} (CHCl_3)NMR. (CDCl_3)

2,43 (m, 2H)

3,21 (s, 1H)

3,78 (s, 3H)

4,13 (t, 1H, $J_1 \approx J_2 \approx 7$ Hz)

4,56 (m, 2H)

6,13 (d, 1H, $J = 4$ Hz)6,83 (d, 1H, $J = 4$ Hz)7,63 (d, 2H, $J = 8$ Hz)7,93 (d, 2H, $J = 8$ Hz)M.S. 293 (M^+)Beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$:

C, 73,70; H, 5,15; N, 4,77.

Funnet: C, 73,79; H, 5,20; N, 4,69.

B. 5-(4-etynylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-karboksylsyre

En oppløsning av den ovenfor oppnådde ester (1,70 g, 0,005 mol) i metanol (30 ml) og vann (30 ml) inneholdende natriumhydroksyd (0,40 g, 0,01 mol) ble holdt ved romtemperatur i 2 timer. Metanolen ble fjernet under vakuum og residuet ekstrahert med eter. Den alkaliske vandige fase ble avkjølt til 0°C og surgjort til pH 3 med saltsyre. Produktet ble ekstrahert over i etylacetat, ekstraktet vasket med vann, tørket over natriumsulfat og inndampet under vakuum, hvorved det ble oppnådd 5-(4-etynylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylsyre, smp. $161-162^\circ\text{C}$.

U.V. 216, 268, 323 nm (ϵ 11.800; 14.500; 19.100)

I.R. 3311, 1718, 1618 cm^{-1} (KBr)

NMR. (CDCl_3 + DMSO d_6)

2,43 (m, 2H)

3,35 (s, 1H)

4,10 (t, 1H, $J_1 \approx J_2 \approx 7$ Hz)

4,53 (m, 3H)

6,20 (d, 1H, $J = 4$ Hz)

6,85 (d, 1H, $J = 4$ Hz)

7,63 (d, 2H, $J = 8$ Hz)

7,86 (d, 2H, $J = 8$ Hz)

M.S. 279 (M^+)

Beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 0,1 H_2O :

C, 72,63; H, 4,73; N, 4,98

Funnet: C, 72,51; H, 4,64; N, 4,94.

Eksempel 3

En oppløsning av 200 mg 5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylsyre i 5 ml diklormetan ble behandlet med et overskudd av diazometan i eter, og reaksjonsblandingen holdt ved romtemperatur i 30 min. Løsningsmidlene og reagensoverskuddet ble fjernet under redusert trykk og residuet krystallisert fra etylacetat-metanol, hvorved metyl-5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat ble oppnådd. Tilsvarende, men ved bruk av diazoetan, diazopropan og diazobutan i stedet for diazometan, ble det oppnådd henholdsvis:

etyl-5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat; og

propyl-5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboksylat.

161675

Eksempel 4

Til en oppløsning av 300 mg 5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-karboksytsyre i 5 ml metanol ble det tilsatt 1 molar ekvivalent natriumhydroksyd i form av 0,1N oppløsning. Oppløsningsmidlet ble tatt opp i 2 ml metanol og en utfelling med eter foretatt, hvorved råproduktet, natrium-5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-karboksylat, som kan omkrystalliseres fra etylacetat-heksan, ble oppnådd.

Tilsvarende ble andre salter, f.eks. ammonium- og kalium-salter av 5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-karboksytsyre eller 5-(4-etynylbenzoyl)-holdige forbindelser fremstillet med ammoniumhydroksyd og kaliumhydroksyd i stedet for natriumhydroksyd.

På lignende måte kan de 5-substituerte-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-karboksytsyreforbindelsene oppnådd i eksemplene 1, 2 og 3, omdannes til de korresponderende natrium-, kalium- og ammoniumsalter.

Eksempel 5

Til en oppløsning av 200 mg 5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-karboksytsyre i 5 ml metanol ble det tilsatt 1 molar ekvivalent kaliumhydroksyd i form av en 0,1N oppløsning. Oppløsningsmidlet ble avdampet og residuet oppløst i 5 ml vann. Den oppnådde vandige oppløsning av kalium-5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-karboksylat ble tilsatt til en oppløsning av 150 mg kobber(II)nitrat-trihydrat i 5 ml vann. Den resulterende utfelling ble frafiltrert, vasket med vann og lufttørket og besto av kobber-5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-karboksylat.

På lignende måte kan de fri syreforbindelsene oppnådd i eksempel 1, 2 og 3, omdannes til de korresponderende kobbersalter.

Eksempel 6

En oppløsning av 200 mg 5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-karboksytsyre i 15 ml varm benzen, ble behandlet med 60 mg isopropylamin. Oppløsningen fikk anta romtemperatur og produktet ble deretter frafiltrert, vasket med eter og tørket, hvorved isopropylaminsaltet av 5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-karboksytsyre ble oppnådd.

Tilsvarende, ble andre aminsalter, f.eks. dietylamin, etanolamin, piperidin, trometamin, kolin og koffein-salter av 5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-karboksytsyre eller 5-(4-etynylbenzoyl)-holdige forbindelser fremstillet ved å erstatte isopropylamin med de respektive aminer.

På lignende måte kan de fri syreforbindelsene oppnådd i eksemplene 1, 2 og 3, omdannes til de korresponderende isopropylamin-, dietylamin-, etanolamin-, piperidin-, trometamin-, kolin- og koffeinsalter.

Undersøkelse av anti-inflammatorisk virkning

Den orale anti-inflammatoriske virkning bestemmes ved hjelp av karragenin-indusert inflammasjon i rottepoter etter metoden beskrevet av Winter et al., (Pro. Soc. Exp. Biol. Med., 111:544-547, 1962).

Hunnrotter på 80-90 g benyttes. Testforbindelsen gis peroralt med sonde i 1 ml vandig bæremiddel. Etter 1 time injiseres 0,05 ml av en 1 % oppløsning (i 0,9 % NaCl) av karragenin i den høyre bakpote. Denne injeksjon forårsaker inflammasjon av poten. Rottene avlives 4 timer etter tilførsel av testmaterialet og begge bakpoter fjernes og veies separat.

Den prosentvise økning i potestørrelse beregnes på følgende måte:

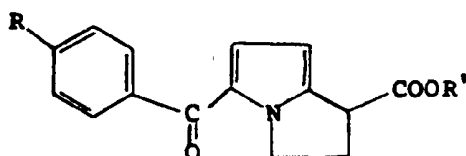
$$\frac{\text{vekt av høyre pote} - \text{vekt av venstre pote}}{\text{vekt av venstre pote}} \times 100$$

Jo mindre den prosentvise økning i potestørrelse er, dess mindre er inflammasjonsgraden og større er den anti-inflammatoriske aktivitet.

161675

30

Forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen, har anti-inflammatorisk aktivitet som vist i den følgende tabell.



<u>R</u>	<u>R'</u>	Anti-inflammatorisk aktivitet
		<u>fenylbutazon = 1</u>
vinyl	H	160
etynyl	H	17

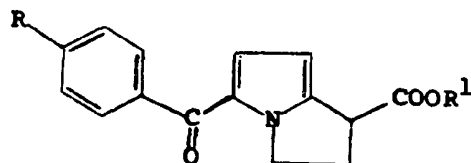
Undersøkelse av analgetisk virkning

Den orale analgetiske aktivitet bestemmes med mus som forsøksdyr ved hjelp av den såkalte "anti-writhing"-test etter Hendershot og Forsaith's metode (J. Pharmacol. Exp. Ther. 125:237-240, 1959).

Testforbindelsen tilføres peroralt i et vandig bæremiddel ved hjelp av sonde til 18-20 g Swiss-Webster hannmus. 20 min. senere injiseres intraperitonealt 0,25 ml av en 0,02 % oppløsning av fenyلكinon. Denne oppløsning induserer sterke vridningsbevegelser.

Totalantallet av mus med vridningsbevegelser og det gjennomsnittlige antall vridninger pr mus indikerer aktiviteten av testforbindelsen. Ferre vridninger pr mus indikerer høyere effekt.

Forbindelsene fremstillet i henhold til oppfinnelsen oppviser analgetisk aktivitet som illustrert i den følgende tabell.



<u>R</u>	<u>R'</u>	Analgetisk aktivitet
		<u>aspirin = 1</u>
vinyl	H	330
etynyl	H	23

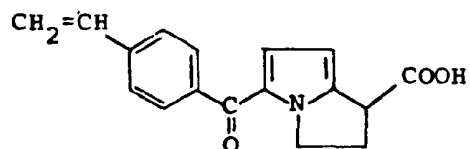
Undersøkelse av akutt toksisitet (LD₅₀)

Hannmus, Hla: (SW) f BR med en vekt på ca 25 g ble anbrakt vilkårlig i grupper på 6 dyr som ble satt i samme bur, og gitt før og vann ad libitum.

Testforbindelsen ble tilberedt som en vandig oppløsning eller suspensjon i CMC-bæremiddel (natriumkarboksymetylcellulose, 0,5; natriumklorid, 0,9 g; benzylalkohol, 0,9 ml; "Tween" 80, 0,4 ml; og vann til 100 ml). Testforbindelse og bæremiddel-kontroll ble gitt som engangsdose i nivåer på 10 ml pr kg legemsvekt (dose 50, 100, 200 og 400 mg/kg).

Etter tilførsel av testmaterialet ble dyrene observert daglig og dødsfall notert.

For forbindelsen med følgende formel:

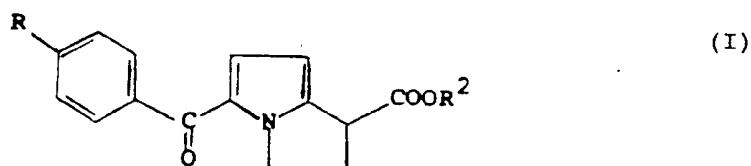


ble den orale LD₅₀-verdi bestemt til 200 mg/kg og 95 % konfidensgrensene til 102 mg/kg til 393 mg/kg.

161675

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med formel



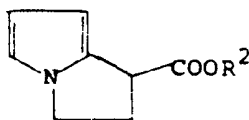
og de farmasøytisk akseptable salter derav,
hvor

R er vinyl eller etynyl, og

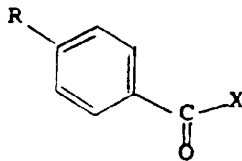
R² er hydrogen eller alkyl med 1 til 3 karbonatomer,

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

a) en forbindelse med formel



hvor R² er alkyl med 1 til 3 karbonatomer, kondenseres med en
forbindelse med formel



hvor R er som ovenfor angitt og X er Cl, Br eller NR³R⁴, hvor
R³ og R⁴ uavhengig av hverandre er lavere alkyl, cykloalkoksy
eller morfolino, fortrinnsvis Cl, til den korresponderende
forbindelse med formel I; eller

b) en C₁₋₃ alkylestergruppe R² i en forbindelse med
formel (I) hydrolyseres, hvorved den frie syre oppnås; eller

c) karboksylsyregruppen forestres for å innføre estergruppen R^2 hvor R^2 er C_{1-3} alkyl; og eventuelt omdannes en forbindelse med formel I hvor R^2 er hydrogen til et farmasøytisk akseptabelt salt på kjent måte.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 5-(4-vinylbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrrol-1-karboksylsyre, og de farmasøytisk akseptable ugiftige alkylestere med 1 til 3 karbonatomer, og de farmasøytisk akseptable salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsmaterialer.