



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 487/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

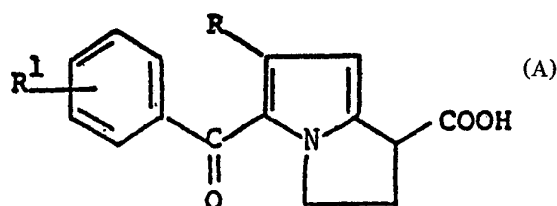
⑪

646 973

②① Gesuchsnummer:	866/84	⑦③ Inhaber:	Syntex (U.S.A.) Inc., Palo Alto/CA (US)
⑥② Teilgesuch von:	8500/77		
②② Anmeldungsdatum:	08.07.1977	⑦② Erfinder:	Muchowski, Joseph M., Sunnyvale/CA (US) Kluge, Arthur F., Los Altos/CA (US)
③③ Priorität(en):	14.07.1976 US 704909 23.02.1977 US 771286		
②④ Patent erteilt:	28.12.1984		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	28.12.1984	⑦④ Vertreter:	A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

⑤④ Verfahren zur Herstellung neuer 5-Aroyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo(1,2-a)pyrrol-1-carbonsäuren.

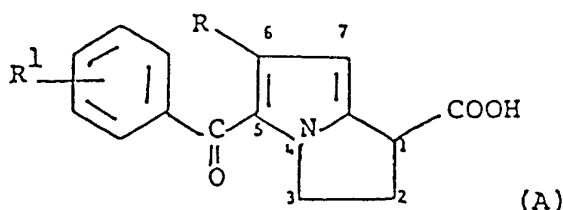
⑤⑦ Neue Carbonsäuren der Formel:



als Racemat oder in der (1)-Form werden durch Hydrolyse der entsprechenden Salze hergestellt. In der Formel A bedeuten R Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl und R¹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy oder Fluor, Chlor oder Brom. Die Verbindungen können als Antiphlogistica, Analgetica, Fibrinolytica und Muskelrelaxantien therapeutisch verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von (d, l)- oder (l)-5-Aroyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carbonsäuren der Formel:

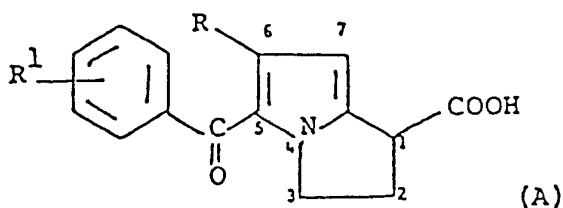


in welcher R das Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R¹ das Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, das Chlor-, Fluor- oder Bromatom bedeuten, wobei der Substituent R¹ sich in der Ortho-, Meta- oder Parastellung der Aroylgruppe befindet, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Salz einer entsprechenden Carbonsäure der obigen Formel A in die freie Carbonsäure überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel A herstellt, in welcher R und R¹ jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene (d, l)-Carbonsäure der Formel A in die einzelnen (d)- und (l)-Isomeren auftrennt.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer Pyrrol-1-carbonsäuren, nämlich der (d, l)- und (l)-5-Aroyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-carbonsäuren der Formel:

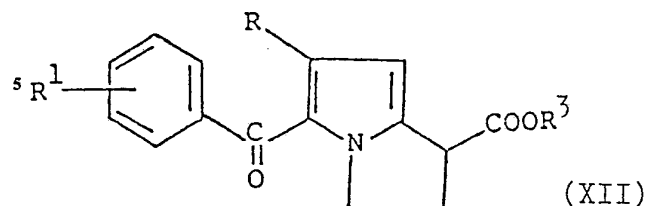


in welcher R das Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R¹ das Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, das Chloratom, das Fluoratom oder das Bromatom bedeuten, wobei der Substituent R¹ sich in der o-, m- oder p-Stellung der Aroylgruppe befindet.

Das erfindungsgemässe Verfahren besteht darin, dass man

2

eine entsprechende Verbindung der Formel:



in welcher R und R¹ die obigen Bedeutungen haben und R³ ein anorganisches oder organisches Kation darstellt, in die freie Carbonsäure überführt.

Die (d, l)- und (l)-Formen der Verbindungen der Formel A besitzen entzündungshemmende, analgetische und anti-pyretische Wirkungen und sind daher wertvoll für die Behandlung von Entzündungen, Schmerzen und/oder Pyrexie bei Säugetieren und Mensch, wie dies nachstehend ausführlich beschrieben wird. Sie sind auch hervorragende Muskelrelaxantien.

Die oben erwähnten Salze leiten sich von anorganischen und organischen Basen ab.

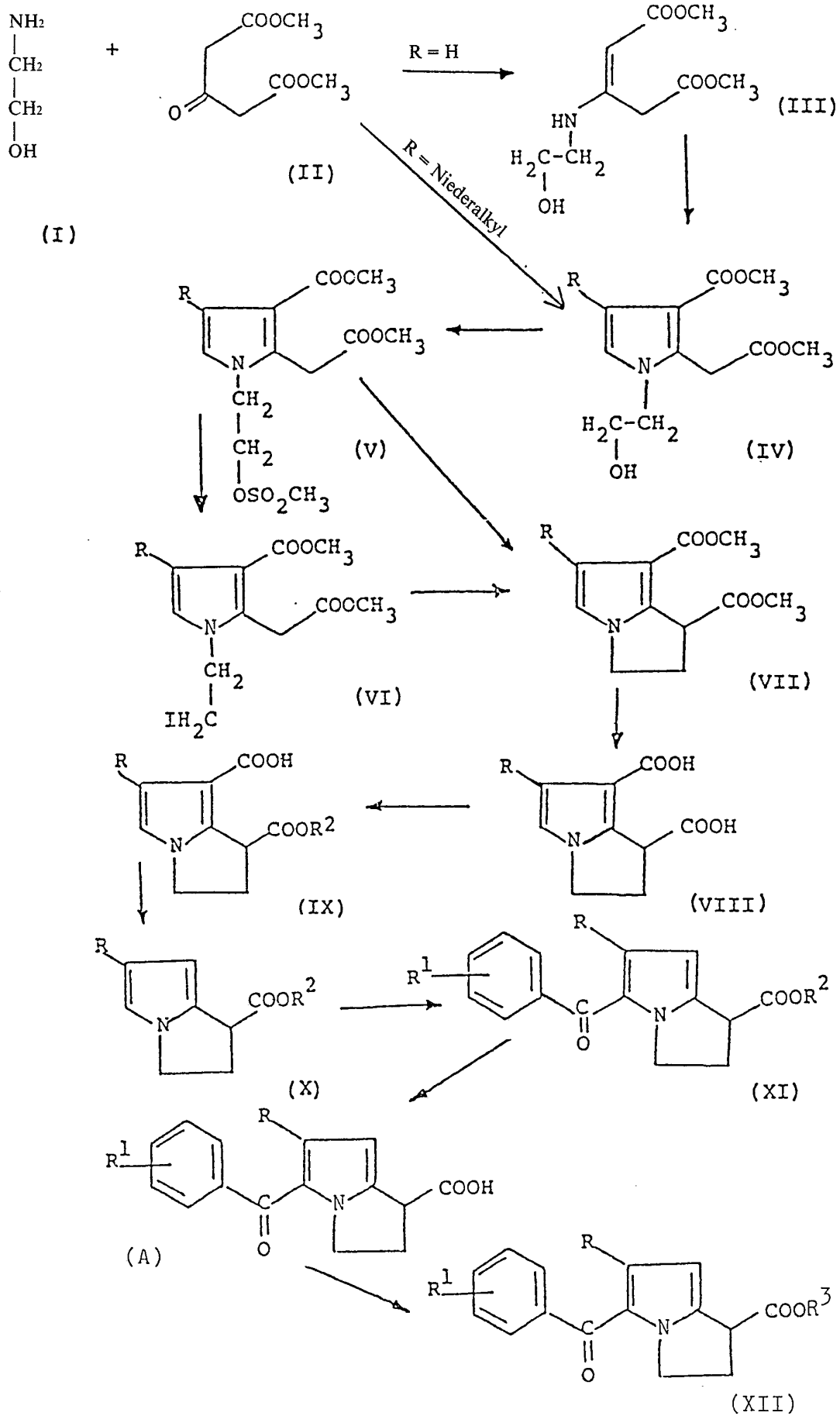
Sich von anorganischen Basen ableitende Salze umfassen die Natrium-, Kalium-, Lithium-, Ammonium-, Calcium-, Magnesium-, Ferro-, Zink-, Kupfer-, Mangano-, Aluminium-, Ferri- und Mangansalze usw. Besonders bevorzugt sind die Ammonium-, Kalium-, Natrium-, Calcium- und Magnesiumsalze. Sich von organischen Basen ableitende Salze umfassen Salze von primären, sekundären und tertiären Aminen, substituierten Aminen, einschliesslich der in der Natur vorkommenden substituierten Amine, Cycloaminen und basischen Ionenaustauschharzen, wie z.B. Isopropylamin, Trimethylamin, Diäthylamin, Triäthylamin, Tripropylamin, Äthanolamin, 2-Dimethylaminoäthanol, 2-Diäthylaminoäthanol, Tromethamin, Dicyclohexylamin, Lysin, Arginin, Histidin, Koffein, Procain, Hydrabamin, Cholin, Betain, Äthylendiamin, Glucosamin, Methylglucamin, Theobromin, Purine, Piperazin, Piperidin, N-Äthylpiperidin, Polyaminharze usw. Besonders bevorzugt sind organische Basen, wie Isopropylamin, Diäthylamin, Äthanolamin, Piperidin, Tromethamin, Dicyclohexylamin, Cholin und Koffein.

Die neuen Verbindungen der Formeln (A), wie sie nachstehend geoffenbart werden, bestehen in Form von optischen Isomeren oder Enantiomorphen, d.h. in Form von (dl)-Mischungen. Die (l)-Verbindung sowie die (dl)-Mischungen davon werden durch die vorliegende Erfindung umfasst.

Sollen die neuen Verbindungen wegen ihrer entzündungshemmenden, analgetischen oder antipyretischen Wirkung, d.h. als Arzneimittel Verwendung finden, so wird man eine bevorzugte Untergruppe bei den entsprechenden (l)-Isomeren finden.

Eine weitere Untergruppe für als Arzneimittel zu verwendende Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (A) und ihre (l)-Isomeren, in welchen R und R¹ jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten.

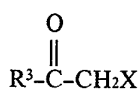
Die neuen (d, l)-Verbindungen können nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden:



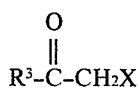
in welchem R und R¹ die obigen Bedeutungen haben, R² einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. den Methyl-, Äthyl-, Isopropyl- oder n-Butylrest, und R³ ein anorganisches oder organisches Kation darstellen.

Bei der Durchführung des vorliegenden Verfahrens in der Praxis wird man für die Herstellung der Verbindung der Formel IV, worin R das Wasserstoffatom bedeutet, äquimolare Mengen Äthanolamin der Formel I und 1,3-Acetonedicarbonsäuredimethylester der Formel II bei einer Temperatur von ungefähr 0°C bis ungefähr Zimmertemperatur umsetzen, um auf diese Weise ohne weiteres zu einer Lösung des Vinylamins der Formel III zu gelangen, das man hierauf vorzugsweise in situ in einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel unter wasserfreien Bedingungen mit 2-Bromacetaldehyd oder 2-Chloracetaldehyd bei einer Temperatur von ungefähr 40°C bis ungefähr 100°C während einer Zeitdauer von ungefähr 30 Minuten bis ungefähr 16 Stunden behandelt. Geeignete Lösungsmittel für diese Umsetzung sind aprotische Lösungsmittel, wie Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethoxyäthan, Chloroform, Dichlormethan usw. Bei den bevorzugten Ausführungsarten erfolgt die Umsetzung in Acetonitrillösung bei Rückflusstemperatur während ungefähr 1 Stunde. Die als Reaktionsmittel verwendeten Verbindungen, d.h. 2-Bromacetaldehyd und 2-Chloracetaldehyd, sind bekannte Verbindungen. Sie können durch Pyrolyse der entsprechenden Diäthylacetale in Gegenwart von Oxalsäure-dihydrat erhalten werden.

Um die Verbindungen der Formel IV, worin R einen niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, welcher vorzugsweise ein geradkettiger Rest ist, bedeutet, wird ein wässriges Gemisch von Äthanolamin der Formel I und 1,3-Acetonedicarbonsäuredimethylester der Formel II mit einer Verbindung der folgenden Formel:



worin X Brom oder Chlor bedeutet und R³ einen niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, welcher vorzugsweise ein geradkettiger Rest ist, bei ungefähr 40 bis ungefähr 100°C während ungefähr 30 Minuten bis ungefähr 16 Stunden behandelt. Bevorzugte Verbindungen hierfür sind 1-Bromaceton, 1-Brom-2-butanon, 1-Brom-2-pentanon und 1-Brom-2-hexanon. Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Umsetzung bei einer Temperatur von ungefähr -10°C bis ungefähr Zimmertemperatur während ungefähr 1 Stunde bis ungefähr 6 Stunden. Die Verbindungen der Formel:



sind bekannt.

Die Veresterung einer Verbindung der Formel IV mit Methansulfonylchlorid in Gegenwart eines tertiären Amins, z.B. Triäthylamin, Pyridin oder dgl., erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie z.B. Dichlormethan bei einer Temperatur im Bereiche von ungefähr -10°C bis ungefähr Zimmertemperatur während ungefähr 10 Minuten bis ungefähr 2 Stunden, wobei man zu einem entsprechenden Mesylat der Formel V gelangt, welches dann durch Umsetzung mit Natriumjodid in Acetonitrillösung bei Rückflusstemperatur während einer Zeitdauer von ungefähr 1 Stunde bis ungefähr 10 Stunden in ein entsprechendes N-(2-Jodäthyl)-pyrrol übergeführt wird.

Nach der Umsetzung der Jodmethylverbindungen der

Formel VI mit Natriumhydrid in einem geeigneten, inerten, organischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, erhält man einen 1,2-Dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1,7-dicarbonsäuredimethylester sowie in 6-Stellung alkylsubstituierte Derivate davon der Formel VII. Diese Cyclisierung erfolgt in einer inerten Atmosphäre, d.h. in einer Argon- oder Stickstoffatmosphäre, bei Temperaturen im Bereiche von ungefähr 15°C bis ungefähr 40°C während einer Zeitdauer von ungefähr 15 Minuten bis ungefähr 4 Stunden. Beste Resultate erzielt man, wenn man die Umsetzung bei Zimmertemperatur während ungefähr 30 Minuten durchführt, sofern der Rest R das Wasserstoffatom darstellt.

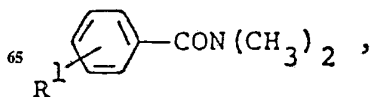
Andererseits kann man die Verbindungen der Formel VII auch durch direkte Cyclisierung eines Mesylats der Formel V mittels Natriumhydrid in Dimethylformamidlösung bei einer Temperatur von ungefähr -10°C bis ungefähr Zimmertemperatur während ungefähr 30 Minuten bis ungefähr 2 Stunden erhalten.

Die basische Hydrolyse einer Verbindung der Formel VII mit einem Alkalimetallhydroxyd oder Alkalimetallcarbonat, z.B. Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat usw., in einem wässrigen, niedrigen aliphatischen Alkohol, z.B. Methanol oder Äthanol, bei einer Temperatur zwischen Zimmertemperatur und Rückflusstemperatur während ungefähr 4 Stunden bis ungefähr 24 Stunden führt zu einer freien Disäure der Formel VIII, d.h. 1,2-Dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1,7-dicarbonsäure und 6-Alkylderivaten davon. Die Hydrolyse erfolgt vorzugsweise unter Verwendung von wässrigem, methanolischem Kaliumhydroxyd bei Rückflusstemperatur während ungefähr 10 Stunden.

Die Carbonsäuregruppe an der C-1-Stellung in einer Verbindung der Formel VIII wird hierauf durch Behandeln mit einem niederen aliphatischen Alkohol, z.B. Methanol, Äthanol, Isopropanol, n-Butanol oder dgl., in Gegenwart von Chlorwasserstoff selektiv verestert, wobei man einen 1,2-Dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-7-carbonsäure-1-carbonsäurealkylester der Formel IX erhält. Die Umsetzung erfolgt bei einer Temperatur zwischen ungefähr 0°C und ungefähr 50°C während ungefähr 1 Stunde bis ungefähr 4 Stunden.

Die Decarboxylierung der monoveresterten Verbindungen der Formel IX zu entsprechenden Verbindungen der Formel X, welche die Schlüsselzwischenprodukte beim Verfahren darstellen, erfolgt durch Erhitzen einer Verbindung der Formel IX auf eine erhöhte Temperatur von ungefähr 230°C bis ungefähr 280°C während genügend langer Zeitdauer, um eine vollständige Umsetzung zu bewirken. Der Verlauf der Reaktion kann aufgrund des Ausmasses der Entwicklung von Kohlendioxyd und durch Dünnschichtchromatographie bestimmt werden, wobei die Decarboxylierung im allgemeinen innerhalb von ungefähr 45 bis ungefähr 90 Minuten beendet ist. Die Reaktionsprodukte, nämlich die 1,2-Dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäurealkylester und die 6-Alkylderivate davon, welche der Formel X entsprechen, können durch chromatographische Methoden gereinigt werden. Andererseits kann man insbesondere bei der Decarboxylierung von kleinen Mengen Verbindungen der Formel IX das Reaktionsprodukt der Formel X direkt aus dem Reaktionsgefäss durch Destillation gewinnen.

Die Kondensation einer Verbindung der Formel X mit einem Amid der folgenden Formel:



worin R¹ die obige Bedeutung hat, führt zu entsprechenden

5-Aroyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäurealkylestern der Formel XI. Diese Umsetzung erfolgt in einem inerten, organischen, aprotischen Lösungsmittel und in Gegenwart von Phosphoroxychlorid bei Rückflusstemperatur während ungefähr 1 Stunde bis ungefähr 175 Stunden in einer inerten Atmosphäre, worauf man in Gegenwart von Natriumacetat während ungefähr 2 bis ungefähr 10 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anstelle von Phosphoroxychlorid kann man andererseits auch andere Säurechloride, z.B. Phosgen oder Oxalylchlorid, einsetzen.

Gemäss bevorzugten Ausführungsformen erfolgt diese Kondensation durch Zugabe einer Lösung einer Verbindung der Formel X in einem geeigneten Lösungsmittel zu einem zuvor unter Rückfluss erhitzten Gemisch von 1,1 bis 5 Moläquivalenten sowohl des gewünschten Amids als auch des Phosphoroxychlorids im gleichen Lösungsmittel, wobei man das so erhaltene Reaktionsgemisch während ungefähr 6 bis ungefähr 72 Stunden in einer Argonatmosphäre unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und anschliessend mit ungefähr 3 bis ungefähr 10 Moläquivalenten Natriumacetat versetzt. Anschliessend wird nochmals während ungefähr 4 bis ungefähr 6 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt.

Adequate Lösungsmittel für diese Umsetzung sind halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Dichlormethan, 1,2-Dichloräthan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff usw., ferner Dimethoxyäthan und Tetrahydrofuran. Das bevorzugte Lösungsmittel ist 1,2-Dichloräthan.

Beispiele von geeigneten N,N-Dimethylarylamiden, welche man verwenden kann, sind

N,N-Dimethyl-benzamid,
N,N-Dimethyl-o-toluamid,
N,N-Dimethyl-m-toluamid,
N,N-Dimethyl-p-toluamid,
N,N-Dimethyl-p-äthyl-benzamid,
N,N-Dimethyl-o-propyl-benzamid,
N,N-Dimethyl-m-butyl-benzamid,
N,N-Dimethyl-o-methoxy-benzamid,
N,N-Dimethyl-m-methoxy-benzamid,
N,N-Dimethyl-p-äthoxy-benzamid,
N,N-Dimethyl-p-isopropoxy-benzamid,
N,N-Dimethyl-o-chlor-benzamid,
N,N-Dimethyl-m-chlor-benzamid,
N,N-Dimethyl-p-chlor-benzamid,
N,N-Dimethyl-o-fluor-benzamid,
N,N-Dimethyl-p-fluor-benzamid,
N,N-Dimethyl-m-brom-benzamid und
N,N-Dimethyl-p-brom-benzamid.

Diese Amide sind bekannte, im Handel zugängliche Verbindungen. Sie können in üblicher Weise aus den entsprechenden Säuren, d.h. durch Überführung in die Säurechloride

und durch anschliessend Behandlung mit Dimethylamin, erhalten werden.

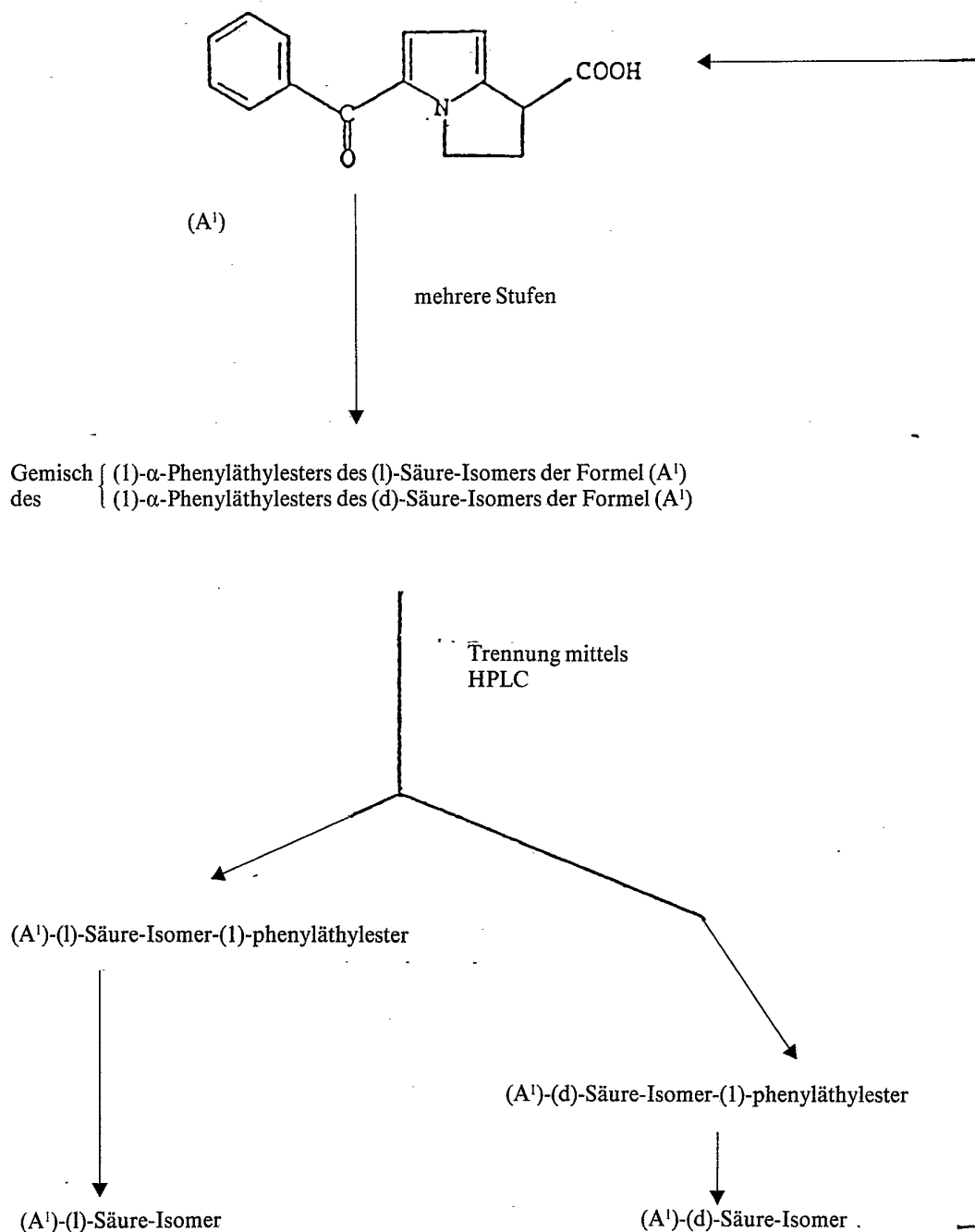
Nach der alkalischen Hydrolyse der Alkylestergruppe in einer Verbindung der Formel XI erhält man die entsprechende freie Säure der Formel A. Diese Hydrolyse erfolgt in an sich bekannter Weise mit einem Alkalimetallhydroxyd oder Alkalimetallcarbonat, z.B. Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat usw., in einem wässrigen, niederen aliphatischen Alkohol, z.B. Methanol, Äthanol oder dgl., bei einer Temperatur im Bereich von ungefähr Zimmertemperatur bis Rückflusstemperatur während ungefähr 15 Minuten bis ungefähr 2 Stunden, und dies in einer inerten Atmosphäre. Gemäss den bevorzugten Ausführungsformen erfolgt diese Hydrolyse mittels wässrigem, methanolischem Kaliumcarbonat bei Rückflusstemperatur während ungefähr 30 Minuten.

Die Verbindungen der Formel A können in entsprechende Salze durch Auflösen in einem polaren Lösungsmittel, wie z.B. Methanol, Äthanol oder in einem wässrigen Gemisch dieser polaren Lösungsmittel, welches etwa 1 Moläquivalent einer Base, wie z.B. Natriumhydroxyd, enthält, und Isolieren des gebildeten Produktes nach üblichen Methoden in entsprechende Salze übergeführt werden. Unlösliche oder weniger lösliche Salze ihrerseits können durch Behandlung der Alkalimetall- oder Ammoniumsalze mit Schwermetallsalze im Überschuss enthaltenden Lösungen in Salze von Schwermetallionen, wie z.B. Kupfer- oder Calciumsalze, umgewandelt werden. Salze mit organischen Basen können ebenfalls wie oben angegeben, durch Verwendung der entsprechenden Amine oder organischen Basen, hergestellt werden, in diesem Fall aber sind weniger polare organische Lösungsmittel geeignet.

Bei der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens werden die Salze der Formel XII hydrolysiert, indem man sie in Lösung in einem polaren, wässrigen oder nicht-wässrigen Lösungsmittel mit einem molaren Überschuss einer geeigneten Säure, wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, behandelt. Die gebildete freie Carbonsäure kann dann nach bekannten Methoden, wie die Extraktion mit einem weniger polaren organischen Lösungsmittel, isoliert werden.

Die Verbindungen der Formel A können nach an sich bekannten Methoden zur Herstellung der entsprechenden, einzelnen Isomeren davon aufgespalten werden.

Die (l)-Säure-Isomeren und (d)-Säure-Isomeren der Verbindungen der Formel A können dadurch erhalten werden, dass man die bekannte Technik der Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) an den diastereoisomeren α -Phenyläthylestern der Verbindungen der Formel A anwendet und hierauf mittels einer Säure die Aufspaltung bewirkt. So kann man beispielsweise die Verbindungen der Formel A, worin R und R¹ jeweils Wasserstoffatome bedeuten, gemäss dem folgenden Diagramm weiterbehandeln:



Die Salze der Verbindungen der Formel A werden erhalten, indem man die freie Carbonsäure mit einer geeigneten Menge einer Base behandelt. Geeignete Basen sind Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Lithiumhydroxyd, Ammoniumhydroxyd, Calciumhydroxyd, Magnesiumhydroxyd, Ferrohydroxyd, Zinkhydroxyd, Kupferhydroxyd, Manganhydroxyd, Aluminiumhydroxyd, Ferrihydroxyd, Manganhydroxyd, Isopropylamin, Trimethylamin, Diäthylamin, Triäthylamin, Tripropylamin, Äthanolamin, 2-Dimethylaminoäthanol, 2-Diäthylaminoäthanol, Tromethamin, Lysin, Arginin, Histidin, Koffein, Procain, Hydrabamin, Cholin, Betain, Äthylendiamin, Glucosamin, Methylglucamin, Theobromin, Purine, Piperazin, Piperidin, N-Äthylpiperidin, Polyaminharze usw. Die Umsetzung erfolgt in Wasser allein oder in Verbindung mit einem inerten, mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von ungefähr 0°C bis ungefähr 100°C

und vorzugsweise bei Zimmertemperatur. Typische, inerte, mit Wasser mischbare, organische Lösungsmittel sind Methanol, Äthanol, Isopropanol, Butanol, Aceton, Dioxan oder Tetrahydrofuran. Das Molverhältnis der Verbindungen der Formel A oder der (l)-Säure-Isomeren davon, bezogen auf die verwendete Base, wird so ausgewählt, dass je nach verwendetem Salz das richtige Verhältnis vorhanden ist. Um beispielsweise die Calciumsalze oder Magnesiumsalze der Verbindungen der Formel A oder der (l)-Säure-Isomeren davon herzustellen, kann man die als Ausgangsmaterial verwendete freie Säure mit mindestens $\frac{1}{2}$ Moläquivalent Base behandeln, um ein neutrales Salz zu erhalten. Sollen die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel A oder die (l)-Säure-Isomeren davon hergestellt werden, so verwendet man mindestens $\frac{1}{3}$ Moläquivalent der Base, sofern man ein neutrales Salz zu erhalten wünscht.

Gemäss der bevorzugten Ausführungsform kann man die

Calciumsalze und Magnesiumsalze der Verbindungen der Formel A und die (l)-Säure-Isomeren davon dadurch herstellen, dass man die entsprechenden Natrium- oder Kaliumsalze davon mit mindestens $\frac{1}{2}$ Moläquivalent Calciumchlorid oder Magnesiumchlorid in einer wässrigen Lösung allein oder in Verbindung mit einem inerten, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von ungefähr 20°C bis ungefähr 100°C behandelt. Vorzugsweise kann man die Aluminiumsalze solcher Verbindungen dadurch herstellen, dass man die entsprechenden freien Säuren mit mindestens $\frac{1}{3}$ Moläquivalent eines Aluminiumalkoxyds, z.B. Aluminiumtriäthoxyd, Aluminiumtripropoxyd oder dgl., in einem Kohlenwasserstofflösungsmittel, wie z.B. Benzol, Xylol, Cyclohexan oder dgl., bei einer Temperatur zwischen ungefähr 20°C und ungefähr 115°C behandelt. Ähnliche Massnahmen kann man ergreifen, um Salze von anorganischen Basen herzustellen, welche für eine leichte Umsetzung nicht ausreichend löslich sind.

Selbstverständlich lässt sich die Isolierung der in der vorliegenden Patentschrift beschriebenen Verbindungen gewünschtenfalls mit Hilfe irgendwelcher geeigneter Trenn- und Reinigungsverfahren, wie z.B. Extraktion, Filtrieren, Verdampfen, Destillieren, Auskristallisierenlassen, Dünnschichtchromatographie oder Säulenchromatographie, Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) oder durch Kombination dieser Massnahmen durchführen. Geeignete Trenn- und Isoliermethoden finden sich in den nachstehend wiedergegebenen Beispielen. Man kann aber natürlich auch andere äquivalente Trenn- und Isoliermethoden anwenden.

Obwohl die (d)-Säure-Isomeren nicht als Arzneimittel als solche verwendet werden, so lassen sie sich immerhin gewünschtenfalls in die entsprechenden, pharmazeutisch zulässigen, nicht toxischen Ester und Salze davon überführen, indem man sich der Methoden für die Überführung von (l)-Säure-Isomeren in die entsprechenden pharmazeutisch zulässigen, nicht toxischen Ester und Salze davon bedient.

Die Verbindungen der Formel A und ihre (l)-Isomeren sind wertvolle entzündungshemmende Mittel, analgetische Mittel, Agglutinationshemmstoffe, Fibrinolytika und Muskelrelaxantien. Diese Verbindungen lassen sich sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch anwenden.

Die diese Verbindungen enthaltenden Präparate sind wertvoll für die Behandlung und die Heilung von Entzündungen, wie z.B. Entzündungen der Skelettmuskeln, der Gelenke und anderer Gewebe, beispielsweise bei der Behandlung von Entzündungen solcher Art, wie z.B. Rheumatismus, Concussio, Laceratio, Arthritis, Knochenfrakturen, posttraumatischen Bedingungen und Gicht. In jenen Fällen, in denen die obigen Zustände Schmerzen und Fieberigkeit, gepaart mit Entzündungen, mit sich bringen, sind die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen zur Behebung dieser Zustände sowie der Entzündungen äusserst wertvoll.

Die Verabreichung der Wirkverbindungen der Formel A oder der (l)-Säure-Isomeren davon in geeigneten, pharmazeutischen Präparaten kann in an sich für die Behandlung von Entzündungen, Schmerzen oder Pyrexie oder für die Prophylaxe hierfür geeigneten Formen von Verabreichungsmitteln geschehen. So kann man die Verabreichung beispielsweise oral, parenteral oder topisch in Form von festen, halbfesten oder flüssigen Dosierungsformen, z.B. als Tabletten, Suppositorien, Pillen, Kapseln, Pulvern, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Cremen, Lotionen, Salben oder dgl., vorzugsweise in Einheitsdosierungsformen, die sich für eine einfache Verabreichung genauer Dosierungsmengen eignen, vornehmen. Die Präparate enthalten übliche, pharmazeutische Trägerstoffe oder Füllstoffe und eine Wirksubstanz gemäss Formel A oder ein (l)-Säure-Isomer davon. Sie

können zusätzlich andere Arzneimittel, pharmazeutische Mittel, Trägerstoffe, Hilfsstoffe usw. enthalten.

Die bevorzugte Verabreichungsart für die weiter unten ausführlich angegebenen Bedingungen ist die orale Verabreichung unter Anwendung einer geeigneten täglichen Dosierungsmenge, welche je nach dem Grad der Erkrankung eingesetzt wird. Im allgemeinen verabreicht man eine tägliche Dosierung von zwischen 25 mg und 500 mg Wirksubstanz der Formel A oder eines (l)-Säure-Isomers davon. In den meisten Fällen wird die Behandlung mit einer Dosierung von 0,5 mg bis 6 mg pro kg Körpergewicht pro Tag durchgeführt. Für solche orale Verabreichungen wird man pharmazeutisch zulässige, nicht toxische Präparate dadurch bilden, dass man der Wirksubstanz bzw. den Wirksubstanzen beliebige, normalerweise verwendete Arzneiträgerstoffe, wie z.B. pharmazeutisch zulässiges Mannitol, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Natriumsaccharin, Talk, Cellulose, Glucose, Gelatine, Saccharose, Magnesiumcarbonat und dgl. zugibt. Solche Präparate können in Form von Lösungen, Suspensionen, Tabletten, Pillen, Kapseln, Pulvern, Retardpräparaten usw. vertrieben werden.

Die Wirksubstanzen der Formel A und die (l)-Säure-Isomeren davon können zu einem Suppositorium unter Verwendung von beispielsweise Polyalkylenglycolen, wie Polypropylenglycol, als Trägermittel verarbeitet werden. Flüssige, pharmazeutisch verabreichbare Präparate können beispielsweise durch Lösen, Dispergieren usw. einer Wirksubstanz der oben beschriebenen Art und gegebenenfalls von pharmazeutischen Hilfsstoffen in einem Trägermittel, wie z.B. Wasser, Kochsalzlösung, wässriger Dextrose, Glycerin, Äthanol und dgl., hergestellt werden, wodurch man eine Lösung oder Suspension erhält. Gewünschtenfalls kann das zu verabreichende pharmazeutische Präparat auch kleine Mengen an nichttoxischen Hilfssubstanzen, z.B. Netz- oder Emulgiermittel, den pH-Wert puffernde Mittel usw., z.B. Natriumacetat, Sorbitan-monolaurat, Triäthanolaminoleat usw., enthalten.

Methoden für die Herstellung solcher Dosierungsformen sind bestens bekannt oder für den Fachmann ohne weiteres zugänglich. In diesem Zusammenhang sei beispielsweise auf Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 14. Ausgabe, 1970, verwiesen. Das zu verabreichende Präparat wird in allen Fällen eine gewisse Menge an Wirksubstanz bzw. Wirksubstanzen in pharmazeutisch wirksamer Menge enthalten.

Die Verbindungen der Formel A und die (l)-Säure-Isomeren, wie sie oben beschrieben worden sind, sind auch Relaxantien für die Uterusmuskulatur und daher wertvoll als Mittel, welche die Schwangerschaft sowohl zugunsten der Mutter und/oder des Fötus bis zum Endstadium der Schwangerschaft beeinflussen. Dabei ist zu beachten, dass in jenen Fällen, in denen die Wehen bereits begonnen haben, was unmittelbar vor der Geburt insbesondere der Fall ist, die Verabreichung der hier beschriebenen Verbindungen die Schwangerschaft nicht während unbestimmter Zeitdauer verlängern kann. In solchen Fällen wird die Schwangerschaft höchstwahrscheinlich nur leicht «verlängert», ein Faktor, welcher für die Mutter und/oder den Fötus von Vorteil sein kann.

Insbesondere können die Verbindungen der Formel A und ihre (l)-Isomeren als Mittel für das Verzögern des Einsetzens oder für das Hinausschieben der Wehen verwendet werden. Der Ausdruck «das Einsetzen der Wehen verzögern», soll sich auf einen beliebigen Zeitpunkt vor Beginn der Uteruskontraktionen beziehen. Dieser Ausdruck soll somit die Verhinderung eines Abortus zu Beginn der Schwangerschaft, d.h. bevor der Fötus lebensfähig ist, sowie ein Verzögern der vorzeitigen Wehenbildung umfassen, eine Bezeichnung, welche

hin und wieder mit Bezug auf vorzeitige Wehen verwendet wird, welche erfahrungsgemäss in einem späteren Zeitpunkte der Schwangerschaft eintreten, wenn der Fötus bereits als lebensfähig bezeichnet wird. In jedem Falle werden die Mittel als prophylaktische Mittel eingesetzt, weil eine solche Verabreichung das Einsetzen von Wehen verhindert. Die Verabreichung ist bei der Behandlung von Frauen mit einer Anamnese von Spontanabortion, Fehlgeburten oder Frühgeburtsmöglichkeit, d.h. Entbindung vor Ablauf der gesamten Tragzeit, besonders wertvoll. Eine solche Verabreichung ist auch wertvoll in jenen Fällen, in denen klinische Indikationen vorhanden sind, wonach die Schwangerschaft vorzeitig zu Ende gehen sollte, so dass eine derartige Verabreichung für die Mutter und/oder den Fötus besonders vorteilhaft sein könnte.

Was die Tiere anbelangt, kann man diese Behandlung auch zum Synchronisieren der Geburt einer Gruppe von trächtigen Tieren oder zum Steuern solcher Geburten hinsichtlich der gewünschten Zeit und/oder Stelle, wo solche Geburten mit grösserer Leichtigkeit durchgeführt werden können, Verwendung finden.

Im allgemeinen wird man eine tägliche Dosis von 0,5 mg bis ungefähr 25 mg Wirkstoff pro kg Körpergewicht verabreichen, wobei die Verabreichung täglich einmal oder in kleineren Dosierungen regelmässig drei- oder viermal pro Tag erfolgt.

Die nachstehenden Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung. Die Abkürzung t.l.c., sofern sie hier vorkommt, bezieht sich auf Dünnschichtchromatographie, während sämtliche Mischverhältnisse bezüglich von Flüssigkeiten Volumenverhältnisse darstellen. Wo nichts anderes ausgesagt wird, erfolgt die Umsetzung bei Zimmertemperatur, d.h. bei Temperaturen im Bereiche von 20 bis 30°C.

Herstellung der Ausgangsprodukte

a) Ein 250 ml Dreihalsrundkolben, welcher ein magnetisches Rührwerk aufweist und mit einem mit Calciumchlorid gefüllten Trocknungsrohr ausgerüstet ist, wird direkt (über eine der äusseren Öffnungen) mit einer Zufuhrleitung und einem kurzen (3") Wasserkondensator mit der Acetalpyrolysevorrichtung verbunden. Diese letztere besteht aus einem 100 ml Rundkolben, welcher zuvor mit 15,6 g Oxalsäuredihydrat und 11,82 g Bromacetaldehyd-diäthylacetat, hergestellt aus Vinylacetat, wie dies beschrieben worden ist durch P. Z. Bedoukian, J. Am. Chem. Soc. 66, 651 (1944), beschickt worden ist, wobei auf dieser Vorrichtung eine 6" Vigreux-Kolonne, welche ein Thermometer aufweist, aufgesetzt ist, die mit dem vorgenannten Kondenser verbunden ist.

Der Dreihalskolben wird mit 3,36 g Äthanolamin, in einem Eisbade auf 0 bis 10°C gekühlt, beschickt und tropfenweise unter Rühren mit 8,7 g Dimethyl-1,3-aceton-dicarboxylat behandelt. Dabei bildet sich spontan Methyl-3-carbomethoxymethyl-3-(2'-hydroxyäthyl)-aminoacrylat (III). Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und 100 ml trockenes Acetonitril hinzugegeben. Der Pyrolyseteil der Vorrichtung wird in ein Ölbad gebracht und die Temperatur des letzteren auf 150 bis 160°C steigen gelassen. Die gebildete Bromacetaldehydlösung wird direkt in die magnetisch gerührte Lösung des Vinylamins III destilliert (Siedepunkt 80 bis 83°C/580 mm). Sobald die Destillationstemperatur auf weniger als 80°C gefallen ist, wird die Pyrolysevorrichtung unterbrochen und durch einen mit Calciumchlorid enthaltenden Trocknungsrohr ausgerüsteten Rückflusskondenser ersetzt. Die Lösung wird hierauf während 1 Stunde bei Rückflusstemperatur erhitzt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und hierauf der Rückstand mit 200 ml Methanol und 20 g Kieselgel versetzt. Das Gemisch wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und einer mit

200 g Kieselgel beschickten Kolonne, welche Hexan enthält, zugeführt. Die Kolonne wird hierauf mit einer Mischung von Hexan und Äthylacetat (Mischungsverhältnis 80:20) (500 ml) und einer Mischung von Hexan und Äthylacetat (Mischungsverhältnis 1:1, 9 × 500 ml) eluiert. Die Fraktionen 2 und 3 enthalten weniger polare Verunreinigungen und Dimethyl-1,3-acetondicarboxylat; die Fraktionen 4 bis 8 liefern 4,1 g Methyl-N-(2-hydroxyäthyl)-3-carbomethoxypyrrol-2-acetat (IV, R = H), welches nach dem Umkristallisieren aus einer Mischung von Äther und Hexan einen Schmelzpunkt von 52 bis 54°C aufweist.

b) In eine Lösung von 4,1 g Methyl-N-(2-hydroxyäthyl)-3-carbomethoxypyrrol-2-acetat in 35 ml trockenem Dichlormethan, gekühlt auf -10°C, werden 2,65 ml Triäthylamin eingebracht, worauf man tropfenweise 1,46 ml Methansulfonylchlorid unter Aufrechterhaltung einer Temperatur des Reaktionsgemisches von -10°C bis -5°C hinzugibt. Der Ablauf der Umsetzung wird durch Dünnschichtchromatographieanalyse unter Verwendung einer Mischung von Chloroform und Aceton (Mischungsverhältnis 90:10) beobachtet. Sobald die Reaktion als beendet angesehen werden kann (30 Minuten nach beendeter Zugabe des Methansulfonylchlorids), gibt man langsam 10 ml Wasser hinzu. Die organische Phase wird abgetrennt, dreimal mit jeweils 30 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Durch Auskristallisierenlassen des Rückstandes aus einer Mischung von Dichlormethan und Hexan erhält man 4,75 g (77,7%) Methyl-N-(2-mesyloxyäthyl)-3-carbomethoxypyrrol-2-acetat (V, R = H), Smp. 99 bis 101°C.

c) Eine Lösung von 785 mg Methyl-N-(2-mesyloxyäthyl)-3-carbomethoxypyrrol-2-acetat und 1,83 g Natriumjodid in 10 ml Acetonitril wird während 1 Stunde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch gekühlt und anschliessend unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Wasser trituriert. Das unlösliche Material wird durch Filtrieren abgetrennt und an der Luft getrocknet, wobei man 840 mg (97%) Methyl-N-(2-jodäthyl)-3-carbomethoxypyrrol-2-acetat (VI, R = H), Smp. 137 bis 138°C erhält.

d) Eine Lösung von 1 g Methyl-N-(2-jodäthyl)-3-carbomethoxypyrrol-2-acetat in 5 ml trockenem Dimethylformamid wird in einer Argonatmosphäre mit 137 mg 50%igem Natriumhydrid in Mineralöl gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch während 30 Minuten bei Zimmertemperatur gehalten und hierauf mit 100 ml Wasser behandelt. Das Produkt wird dreimal mit jeweils 50 ml Äthylacetat extrahiert und die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Durch Chromatographie des Rückstandes über 20 g Kieselgel unter Verwendung einer Mischung von Hexan und Äthylacetat (Mischungsverhältnis 4:1) als Eluiermittel erhält man 500 mg (80%) Dimethyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1,7-dicarboxylat (VII, R = H), Smp. 70 bis 71°C.

Eine Lösung von 1,80 g Dimethyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1,7-dicarboxylat in 20 ml Methanol wird mit einer Lösung von 4,48 g Kaliumhydroxyd in 20 ml Wasser behandelt und das Reaktionsgemisch anschliessend während 6 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die gekühlte Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung behandelt. Die entstandene Lösung wird mit 6N-Salzsäure angesäuert und dreimal mit jeweils 50 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne ein-

gedampft, wobei man 1,51 g (95%) 1,2-Dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1,7-dicarbonsäure (VIII, R = H), Smp. 220°C (Zersetzung) erhält.

e) Eine Lösung von 1,34 g 1,2-Dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1,7-dicarbonsäure in 50 ml Isopropanol, gekühlt in einem Eisbad, wird mit gasförmigem Chlorwasserstoff bei Aufrechterhaltung einer Temperatur des Reaktionsgemisches von weniger als 50°C gesättigt. Das Eisbad wird hierauf entfernt und das Reaktionsgemisch während 1½ Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Dann versetzt man den Rückstand mit 10 ml Benzol. Die Lösung wird hierauf einmal mehr im Vakuum eingedampft, wobei man dieses Verfahren insgesamt dreimal wiederholt, um den überschüssigen Chlorwasserstoff zu entfernen. Auf diese Weise erhält man 1,58 g (96%) Isopropyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat-7-carbonsäure (IX, R = H, R² = iC₃H₇), welche nach dem Auskristallisierenlassen aus einer Mischung von Methanol und Äthylacetat einen Schmelzpunkt von 144 bis 145°C aufweist.

f) 1,054 g Isopropyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat-7-carbonsäure werden in einem trockenen Rundhalskolben mit einem Fassungsvermögen von 10 ml auf 240 bis 250°C erhitzt, wobei das Reaktionsprodukt direkt aus dem Reaktionsbehälter abdestilliert wird. Auf diese Weise erhält man 745 mg (87%) Isopropyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat (X, R = H, R² = iC₃H₇), blassgelbes Öl mit folgenden physikalischen Konstanten:

U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 215 nm (ϵ = 6020);
I.R.: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1725 cm⁻¹;
N.M.R.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,22 (d, J = 7 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 Hz, 1H), 6,43–6,53 ppm. (m, 1H).

g) Ein 100 ml Dreihalsrundkolben, welcher mit einem Kondenser, einem Stickstoffeinlassrohr und einem Gaseinlassrohr ausgerüstet ist, wird mit 5,0 g Isopropyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat-7-carbonsäure beschickt. Die Vorrichtung wird gründlich mit Stickstoff ausgespült und anschliessend die Stickstoffzufuhr gestoppt. Die Vorrichtung wird dann in ein auf 270°C erhitztes Ölbad eingetaucht und die Umsetzung aufgrund der Kohlendioxydentwicklung (Gaseinführstutzen) und durch Dünnschichtchromatographie über Kieselgel unter Verwendung einer Mischung von Benzol, Dioxan und Essigsäure (Mischungsverhältnis 90:10:1) als Entwicklerlösungsmittel beobachtet. Nach 456 Minuten ist die Umsetzung praktisch beendet. Nach 1 Stunde wird der Behälter aus dem Ölbad entfernt und der Inhalt des Reaktionskolbens in einen Rundkolben eingetragen, welcher mit 500 ml Aceton versehen wird. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie über 100 g Kieselgel gereinigt. Die mittels einer Mischung von Hexan und Benzol (Mischungsverhältnis 70:30) und einer Mischung von Hexan und Benzol (Mischungsverhältnis 50:50) eluierten Fraktionen liefern 2,77 g (68%) Isopropyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat (X, R = H, R² = iC₃H₇), ein Öl, dessen physikalische Konstanten mit jenen gemäss Abschnitt f) identisch sind.

h) Eine Lösung von 179 mg N,N-Dimethyl-p-toluamid und 0,11 ml Phosphoroxychlorid in 2 ml 1,2-Dichloräthan wird während 30 Minuten unter Rückfluss zum Sieden

erhitzt. Dann wird dieser Lösung eine Lösung von 193 mg Isopropyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat in 2 ml 1,2-Dichloräthan hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend während 8 Stunden in einer Argonatmosphäre unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, dann mit 405 mg Natriumacetat behandelt und anschliessend während weiteren 5 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das erhaltene Gemisch wird hierauf zur Trockne eingedampft und der Rückstand über 12 g Kieselgel chromatographiert, wobei man mit einer Mischung von Hexan und Äthylacetat (Mischungsverhältnis 3:1) eluiert. Auf diese Weise erhält man 208 mg (66%) Isopropyl-5-p-toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat (XI, R = H, R¹ = p-CH₃, R² = iC₃H₇), ein Öl mit folgenden physikalischen Konstanten:

U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 256, 312 nm (ϵ = 8700, 19 500);
I.R.: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1735, 1620, 1605 cm⁻¹;
N.M.R.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,23 (d, J = 7 Hz, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,5–3,0 (m, 2H), 3,75–4,10 (m, 1H), 4,2–4,60 (m, 2H), 4,85–5,20 (m, 1H), 5,95 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,60 ppm. (d, J = 8 Hz, 2H).

i) Eine Lösung von 336 mg Isopropyl-5-p-toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat in 10 ml Methanol wird mit einer Lösung von 690 mg Kaliumcarbonat in 5 ml Wasser behandelt. Dann wird das Reaktionsgemisch in einer Stickstoffatmosphäre während 30 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, gekühlt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml einer 10%igen wässrigen Salzsäurelösung und 50 ml Wasser aufgenommen und das entstandene Gemisch zweimal mit jeweils 50 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Durch Umkristallisierenlassen des Rückstandes aus einer Mischung von Äthylacetat und Hexan gelangt man zu 238 mg (89%) 5-p-Toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure [(A), R = H, R¹ = p-CH₃], Smp. 182 bis 183°C.

j) Eine Lösung von 250 mg Isopropyl-5-p-toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat in 8 ml Methanol wird in einer Stickstoffatmosphäre mit einer Lösung von 200 mg Natriumhydroxyd in 1 ml Wasser behandelt, wobei man das Reaktionsgemisch während 1½ Stunden auf Zimmertemperatur hält. Das Methanol wird hierauf unter vermindertem Druck entfernt und die verbleibende, basische Lösung mit 5 ml Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert, um etwa vorhandenes, nicht verseiftes Produkt zu entfernen. Die wässrige Lösung wird hierauf mit 10%iger Salzsäure angesäuert und dreimal mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus einer Mischung von Äthylacetat und Hexan zum Auskristallisieren gebracht, wobei man 5-p-Toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure erhält, welche mit dem Produkt gemäss Abschnitt i) identisch ist.

k) Gemäss der vorstehend beschriebenen Arbeitsweise erhält man die folgenden Verbindungen:

Isopropyl-5-benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat, hellgelbes Öl mit folgenden physikalischen Konstanten:

U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 245, 311 nm (ϵ 7230, 17 800);
I.R.: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1735, 1620 cm⁻¹;
N.M.R.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,24 [d, 6H, (CH₃CH)], 2,50–3,13 (m, 2H; H-2); 3,97 (dd, 1H, H-1), 4,18–4,70 (m, 2H, H-3), 5,00 (sept.,

1H, (CH₃)₂CH), 6,00 (d, 1H, H-7), 6,86 (d, 1H, H-6), 7,10–7,90 ppm (m, 5H, Phenylprotone);
M.S.: m/e 297 (M⁺).

Isopropyl-5-o-toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat, ein Öl mit folgenden physikalischen Konstanten:

U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 252, 303 nm (ϵ 4460, 19 100);
I.R.: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1735, 1620 cm⁻¹;
N.M.R.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,18 [d, 6H, (CH₃)₂CH], 2,28 (s, 3H, o-CH₃), 2,50–3,13 (m, 2H, H-2), 3,92 (dd, 1H, H-1), 4,17–4,70 (m, 2H, H-3), 4,98 [sept. 1H, (CH₃)₂CH], 5,92 (d, 1H, H-7), 6,43 (d, 1H, H-6), 6,97–7,45 ppm. (m, 4H, Phenylprotone).

Isopropyl-5-m-toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat, ein Öl mit folgenden physikalischen Konstanten:

U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 250–251, 310–312 nm (ϵ 6460, 17 400);
I.R.: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1735, 1620 cm⁻¹;
N.M.R.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,25 [d, 6H, (CH₃)₂CH], 2,27 (s, 3H, CH₃), 2,52–3,13 (m, 2H, H-2), 3,92 (dd, 1H, H-1), 4,13–4,70 (m, 2H, H-3), 4,95 [sept. 1H, (CH₃)₂CH], 5,95 (d, 1H, H-7), 6,67 (d, 1H, H-6), 7,03–7,57 ppm. (m, 4H; Phenylprotone).

Isopropyl-5-p-äthylbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat,
Isopropyl-5-o-propylbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat,
Isopropyl-5-m-butylbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat,
Isopropyl-5-o-methoxybenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat,
Isopropyl-5-p-methoxybenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat mit folgenden physikalischen Konstanten:

U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 218, 270–284 (Schulter), 314 nm (ϵ 9780, 9320, 22 400);
I.R.: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1730, 1605 cm⁻¹;
N.M.R.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,24 [d, 6H, J = 6 Hz; (CH₃)₂CH-], 2,50–3,10 (m, 2H; H-2), 3,78 (s, 3H; CH₃O), 3,93 (dd, 1H, J_{AX} = 6 Hz, J_{BX} = 7 Hz; H-1), 4,13–4,60 (m, 2H; H-3), 4,95 [sept., 1H, J = 6 Hz; (CH₃)₂CH], 5,95 (s, 1H, J = 4 Hz; H-7), 6,68 (d, 1H, J = 4 Hz; H-6), 6,70–7,90 ppm. (m, 4H; Phenylprotone);
M.S.: m/e 327 (M⁺).

Isopropyl-5-p-äthoxybenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat, Smp. 94–95°C,
Isopropyl-5-p-isopropoxybenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat,
Isopropyl-5-o-chlorbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat, ein Öl mit folgenden physikalischen Konstanten:

U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 251, 306 nm (ϵ 5750, 16 600);
I.R.: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1735, 1625 cm⁻¹;
N.M.R.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,22 [d, 6H, (CH₃)₂CH], 2,55–3,05 (m, 2H; H-2), 3,97 (dd, 1H, H-1), 4,17–4,70 (m, 2H, H-3), 4,97 [sept., 1H, (CH₃)₂CH], [5,93 (d, $\frac{2}{3}$ H), 6,00 (d, $\frac{1}{3}$ H) H-7], [6,42 (d, $\frac{2}{3}$ H), 6,67 (d, $\frac{1}{3}$ H), H-6], 7,07–7,80 ppm. (m, 4H; Phenylprotone).

Isopropyl-5-m-chlorbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat, ein Öl mit folgenden physikalischen Konstanten:

U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 241, 313 nm (ϵ 6600, 15 100);
I.R.: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1735, 1620, 1570 cm⁻¹;
N.M.R.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,27 [d, 6H, (CH₃)₂CH], 2,50–3,18 (m, 2H, H-2), 3,93 (dd, 1H, H-1), 4,10–4,63 (m, 2H, H-3), 4,98 [sept., 1H, (CH₃)₂CH], 5,98 (d, 1H, H-7), 6,67 (d, 1H, H-6), 7,07–7,78 ppm. (m, 4H, Phenylprotone);
M.S.: m/e 331–333 (M⁺),

Isopropyl-5-p-chlorbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat, Smp. 80,5–81°C,
Isopropyl-5-o-fluorbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat,
Isopropyl-5-p-fluorbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat, Smp. 72–72,5°C,
Isopropyl-5-m-brombenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat und
Isopropyl-5-p-brombenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat.

20 Durch Hydrolyse der Isopropylestergruppe gemäss den in den Abschnitten i) oder j) erwähnten Methoden erhält man die entsprechenden freien Säuren, nämlich:

5-Benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 160–161°C,
5-o-Toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, ein Öl mit folgenden physikalischen Konstanten:

30 U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 2,53, 307 nm (ϵ 3310, 16 980);
I.R.: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1720, 1620 cm⁻¹;
N.M.R.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 2,32 (s, 3H, CH₃), 2,53–3,03 (m, 2H, H-2), 3,97 (dd, 1H, H-1), 4,17–4,67 (m, 2H, H-3), 6,92 (d, 1H, H-7), 6,40 (d, 1H, H-6), 6,83–7,37 (m, 4H, Phenylprotone),
35 8,60 ppm. (b.s., 1H, COOH).

5-m-Toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure,
5-p-Äthylbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure,
40 5-o-Propylbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure,
5-m-Butylbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure,
45 5-o-Methoxybenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure,
5-p-Methoxybenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 187–187,5°C,
5-p-Äthoxybenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 169,5–170°C,
50 5-p-Isopropoxybenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure,
5-o-Chlorbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, mit folgenden physikalischen Konstanten:

55 U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 250, 307,5 nm (ϵ 4360, 17 400);
I.R.: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1715, 1620 cm⁻¹;
N.M.R.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 2,60–3,15 (m, 2H; H-2), 4,02 (dd, 1H, J_{AX} = 6 Hz, J_{BX} = 7 Hz; H-1), 4,20–4,70 (m, 2H; H-3), 5,98 (d, 1H, J = 4 Hz; H-7), 6,42 (d, 1H, J = 4 Hz; H-6), 7,00–7,77 (m, 4H; Phenylprotone), 8,67 ppm. [2, (br), 1H; COOH].

5-m-Chlorbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 180–181°C,
65 5-p-Chlorbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 201,5–202,5°C,
5-o-Fluorbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure,

5-p-Fluorbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 179,5–180,5°C,
5-m-Brombenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure und
5-p-Brombenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure.

l) Ein 250 ml Dreihalsrundkolben, welcher ein magnetisches Rührwerk enthält und mit einem mit Calciumchlorid gefüllten Trocknungsrohr ausgerüstet ist, wird mit 3,36 g Äthanolamin beschickt, in einem Eisbade auf 0 bis 10°C gekühlt und tropfenweise unter Rühren mit 8,7 g Dimethyl-1,3-aceton-dicarboxylat behandelt, wobei man spontan Methyl-3-carbomethoxymethyl-3-(2'-hydroxyäthyl)-aminoacrylat (III) erhält. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch mit 80 ml trockenem Acetonitril versetzt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf tropfenweise mit 6,75 g Bromacetaldehyd in 20 ml Acetonitril behandelt und hierauf während 2 Stunden unter Rückflusstemperatur erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und 200 ml Methanol und 20 g Kieselgel werden dem Rückstand hinzugegeben. Dann wird das Gemisch im Vakuum zur Trockne eingedampft und oben in eine Kolonne von 200 g Kieselgel in Hexan eingeführt, wobei man die Säule mit einer Mischung von Hexan und Äthylacetat eluiert. Die mit der Mischung von Hexan und Äthylacetat im Mischungsverhältnis von 1:1 eluierten Fraktionen liefern Methyl-N-(2-hydroxyäthyl)-3-carbomethoxy-pyrrol-2-acetat (IV, R = H), welches mit dem gemäss Abschnitt a) erhaltenen Produkt identisch ist.

m) Eine Lösung von 6 ml Äthanolamin in 5 ml Wasser wird mit 1,74 g Dimethyl-1,3-acetondicarboxylat versetzt. Das erhaltene Gemisch wird rasch auf –10°C gekühlt und dann tropfenweise innerhalb von 15 Minuten unter Rühren von 1,67 ml 1-Bromaceton behandelt, wobei man das Reaktionsgemisch auf eine 40°C nicht übersteigende Temperatur hält. Nach beendeter Zugabe wird das dunkle Reaktionsgemisch während weiteren 60 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt und hierauf in eine Mischung von Salzsäure und Eis, welche mit festem Natriumchlorid gesättigt ist, gegossen und anschliessend dreimal mit jeweils 100 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit kaltem Wasser neutral gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Die Chromatographie des Rückstandes über 30 g Kieselgel unter Verwendung einer Mischung von Hexan und Äthylacetat im Mischungsverhältnis von 70:30 als Eluiermittel liefert 890 mg kristallines Methyl-N-(2-hydroxyäthyl)-3-carbomethoxy-4-methylpyrrol-2-acetat, welches nach dem Umkristallisieren aus einer Mischung von Methylenchlorid und Hexan bei 78°C schmilzt und die folgenden Analysenwerte liefert: für C₁₂H₁₇NO₅:

Ber.: C 56,45; H 6,71
Gef.: C 56,41; H 6,73

n) Gemäss der vorstehend beschriebenen Arbeitsweise erhielt man das

Isopropyl-5-p-fluorbenzoyl-1,2-dihydro-6-methyl-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat, welches die folgenden physikalischen Konstanten aufweist:

U.V.: $\lambda_{\max}$ 250, 315 nm (ϵ 6170, 14 100);
I.R.: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1734, 1605, 1593 cm⁻¹;
N.M.R.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,25 (d, 6H, J = 6 Hz; Ester CH₃), 1,83 (s, 3H;

Ring CH₃), 2,49–3,00 (m, 2H; CH₂), 3,90 (t, 1H, ΣJ = 7,4 Hz; CHCO), 4,10–4,23 (m, 2H; N–CH₂), 4,98 (sept., 1H, J = 6 Hz; Ester CH), 5,84 (s, 1H, H–3), 7,00 (t, 2H, J_{ortho} = 8,4 Hz, J_{HF} = 8 Hz; H–3', 5'), 7,55 (q, 2H, J_{ortho} = 8,4 Hz, J_{HF} = 5,5 Hz; H–2, 6');
M.S.: m/e 1% 329 25 M⁺ 242 100 M⁺ –CO₂CH(CH₃)₂ 123
36 F–C₆H₄CO,

o) Eine Lösung von 500 mg Isopropyl-5-p-toluoyl-1,2-dihydro-6-methyl-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat in 15 ml Methanol wird mit einer Lösung von 1,05 g Kaliumcarbonat in 8 ml Wasser behandelt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf während 30 Minuten in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, gekühlt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml einer 10%igen wässrigen Salzsäurelösung und 50 ml Wasser aufgenommen und das entstandene Gemisch dreimal mit jeweils 50 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft, wobei man 5-p-Toluoyl-1,2-dihydro-6-methyl-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure [(A), R = CH₃, R¹ = p-CH₃] erhält.

p) 710 mg einer 50%igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl werden mit wasserfreiem Hexan in einer Stickstoffatmosphäre gewaschen und hierauf in 50 ml Dimethylformamid suspendiert. Die so erhaltene Suspension wird auf –5°C gekühlt und mit 4,5 g Methyl-N-(2-mesyloxymethyl)-3-carbomethoxypyrrol-2-acetat versetzt, wobei man das Reaktionsgemisch während 1 Stunde bei –5°C bis 0°C rührt. Hierauf wird das Gemisch in eisgekühlte Natriumchloridlösung gegossen und mehrere Male mit Benzol extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wird aus Äther zum Auskristallisieren gebracht, wobei man Dimethyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1,7-dicarboxylat (VII, R = H) erhält, das mit dem gemäss Abschnitt d) erhaltenen Produkt identisch ist.

q) Ein 250 ml Dreihalsrundkolben, welcher mit einer für trockenen Stickstoff geeigneten Einlass- und Auslassdüse, einem magnetischen Rührstab und einem Trichter mit Druckausgleich, welcher 10,08 g Äthanol enthält, versehen ist, wird tropfenweise unter Rühren mit 26,1 g Dimethyl-1,3-acetondicarboxylat innerhalb von 30 Minuten beschickt, wobei man die Temperatur auf weniger als 30°C hält. Das dabei gebildete Methyl-3-carbomethoxymethyl-3-(2'-hydroxyäthyl)-aminoacrylat (III) wird mit 20 ml Acetonitril und Chloracetaldehyd, welches zuvor durch Erhitzen einer Mischung von 27,4 g Chloracetaldehyd-diäthylacetat mit 46,8 g Oxalsäure-dihydrat bei 150 bis 160°C erhalten wurde, innerhalb von 2 Minuten unter Rühren versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann während 5 bis 10 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, worauf man die Reaktion als beendet betrachten kann, wie dies durch Dünnschichtchromatographieanalyse unter Verwendung einer Mischung von Aceton und Chloroform (Mischungsverhältnis 10:90) als Eluiermittel festgestellt werden kann. Das Lösungsmittel wird hierauf unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 250 ml Benzol und 250 ml Heptan versetzt und hierauf unter vermindertem Druck destilliert. Der nach dem Destillieren erhaltene, ölige Rückstand wird in 50 ml Methylenchlorid suspendiert und die Suspension mit 20 g Kieselgel versetzt. Das Methylenchloridgemisch wird in eine 200 g Kieselgel und als Eluiermittel eine Mischung von Äthylacetat (Mischungsverhältnis 20:80) enthaltende Säule

gegossen. Die Säule wird zuerst mit 6 Liter einer Mischung von Äthylacetat und Hexan (Mischungsverhältnis 20:80) und hierauf mit 4 Liter einer Mischung von Äthylacetat und Hexan (50:50) eluiert. Jene mit der Mischung von Äthylacetat und Hexan im Mischungsverhältnis 50:50 eluierten Fraktionen werden gereinigt und eingeengt, wobei man 12,8 g eines Öls erhält, das mit 20 ml Petroläther (30°C bis 60°C) trituriert wird. Hierauf wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck verdampft. Auf diese Weise erhält man 11,89 g (32,9% der Theorie) Methyl-N-(2'-hydroxyäthyl)-3-carbomethoxypyrrol-2-acetat (IV, R = H) vom Schmelzpunkt 51 bis 54°C. Es handelt sich um das gleiche Produkt, wie es gemäss Abschnitt a) erhalten wird.

r) Zu einer Lösung von 300 mg 5-p-Toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure in 5 ml Methanol gibt man 1 Moläquivalent Natriumhydroxyd in Form einer 0,1n-Lösung hinzu. Das Lösungsmittel wird hierauf unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand in 2 ml Methanol aufgenommen und anschliessend mit Äther ausgefällt. Auf diese Weise erhält man Natrium-5-p-toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat, welches aus einer Mischung von Äthylacetat und Hexan zum Auskristallisieren gebracht werden kann.

In ähnlicher Weise lassen sich andere Salze, z.B. die Ammonium- und Kaliumsalze der 5-p-Toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure herstellen, wenn man anstelle von Natriumhydroxyd Ammoniumhydroxyd oder Kaliumhydroxyd verwendet.

s) Zu einer Lösung von 175 mg 5-p-Toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure in 5 ml Methanol gibt man 1 Moläquivalent Kaliumhydroxyd in Form einer 0,1n-Lösung hinzu, wobei man eine Lösung erhält, welche Kalium-5-p-toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat enthält. Eine Lösung von 40 mg Calciumcarbonat, welche in einer möglichst kleinen Menge 1n-Salzsäure gelöst worden ist, um das Calciumcarbonat lösen zu können, wird mit 100 mg festem Ammoniumchlorid gepuffert, worauf man 5 ml Wasser hinzugibt. Die so erhaltene, gepufferte Calciumlösung wird hierauf in einer Lösung von Kalium-5-p-toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat hinzugegeben und der gebildete Niederschlag durch Filtrieren gesammelt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man Calcium-5-p-toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat erhält.

In ähnlicher Weise wird Magnesium-5-p-toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat erhalten, wenn man anstelle von Calciumcarbonat Magnesiumcarbonat verwendet.

t) Zu einer Lösung von 200 mg 5-p-Toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure in 5 ml Methanol gibt man 1 Moläquivalent Kaliumhydroxyd in Form einer 0,1n-Lösung hinzu. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in 5 ml Wasser gelöst. Die so erhaltene wässrige Lösung von Kalium-5-p-toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrol-1-carboxylat wird einer Lösung von 150 mg Cuprintriat-trihydrat in 5 ml Wasser zugegeben. Der so gebildete Niederschlag wird gesammelt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man Kupfer-5-p-toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat erhält.

u) Eine Lösung von 200 mg 5-p-Toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure in 15 ml heissem Benzol wird mit 60 mg Isopropylamin behandelt. Die Lösung wird

hierauf auf Zimmertemperatur abkühlen gelassen und das Produkt abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet, wobei man das Isopropylaminsalz der 5-p-Toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure erhält.

5 In ähnlicher Weise werden andere Aminsalze, z.B. die Diäthylamin-, Äthanolamin-, Piperidin-, Tromethamin-, Cholin- und Coffeinsalze der 5-p-Toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure erhalten, wenn man anstelle von Isopropylamin andere entsprechende Amine

10 einsetzt.

v) Eine Lösung von 770 mg 5-o-Toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure in 10 ml Benzol wird mit 580 mg Dicyclohexylamin behandelt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf während 10 Minuten gerührt und das

15 gebildete feste Produkt durch Filtrieren abgetrennt und mit wasserfreiem Äther gewaschen, wobei man 965 mg des Dicyclohexylaminsalzes der 5-o-Toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 161 bis 163°C, erhält. In ähnlicher Weise kann man die so erhaltenen freien Säureverbindungen, wie sie nach dem Abschnitt k) und die Verbindungen gemäss Abschnitten i) und p) in die entsprechenden Dicyclohexylaminsalze, z.B. das Dicyclohexylaminsalz der 5-o-Chlorbenzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 173 bis 175°C, überführen.

25

Beispiel

100 mg Natrium-5-benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylat werden in 50 ml Wasser gelöst und der

30 Lösung werden bei Raumtemperatur 10 ml konzentrierte Salzsäure unter Rühren zugegeben. Hierauf wird die wässrige Lösung zweimal mit je 50 ml Äthylacetat extrahiert, die organischen Extrakte werden gereinigt, getrocknet und eingedampft. Die als Rückstand verbleibende 5-Benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure wird aus

35 Äthanol/Äther umkristallisiert und schmilzt dann bei 160–161°C.

Nach ähnlicher Arbeitsweise können andere Salze der Verbindungen der Formel A hydrolysiert werden. Dabei erhält

40 man unter anderem:

5-p-Toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-1-carbonsäure, Smp. 182 bis 183°C;

5-o-Toluoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Öl;

5-(4-Methoxybenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 187 bis 187,5°C;

5-(4-Methoxybenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 169,5 bis 170°C;

50 5-(3-Chlorbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 180 bis 181°C;

5-(4-Chlorbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 201,5 bis 202,5°C;

5-(4-Fluorbenzoyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 179,5 bis 180,5°C;

5-p-Toluoyl-6-methyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 187°C;

5-Benzoyl-6-methyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 169°C;

60 5-(4-Methoxybenzoyl)-6-methyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 182°C;

5-(4-Chlorbenzoyl)-6-methyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 204°C;

5-Benzoyl-6-propyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 172°C und

65 5-(4-Fluorbenzoyl)-6-äthyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]-pyrrol-1-carbonsäure, Smp. 196°C.