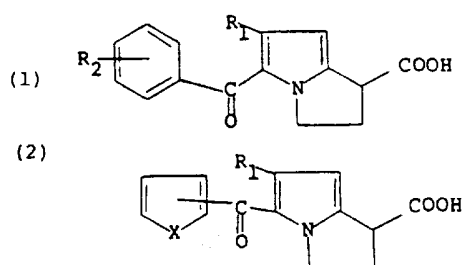


(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till nya 5-aroyle-6-alkyltio-, 6-alkylsulfinyl-, eller 6-alkylsulfonyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karbonsyror med formlerna



och de farmaceutiskt godtagbara giftfria estrarna och salten därav, varvid R_1 är lägre alkyltio, lägre alkylsulfinyl eller lägre alkylsulfonyl; R_2 är väte, hydroxi, lägre alkyl, vinyl, cyklohexyl, cyklopropyl, lägre alkoxi, fluor, klor, brom, trifluormetyl, trifluormetoxi, nitro, amino, lägre alkylkarbonyl-amino, lägre alkyltio, lägre alkylsulfonyl eller lägre alkylsulfinyl; X är syre, svavel eller NR_3 , vari R_3 är väte eller lägre alkyl.

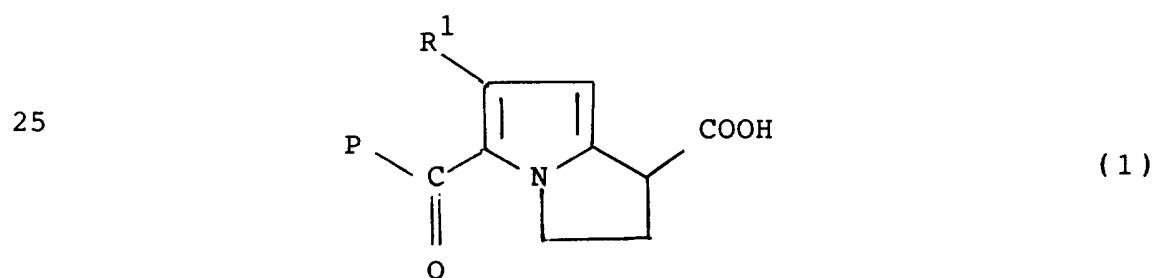
Uppfinningen hänför sig även till mellanprodukter, vilka används vid framställningen av föreningarna med formeln (1) eller (2). Föreningarna med formeln (1) och (2) är användbara som anti-inflammatoriska och analgetiska medel.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 5-bentsoyyli-
6-metyyllitio-, 6-metyyllisulfinyyli- tai 6-metyyllisulfonyy-
li-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahap-
pojen valmistamiseksi ja menetelmässä välituotteina käy-
tettävät nitriilit

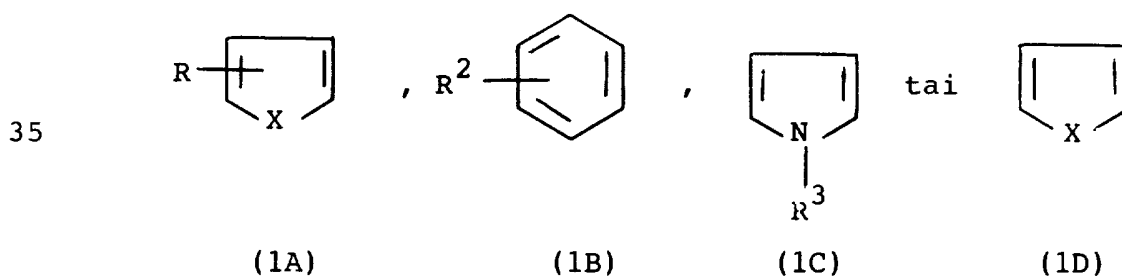
Keksintö koskee menetelmää uusien 5-bentsoyyli-6-
metyyllitio-, 6-metyyllisulfinyyli ja 6-metyyllisulfonyyli-
1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappojen
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien, myrkyttömien
alkyyli(C₁₋₄)estereiden ja suolojen valmistamiseksi. Kek-
sintö koskee myös näiden yhdisteiden valmistuksessa tar-
vittavia välituotteita.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä
voidaan käyttää tulehduksenvastaisina lääkkeinä, särky-
ja reumalääkkeinä, verihiutaleiden aggregoitumista estävi-
nä aineina, fibrinolyyttisinä aineina ja sileiden lihas-
ten rentouttajina. Yhdisteitä voidaan käyttää sekä ennal-
ta ehkäisevästi että terapeuttisesti.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja uusia yhdis-
teitä rakenteellisesti lähellä ovat seuraavan kaavan mu-
kaiset yhdisteet:



30 jossa P on jokin seuraavista ryhmistä:

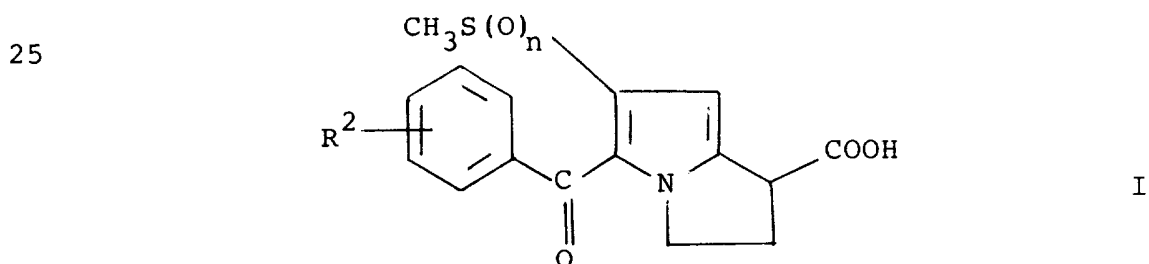


joissa X on happi tai rikki, R on vety, metyyli, kloori tai bromi, ja R on heterosyklisen renkaan 3-, 4- tai 5-
 asemassa, R^2 on vety, alempi C_1-C_4 -alkyyli, alempi C_1-C_4 -
 alkoksi, kloori, fluori tai bromi, ja R^2 on fenyylirenen-
 5 kaan o-, m- tai p-asemassa, ja R^1 ja R^3 ovat toisistaan
 riippumatta vetyatomeja tai alempia C_1-C_4 -alkyyli-ryhmiä.

Kaavojen (1A) ja (1D) mukaiset yhdisteet on esi-
 tetty US-patenttijulkaisussa 4 087 539, kaavan (1B) mukai-
 set yhdisteet on kuvattu US-patenttijulkaisussa 4 089 969
 10 ja kaavan (1C) mukaiset yhdisteet US-patenttijulkaisussa
 4 097 579.

Sellaisia kaavan (1B) mukaisia yhdisteitä, joissa
 R^2 on metyyli- tai metyyli-, on esitetty US-patenttihakemuksessa
 71 444 (peruutettu), ja yhdisteitä, joissa R^2 on metyyli-
 15 sulfinyyli tai metyyli-sulfonyyli, on esitetty US-patentti-
 julkaisussa 4 232 038. Kaikki nämä yhdisteet ovat käyttö-
 kelpoisia tulehduksenvastaisina ja analgeettisina aineina,
 verihyytymisen aggregoitumista estäviä ja fibrinolyttisi-
 siä aineita sekä sileiden lihasten relaksantteja. Niitä
 20 voidaan käyttää sekä ennalta ehkäisevästi että terapeutti-
 sestä.

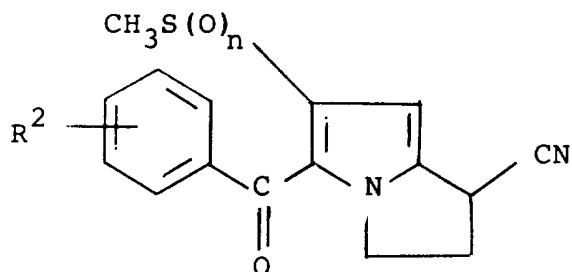
Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetaan
 yhdisteitä, joilla on kaava I



30 ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä, myrkyttömiä
 alkyyli(C_1-C_4)estereitä ja suoloja, jossa kaavassa R^2 on
 vety, alempi alkyyli, vinyyli, sykloheksyyli, sykloprop-
 yyli, alempi alkoksi, fluori, kloori, bromi, trifluori-
 35 metyyli, amino tai alempi alkyyli- tai n on 0, 1 tai 2.

Keksinnön kohteena ovat lisäksi kaavan I mukais-
ten yhdisteiden valmistuksessa käytettävät välituotteet,
joilla on kaava XI

5



XI

10

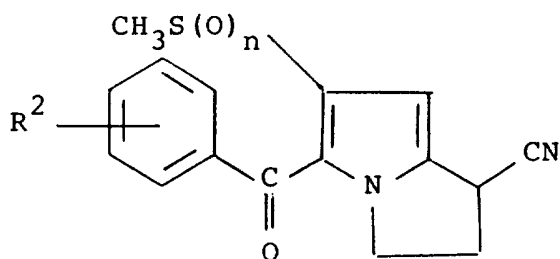
jossa R^2 ja n merkitsevät samaa kuin edellä.

Edellä määriteltystä kaavan I mukaisista yhdisteistä
ja niiden alkyyl(C₁-C₄)estereistä ja suoloja valmistetaan
keksinnön mukaisesti siten, että

15

a) hydrolysoidaan yhdiste, jolla on kaava XI

20



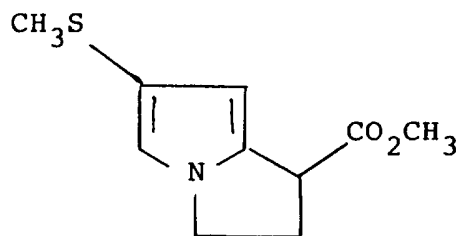
XI

25

jossa R^2 ja n merkitsevät samaa kuin edellä, jolloin saa-
daan vastaava kaavan I mukainen happo, tai

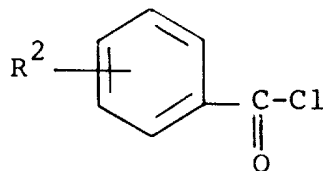
b) asyloidaan yhdiste, jolla on kaava VI

30



VI

bentsoylikloridilla, jolla on kaava



5

jolloin saadaan kaavan I mukaisen hapon metyyliesteri, ja haluttaessa

10 c) esteröidään kaavan I mukainen happo vastaavaksi kaavan I mukaisen hapon esteriksi, tai

d) muutetaan kaavan I mukainen happo vastaavaksi kaavan I mukaisen hapon suolaksi, ja haluttaessa

e) hydrolysoidaan kaavan I mukaisen hapon esteri
15 tai suola vastaavaksi kaavan I mukaiseksi vapaaksi hapoksi, tai

f) kaavan I mukaisen hapon esteri transesteröidään toiseksi esteriksi, tai

g) kaavan I mukaisen hapon esteri muutetaan vastaa-
20 vaksi kaavan I mukaisen hapon suolaksi, tai

h) kaavan I mukaisen hapon suola muutetaan vastaa-
vaksi kaavan I mukaisen hapon esteriksi, tai

i) kaavan I mukaisen hapon suola muutetaan toisek-
si suolaksi, tai

25 j) kaavan I mukainen yhdiste, jossa n on 0, hape-
tetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa n on 1 tai 2.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä myrkyttömiä suoloja ovat yhdisteet, joiden COOH-ryhmän vety on korvattu positiivisella ionilla, kuten
30 natrium-ionilla, tai joissa se on liittynyt sopivaan amiiniin. Näitä suoloja valmistetaan kuten esimerkeissä 10 ja 11 kuvataan, saattamalla kaavan I mukainen happo reagoimaan sopivan emäksen kanssa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä myrkyttömiä alkyyl(C_1-C_4)estereitä ovat yhdisteet, joissa COOH-ryhmän OH on korvattu C_1-C_4 -alkoksilla. Niitä valmistetaan esimerkissä 9 kuvatulla tavalla saattamalla sopiva alkoholi reagoimaan kaavan I mukaisen hapon kanssa.

Ilmaisulla "alkyyli" tarkoitetaan suoria tai haarautuneita tyydyttyneitä hiilivetyryhmiä, jotka sisältävät ilmoitetun määrän C-atomeja.

10 Ilmaisulla "alempi alkyyl" tarkoitetaan suoria tai haarautuneita, tyydyttyneitä C_1-C_6 -hiilivetyryhmiä, joista esimerkkejä ovat metyyli, etyyli, isopropyyli, n-propyyli, butyyli, pentyyli, isopentyyli, heksyyli ym.

15 Ilmaisulla "vinyyli" tarkoitetaan hiilivetyryhmää $-CH=CH_2$.

Ilmaisulla "sykloheksyyli" tarkoitetaan tyydyttynyttä, monosyklistä 6 C-atomia sisältävää hiilivetyryhmää, jossa ei ole sivuketjuja.

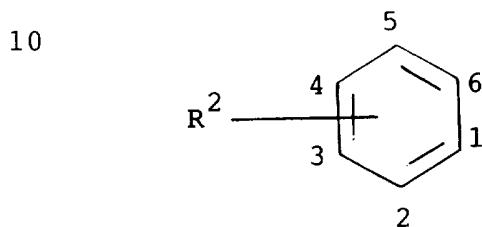
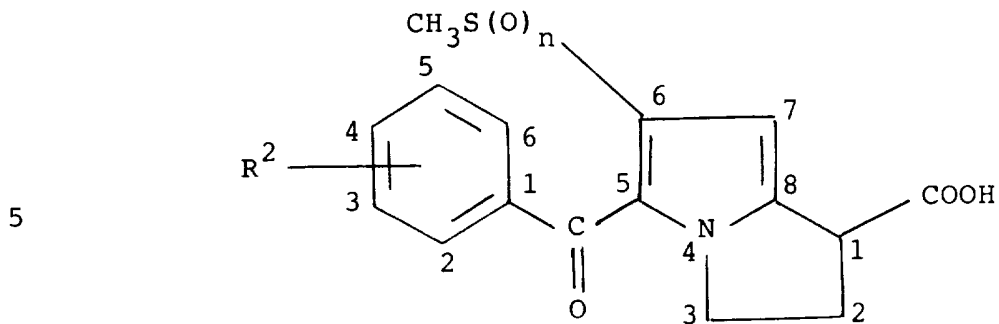
20 Ilmaisulla "syklopropyyli" tarkoitetaan tyydyttynyttä, monosyklistä, 3 C-atomia sisältävää hiilivetyryhmää, jossa ei ole sivuketjuja.

Ilmaisulla "alempi alkoksi" tarkoitetaan ryhmää $-OR$, jossa R on edellä määriteltä alempi alkyyl.

25 Ilmaisulla "alempi alkyyli" tarkoitetaan alkyylioryhmää, jonka alkyyliä on 1 - 5 hiiliatomia; esimerkkejä näistä ovat metyyli, etyyli, 2-propyyli, 2-butyyli ja pentyyli.

Ilmaisulla "trifluorimetyyli" tarkoitetaan kaavan F_3C mukaista substituenttia.

30 Keksinnön mukaisten yhdisteiden nimet noudattavat IUPAC-nomenklatuuria. Bentseenirenkaaseen liittyneen substituentin numero viittaa sen hiiliatomin numeroon, johon substituentti on liittynyt, seuraavien kaavojen mukaisesti.



15

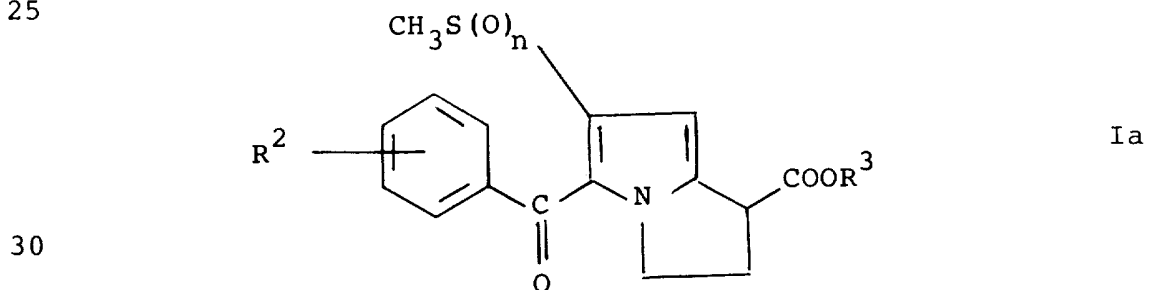
joissa kaavoissa R^2 ja n merkitsevät samaa kuin edellä.

Fenyyliarenkaan substituentti R^2 voi olla o-, m- tai p-asemassa.

Esimerkiksi yhdisteen nimi on 5-bentsoyyli-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo, kun R^2 on vety ja n on nolla.

Edullisen ryhmän keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä muodostavat kaavan I mukaisten yhdisteiden alkyyliesterit, joilla on kaava

25



30

joissa kaavassa R^2 merkitsee samaa kuin edellä, ja R^3 on C_1 - C_4 -alkyyli.

35

Tämän alaryhmän edullisia yhdisteitä ovat kaavan I mukaisten yhdisteiden metyyliesterit, joissa n on 1. Tämän ryhmän yhdisteistä esimerkkinä on metyyli-5-(4-bromibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-
 5 $\overline{[1,2-a]}$ pyrroli-1-karboksylaatti.

Toinen tähän alaryhmään kuuluva ryhmä käsittää kaavan I mukaisten yhdisteiden metyyliesterit, joissa n on 2. Esimerkkinä tämän tyyppin yhdisteistä on metyyli-5-(4-bromibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-
 10 $\overline{[1,2-a]}$ pyrroli-1-karboksylaatti.

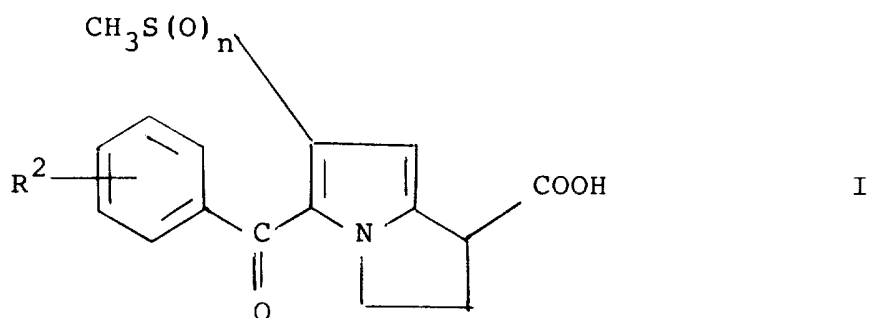
Edullisimman alaryhmän tässä ryhmässä muodostavat kaavan I mukaisten yhdisteiden metyyliesterit, joissa n on nolla, R² on metyyli, bromi, vinyyli, etyyli, etoksi, isopropoksi, metyyllitio, trifluorimetyyli, sykloheksyyli, n-propyyli tai syklopropyyli. Tämän ryhmän yhdisteistä voidaan mainita seuraavat yhdisteet:

metyyli-5-(4-metyyllitioibentsoyyli)-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/ $\overline{[1,2-a]}$ pyrroli-1-karboksylaatti;
 metyyli-5-(4-trifluorimetyyllibentsoyyli)-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/ $\overline{[1,2-a]}$ pyrroli-1-karboksylaatti;
 20 metyyli-5-(4-sykloheksyylibentsoyyli)-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/ $\overline{[1,2-a]}$ pyrroli-1-karboksylaatti;
 metyyli-5-(4-propyylibentsoyyli)-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/ $\overline{[1,2-a]}$ pyrroli-1-karboksylaatti;
 25 metyyli-5-(4-syklopropyylibentsoyyli)-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/ $\overline{[1,2-a]}$ pyrroli-1-karboksylaatti;
 metyyli-5-(4-bromibentsoyyli)-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/ $\overline{[1,2-a]}$ pyrroli-1-karboksylaatti;
 metyyli-5-(4-metyyllibentsoyyli)-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/ $\overline{[1,2-a]}$ pyrroli-1-karboksylaatti;
 30 metyyli-5-(4-vinyyllibentsoyyli)-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/ $\overline{[1,2-a]}$ pyrroli-1-karboksylaatti;
 metyyli-5-(4-etyyllibentsoyyli)-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/ $\overline{[1,2-a]}$ pyrroli-1-karboksylaatti;
 35 metyyli-5-(4-etoksibentsoyyli)-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/ $\overline{[1,2-a]}$ pyrroli-1-karboksylaatti;
 metyyli-5-(4-isopropoksibentsoyyli)-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/ $\overline{[1,2-a]}$ pyrroli-1-karboksylaatti.

Edullisimman keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden ryhmän muodostavat kaavan I mukaiset karboksyylihapot

5

10



jossa kaavassa R^2 ja n merkitsevät samaa kuin edellä.

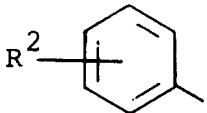
Tämän ryhmän edullisia yhdisteitä ovat kaavan I mukaiset karboksyylihapot, joissa n on 1 ja R^2 on bromi. Tämän alaryhmän yhdisteistä esimerkkinä on 5-(4-bromibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrroli[1,2-a]-pyrroli-1-karboksyylihappo.

Toinen tämän ryhmän edullinen alaryhmä on sellainen, jossa kaavan I mukaisessa karboksyylihapossa n on 2 ja R^2 on bromi. Tämän alaryhmän yhdisteistä esimerkkinä on 5-(4-bromibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo.

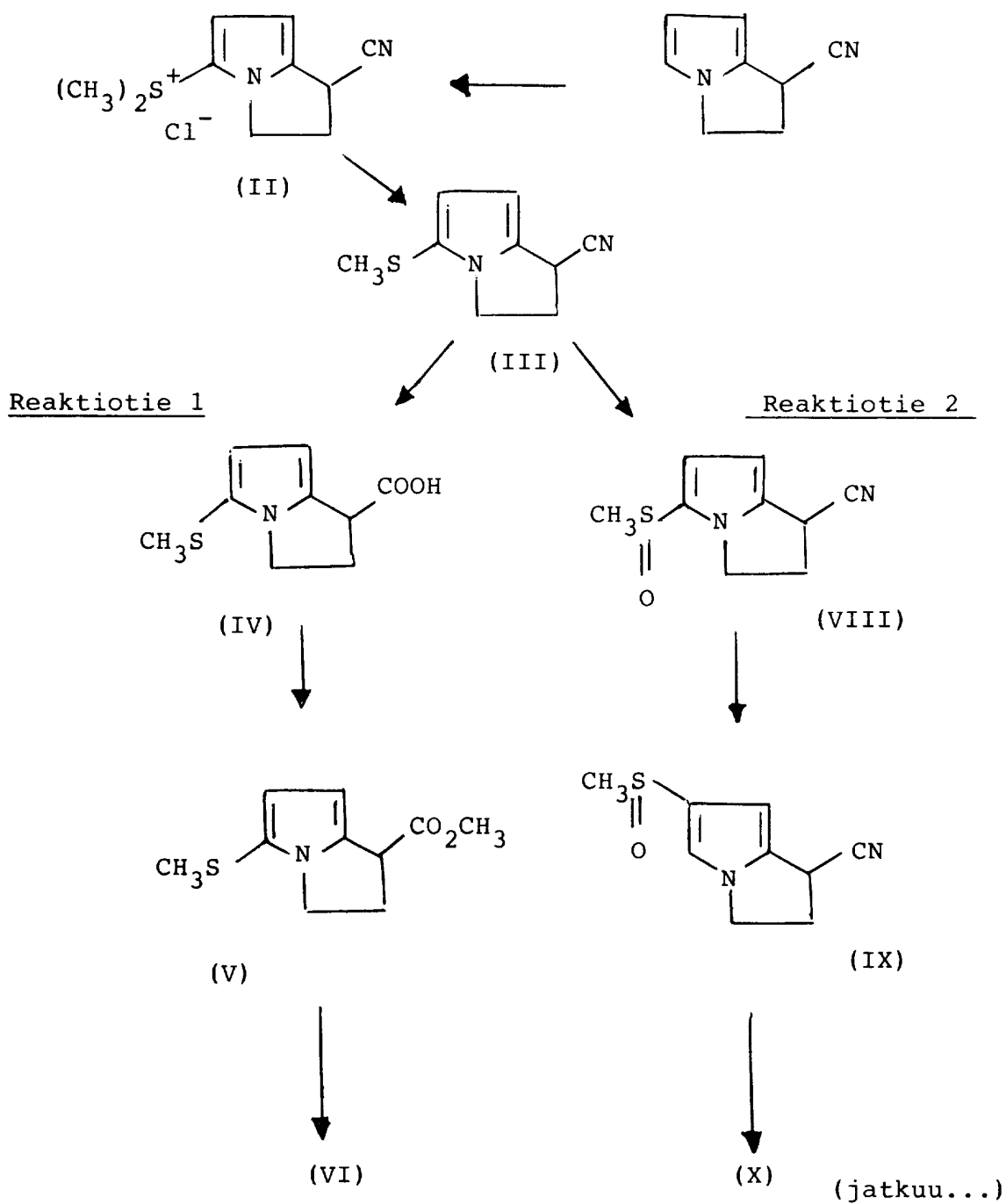
Edullisimpia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa n on nolla ja R^2 on vety, fluori, kloori, metoksi, bromi, metyyli, viinyli, etyyli, etoksi, isopropoksi, metyyli, trifluorimetyyli, sykloheksyyli, n-propyyli tai syklopropyyli. Tähän ryhmään kuuluvia yhdisteitä ovat esimerkiksi seuraavat yhdisteet:

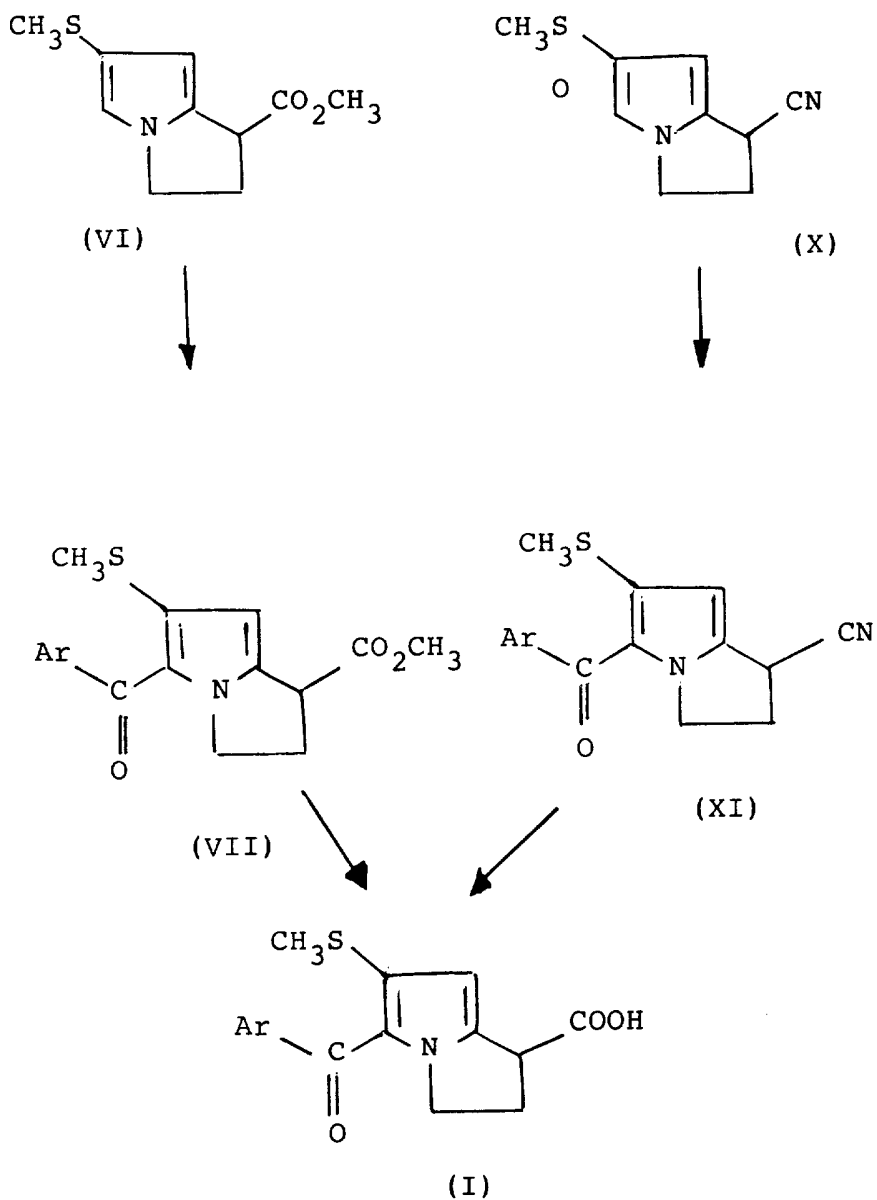
- 5-bentsoyyli-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-
[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo;
5-(4-fluoribentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo;
5 5-(4-klooribentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo;
5-(4-metoksibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo;
5-(4-bromibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-
10 3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo;
5-(4-metyylibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo;
5-(4-vinyylibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo;
15 5-(4-etyylibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo;
5-(etoksibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo;
5-(4-isopropyylibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-
20 dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo;
5-(4-metyylitiobentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-di-
hydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo;
5-(4-trifluorimetyylibentsoyyli)-6-metyylitio-
1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo;
25 5-(4-sykloheksyylibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-
dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo;
5-(4-n-propyylibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-
dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo ja
5-(4-syklopropyylibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-
30 dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa n on nolla ja R^2 merkitsee edellä määriteltä, valmistetaan seuraavan reaktiokaavion I reaktiotietä 1 tai 2 käyttäen, jossa kaa-

viossa ryhmästä R^2  käytetään merkintää Ar.

Reaktiokaavio I



Reaktiokaavio I (jatkoa)

Ensimmäiset reaktiovaiheet kaavan III mukaisen yhdisteen valmistamiseksi ovat molemmille reaktioteille samat.

Kaavan III mukainen yhdiste valmistetaan kondensoimalla 1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karbonitriili dimetyylisulfidin kanssa kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, joka kuumentamalla muutetaan kaavan III mukaiseksi yhdisteeksi.

Kondensointi suoritetaan lähtöainenitriilin reaktiolla N-kloorisukkinimididimetyylisulfidi-adduktin kanssa. Tämä suoritetaan sekoittamalla etukäteen jäähdytetty (typpikehässä noin $-5...-15^{\circ}\text{C}$:ssa, edullisesti noin -10°C :ssa) N-kloorisukkinimidi dikloorimetaanissa dimetyylisulfidin liuokseen vedettömässä dikloorimetaanissa noin 5 - 30 minuutin kuluessa, edullisesti noin 10 minuutin kuluessa. Sekoittamista jatketaan sitten noin 5 - 30 minuuttia, edullisesti noin 10 minuuttia, tässä lämpötilassa, lämpötila alennetaan noin $-35...-65^{\circ}\text{C}$:seen, edullisesti noin -55°C :seen, ja seokseen lisätään 1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-pyrroli-1-karbonitriilin liuos kuivassa dikloorimetaanissa, samalla koko ajan sekoittaen, noin 5 - 20 minuutin kuluessa, edullisesti noin 10 minuutin kuluessa. Jäähdyttäminen lopetetaan ja seoksen lämmitettyä huoneen lämpötilaan liuotin poistetaan vakuuissa. Lähtöaineena käytetyn nitriilin valmistus on kuvattu US-patenttijulkaisussa 4 140 698.

Jäännöksenä saatu kiinteä sulfoniumsuola (II) suspendoidaan orgaaniseen liuottimeen, edullisesti tolueeniin, ja suspensiota kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilassa typpikehässä noin 2 - 10 minuuttia, edullisesti noin 5 minuuttia. Liuotin dekantoidaan, seokseen lisätään tolueenia, ja seosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen noin 10 - 30 minuuttia, edullisesti noin 20 minuuttia. Tolueeniliuokset yhdistetään ja haihdutetaan. Jäännös uutetaan eetteriin, edullisesti etyylietteriin, ja eetteriliuos pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan öljy, joka lasketaan lyhyen silikageelikolonnin lävitse dikloorimetaanissa. Haihuttamalla liuotin saadaan öljy, joka on riittävän puhdas käytettäväksi seuraavaan reaktioon, mutta joka tarvittaessa voidaan puhdistaa suurpainenestekromatografialla (HPLC) käyttäen liuottimena edullisesti heksaani/etyyliasetaattiseosta. HPLC-kromatografin ja liuottimen haihuttamisen jälkeen saatu yhdiste (III) kiteytetään eetterin ja toisen orgaanisen liuottimen seoksesta, edullisesti eetteri/heksaaniseoksesta.

Reaktiotie 1

Reaktiotietä 1 käyttäen valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste hydrolysoimalla kaavan (III) mukainen yhdiste, esteröimällä kaavan (IV) mukainen yhdiste, saattamalla kaavan (V) mukainen yhdiste hapon vaikutuksesta toisiintumaan ja saattamalla kaavan (VI) mukainen yhdiste R^2 -substituoidun bentsoyylidikloridin kanssa.

Kaavan (III) mukaisen karbonitriilin liuos saatetaan reagoimaan vahvan vesipitoisen emäsliuoksen kanssa, edullisesti 85-%:isen KOH-vesiliuoksen kanssa. Saatua liuosta kuumennetaan palautusjäähdyttämällä noin 6 - 10 tuntia, edullisesti noin 8 tuntia. Alkoholit poistetaan, ja vesipitoinen jäännös uutetaan eetterillä. Vesifaasi tehdään happameksi noin pH-arvoon 3 vahvalla hapolla, kuten 10-%:isella kloorivetyhapolla, ja tuote uutetaan etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan vakuumissa. Jäännöksenä saatu kaavan (IV) mukainen karboksyylihapo liuotetaan eetteriin, ja liuokseen lisätään mooliyhdistämää diatsometaania eetterissä. Reaktion päätyttyä liuotin poistetaan, jolloin saadaan öljynä kaavan (V) mukainen esteri.

Metyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti (VI) valmistetaan saattamalla alkyyliesteri (V) liuotettuna dikloorimetaaniin reagoimaan hapon, edullisesti trifluorietikkahapon kanssa. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 0,25 - 2 tuntia, edullisesti 0,5 tuntia. Seokseen lisätään kyllästetty natriumbikarbonaatin vesiliuos, orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan dikloorimetaaniin ja liuos lasketaan lyhyen, neutraalilla alumiinoksidilla täytetyn kolonnin lävitse, jolloin saadaan kaavan (VI) mukainen yhdiste öljynä.

Metyyli-5-aryyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti (VII) saadaan asyloimalla kaavan (VI) mukainen yhdiste.

Metyyliesterin (VI) liuokseen vedettömässä orgaanisessa hiilivetyliuotuksessa, kuten tolueenissa, lisätään

sopivan R^2 -substituoidun bentsoehapon reaktiivinen johdannainen, esimerkiksi valmistusesimerkeissä määritelty bentsoyylikloridi. Liuosta kuumennetaan inertissä kaasukehässä (esim. typpi- tai argonkehässä) sellaisessa lämpötilassa ja sellaisen ajan, joka riittää reaktion loppuunviemiseen. Lämpötila on yleensä palautusjäähdytyslämpötila, jossa aikaa tarvitaan noin 3 - 8 tuntia yhdisteestä riippuen. Liuotin poistetaan ja jäännös puhdistetaan sinänsä tunnetuin menetelmin, esim. kromatografoimalla neutraalia aluminiumoksidia sisältävällä kolonnilla. Esterit eluotuvat orgaanisella liuottimella, edullisesti heksaani/etyyliasetaatiksioksella.

Saatu esteri (VII) hydrolysoidaan haluttaessa vastaavaksi karboksyylihapoksi (I).

Metyyliesterin (VII) liuokseen alkoholissa, esimerkiksi metanolissa, lisätään emäksen vesiliuosta, esimerkiksi natriumhydroksidiliuosta, ja saatua liuosta sekoitetaan noin 10 - 30°C:ssa, edullisesti huoneen lämpötilassa, noin 0,5 - 18 tuntia. Alkoholit poistetaan ja vesipitoinen jäännös uutetaan orgaanisella liuottimella, kuten eetterillä. Alkalinen vesifaasi tehdään happameksi, esim. 10-%:isella kloorivetyhapolla, ja tuote uutetaan orgaaniseen liuottimeen, kuten etyyliasetaatiksi. Kaavan (I) mukainen happo kiteytetään alalla hyvin tunnetuin menetelmin. Tätä menetelmää on kuvattu suoritusesimerkeissä 1 - 8.

5-substituoidun 1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihapon valmistusmenetelmä on kuvattu US-patenttijulkaisussa 4 347 186.

30

Reaktiotie 2

Vaihtoehtoisesti kaavan (I) mukaisia metyyliitiokarboksyylihappoyhdisteitä valmistetaan karbonitriileistä reaktiotietä 2 käyttäen.

35

Reaktiotietä 2 käyttäen kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan hapettamalla kaavan (III)

mukainen yhdiste kaavan (VIII) mukaiseksi yhdisteeksi, saattamalla kaavan (VIII) mukainen yhdiste hapon vaikutuksesta toisiintumaan kaavan (IX) mukaiseksi yhdisteeksi, joka pelkistetään kaavan (X) mukaiseksi yhdisteeksi, josta reaktiossa R^2 -substituoidun bentsoyylidikloridin kanssa ja hydrolysoimalla reaktiotuote saadaan kaavan (XI) mukainen yhdiste.

Kaavan (III) mukaisen yhdisteen jäähdytettävään (noin 0°C) liuokseen alkoholissa, kuten metanolissa, lisätään noin 10 - 40 minuutin aikana, edullisesti noin 20 minuutin aikana koko ajan sekoittaen hapetinta, edullisesti natriumperjodaatin vesiliuosta. Jäähdytys lopetetaan ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa noin 2 - 5 tuntia, edullisesti noin 3 tuntia, jonka jälkeen kaavan (VIII) mukainen yhdiste otetaan talteen tunnetulla tavalla.

Kaavan (VIII) mukainen 5-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karbonitriili muutetaan vastaavaksi kaavan (IX) mukaiseksi 6-metyylisulfinyyliyhdisteeksi saattamalla kaavan (VIII) mukainen yhdiste reagoimaan hapon, kuten trifluorietikkahapon kanssa sopivassa halogenoidussa hiilivetyliuottimessa, kuten dikloorimetaanissa, noin 0,5 - 3 tunnin ajan noin $10 - 50^{\circ}\text{C}$:ssa, edullisesti noin 2 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Liuos laimennetaan 200 - 300 ml:lla orgaanista liuotinta, edullisesti 250 ml:lla bentseeniä, ja haihdutetaan. Saatua tuote viedään lyhyeen silikageelikolonniin ja sulfokside (IX) eluoidaan etyyliasetaatti/trietyyliamiiniseoksella.

Kaavan (X) mukainen 6-metyylitiokarbonitriiliyhdiste valmistetaan pelkistämällä menetelmällä, jonka ovat kuvanneet Olah et al., Synthesis, 137 (1978).

Jodijauhetta (0,5 - 3 ekv., edullisesti 1 ekv) lisätään inertissä kaasukehässä, esimerkiksi typpikehässä sekoittaen trifenyylifosfiinin (0,5 - 3 ekv, edullisesti 1,15 ekv) liuokseen kuivassa asetonitriilissä. Seokseen

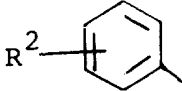
lisätään sulfoksidia (IX) (1 ekv.) kuivassa asetonitriilissä (1 - 5 ml/mmol, edullisesti 2,5 ml/mmol) ja jauhettua natriumjodidia (1 - 3 ekv., edullisesti 2 ekv.). Reaktio on päättynyt noin 0,5 - 5 minuutissa, tavallisesti noin 1 minuutissa. Noin 3 - 8 minuutin sekoittamisen jälkeen, edullisesti noin 5 minuutin sekoittamisen jälkeen liuos kaadetaan eetterin ja 2 - 10-%:isen, edullisesti 5-%:isen natriumtiosulfaatin vesiliuoksen seokseen. Eetterifaasi erotetaan ja pestään 5-%:isella natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Raakamateriaali puhdistetaan kromatografoimalla lyhyessä silikageelikolonnissa jolloin eluoimalla dikloorimetaanilla saadaan yhdiste (X).

Kaavan (XI) mukainen 5-bentsoyyli-6-metyyliitiopyrroli-1-karbonitriili valmistetaan yhdisteestä (X) seuraavasti: epäpuhtaan sulfidin (X) liuosta ksyleenissä, joka sisältää sopivaa happokloridia, kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilassa yhdisteestä riippuen noin 5 - 35 tuntia. Reaktion päätyttyä lisätään alkoholia, kuten metanolia ylimääräisen happokloridin esteröimiseksi, ja seos haihdutetaan. Jäännös lietetään aluminiumoksidin kanssa sopivaan orgaaniseen liuotinsysteemiin ja viedään lyhyeen kolonniin, josta tuote eluoidaan.

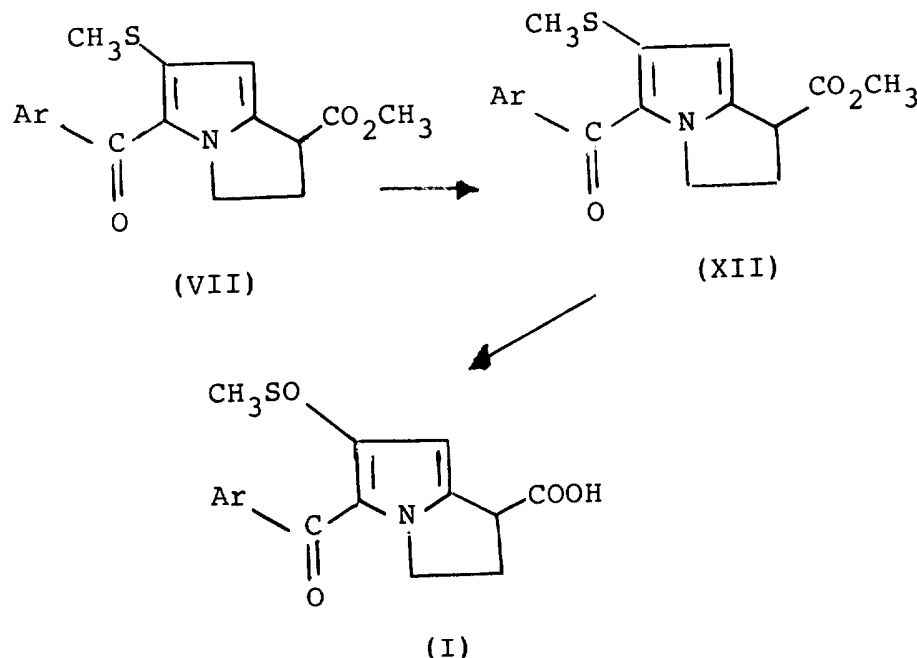
Kaavan (I) mukainen 5-bentsoyyli-6-metyyliitiokarboksyylihappo valmistetaan hydrolysoimalla kaavan (XI) mukaisesta karbonitriiliyhdisteestä.

Nitriilin (XI) (0,5 - 2 ekv., edullisesti 1 ekv.) liuosta alkoholissa, kuten etanolissa, joka sisältää natriumhydroksidia ja vettä, kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilassa yhdisteestä riippuen noin 3 - 15 tuntia. Alkoholi poistetaan ja vesifaasi laimennetaan vedellä ja uutetaan eetterillä. Alkalinen vesifaasi tehdään happeksi edullisesti 1-n kloorivetyhapolla ja tuote uutetaan orgaaniseen liuottimeen, edullisesti etyyliasetaattiin, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännöksenä saatu kiinteä tuote kiteytetään orgaanisesta liuottimesta, edullisesti etyyliasetaatista.

Mettyylisulfinyyliyhdisteiden valmistus

5-bentsoyyli-6-mettyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappoja valmistetaan reaktiokaavion I reaktiotietä 1 noudattaen, jolloin saadaan kaavan (VII) mukainen yhdiste. Kaavan (VII) mukainen yhdiste muutetaan sulfinyyliyhdisteeksi seuraavan reaktiokaavion mukaisesti, jossa kaaviossa ryhmästä R^2  käytetään merkintää Ar.

Reaktiokaavio II



Mettyyli-5-bentsoyyli-6-mettyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrroli[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatin (VII) liuokseen alkoholissa, edullisesti metanolissa, lisätään sekoittaen noin $-5...5^{\circ}\text{C}$:ssa, edullisesti noin 0°C :ssa sopivaa hape-

30 tinta, edullisesti natriumperjodaatin vesiliuosta. Seos saa lämmitä huoneen lämpötilaan ja reaktion kulkua seurataan ohutkerroskromatografialla (TLC). Yleensä reaktio on päät-

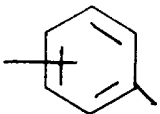
35 tynyt noin 1 - 2 tunnissa. Alkoholilla poistetaan alennetussa paineessa, vesipitoinen jäännös kyllästetään natriumkloridilla ja tuote uutetaan orgaaniseen liuottimeen, edullises-

ti etyyliasetaattiin. Uute pestään laimealla natriumbikar-
bonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivataan.

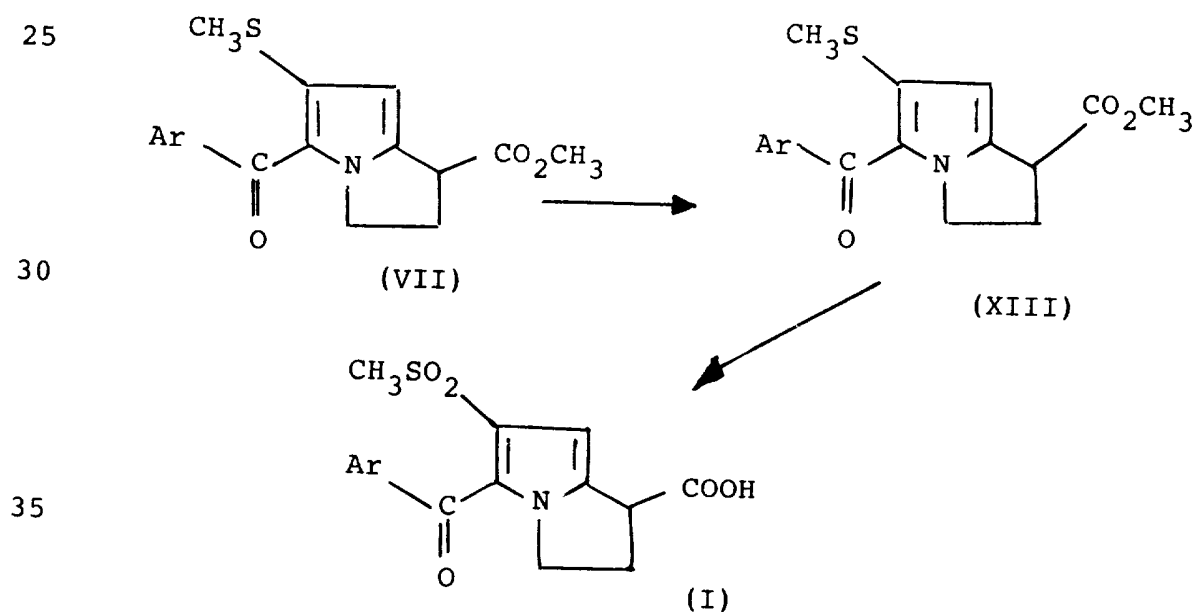
5 Metyyli-5-bentsoyyli-6-metyylisulfinyyli-1,2-di-
hydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaattia (XII)
saadaan kvantitatiivisella saannolla. Yhdiste kiteytetään
alkoholista, kuten metanolista. Esteri muutetaan 5-bentso-
yyli-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-
pyrroli-1-karboksyylihapoksi reaktiokaaviossa I esitetyllä
10 menetelmällä, jolla yhdiste (VII) muutettiin kaavan (I) mu-
kaiseksi yhdisteeksi.

Mettyylisulfonyyliyhdisteiden valmistus

5-bentsoyyli-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-
pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappoja valmistetaan
15 reaktiokaavion reaktiotien 1 mukaisesti kaavan (VII) mukai-
sen yhdisteen muodostumiseen saakka. Tämän jälkeen kaavan
(VII) mukainen yhdiste hapetetaan sulfonyyliyhdisteeksi
(XIII), joka sitten hydrolysoidaan kaavan (I) mukaiseksi
hapoksi seuraavan reaktiokaavion mukaisesti, jossa kaavios-

20 sa ryhmästä R^2  käytetään merkintää Ar.

Reaktiokaavio III



Metyyli-5-bentsoyyli-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatin (VII) suspensioon vedettömässä dikloorimetaanissa lisätään sekoittaen noin -5...+5°C:ssa, edullisesti noin 0°C:ssa kiinteätä hapetinta, edullisesti m-klooriperbentsoehappoa. Noin 0,5 - 2 tunnin kuluttua, edullisesti noin tunnin kuluttua noin 0°C:ssa, liuos pestään laimealla natriumbikarbonaattiliuoksella ja haihdutetaan. Saatu metyyli-5-bentsoyyli-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti (XIII) uutetaan dikloorimetaani/metanoli-seoksella ja esteri muutetaan karboksyylihapoksi (I) noudattaen reaktiokaavion I menetelmää, jolla yhdiste (VII) muutetaan kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi. Tässä tapauksessa saadaan 5-bentsoyyli-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo.

On ymmärrettävä, että edellä kuvattujen yhdisteiden eristäminen riippumatta siitä, onko sitä kuvattu selityksessä tai esimerkeissä, voidaan suorittaa millä tahansa sopivalla eristämisen- ja puhdistamismenetelmällä, kuten esimerkiksi suodattamalla, uuttamalla, kiteyttämällä, kolonnikromatografialla, ohutkerroskromatografialla tai paksukerroskromatografialla tai näiden menetelmien yhdistelmällä. Näitä erotus- ja eristämismenetelmiä on kuvattu seuraavissa valmistus- ja suoritusesimerkeissä.

Voidaan kuitenkin käyttää muita samanarvoisia menetelmiä. Näiden yhdisteiden suolat eristetään myös tavanomaisin menetelmin, esimerkiksi haihduttamalla reaktioseos kuiviin ja puhdistamalla suola tavanomaisella menetelmällä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä, myrkyttömiä suoloja valmistetaan käsittelemällä vapaata happoa sopivalla määrällä farmaseuttisesti hyväksyttävää emästä. Sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä emäksiä ovat esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, litiumhydroksidi, ammoniumhydroksidi, kalsiumhydroksidi, magnesiumhydroksidi, ferrohydroksidi, sinkkihydroksidi, kuparihydroksidi, mangano-

- hydroksidi, aluminiumhydroksidi, ferrihydroksidi, mangaanihydroksidi, isopropyyliamiini, trimetyyliamiini, dietyyliamiini, trietyyliamiini, tripropyyliamiini, etanoliamiini, 2-dimetyyliaminoetanoli, 2-dietyyliaminoetanoli, lysini, arginiini, histidiini, kofeiini, prokaiini, hydrabamiini, koliini, betaiini, etyleenidiamiini, glukosamiini, metyyli-glukamiini, teobromiini, puriinit, piperatsiini, piperidiini, N-etyylipiperidiini, polyamiinihartsit ym. Reaktio suoritetaan vedessä mahdollisesti inertin veden kanssa sekoittuvan orgaanisen liuottimen läsnäollessa noin 0 - 100°C:ssa, edullisesti huoneen lämpötilassa. Tyypillisiä inerttejä veden kanssa sekoittuvia orgaanisia liuottimia ovat metanoli, etanoli, isopropanoli, butanoli, aseton, dioksaani ja tetrahydrofuraani. Kaavan (I)
- 15 mukaisen yhdisteen ja emäksen moolisuhde valitaan halutun suolan mukaan. Esimerkiksi valmistettaessa kalium- tai magnesiumsuoloja kaavan (I) tai (2) mukaista lähtöainehappoa käsitellään neutraalin suolan saamiseksi vähintään 0,5 mooliekvivalentilla farmaseuttisesti hyväksyttävää emästä. Aluminiumsuolojen valmistamiseksi kaavan (I) mukaista yhdistettä käsitellään vähintään 1/3 mooliekvivalentilla farmaseuttisesti hyväksyttävää emästä, kun halutaan muodostaa neutraalisuola.
- 20 Kaavan I mukaisen yhdisteen suola voidaan jälleen muuttaa vapaaksi hapoksi tekemällä suola happameksi hapolla, edullisesti epäorgaanisella hapolla, esim. kloorivetyhapolla, rikkihapolla tms. noin 0 - 50°C:ssa, edullisesti huoneen lämpötilassa.
- 25 Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä, myrkyttömiä estereitä valmistetaan esteröimällä vastaava vapaa happo alkoholareagenssilla, esim. C₁-C₄-alkanolilla. Reaktio suoritetaan vahvan hapon, kuten booritrifluoridin, kloorivedyn, rikkihapon, p-tolueenisulfonihapon tms. läsnäollessa. Alkoholareagenssi voi
- 30 toimia myös reaktioliuottimena. Reaktio voidaan haluttaessa suorittaa inertissä orgaanisessa liuottimessa, johon
- 35

vapaa happo ja alkoholireagenssi liukenevat, esimerkiksi hiilivetyliuottimessa, kuten heksaanissa, iso-oktaanissa, dekaanissa, sykloheksaanissa, bentseenissä, tolueenissa ja ksyleenissä, halogenoidussa hiilivedyssä, kuten metyleenikloridissa, kloroformissa ja dikloorietaanissa, tai eeterissä, kuten dietyylieetterissä, dibutyylieetterissä, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa ym. Reaktio suoritetaan noin 0°C:n ja reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilan välillä olevassa lämpötilassa, edullisesti käyttäen kloorivetyä noin 15 - 35°C:ssa.

Tuote eristetään tavanomaisella menetelmällä, esimerkiksi laimentamalla reaktioseos vedellä, uuttamalla vesipitoinen seos veden kanssa sekoittumattomalla orgaanisella liuottimella, kuten dietyylieetterillä, bentseenillä, metyleenikloridilla tms., yhdistämällä uutteen, pesemällä ne neutraaliksi vedellä ja haihduttamalla liuotin alennetussa paineessa.

Edullisia estereitä ovat seuraavista alkoholeista johdetut esterit: metyylialkoholi, etyylialkoholi, propyylialkoholi, isopropyylialkoholi, butyylialkoholi ja 2-butylialkoholi.

Vaihtoehtoisesti alkyyliestereitä voidaan valmistaa transesteröimällä sinänsä tunnetuin menetelmin. Transesteröinti suoritetaan edullisesti lähtien alemmasta esteristä esim. metyyliesteristä, joka muutetaan korkeammaksi esteriksi. Käyttämällä olennaisesti ylimäärin alempaa esterää voidaan korkeampi esteri transesteröidä myös alemmaksi esteriksi.

Yhteenvetona edellisestä kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä, myrkyttömiä alkyyli(C₁-C₄)estereitä ja suoloja valmistetaan hydrolysoimalla kaavan (VII) tai (XI) mukaisista yhdisteistä, jolloin saadaan vastaava kaavan (I) mukainen vapaa happo, esteröimällä kaavan (I) mukainen happo vastaavaksi kaavan (I) mukaisen yhdisteen esteriksi, muuttamalla kaavan (I) mukainen happo vastaavaksi suolaksi; hydrolysoimalla kaavan (I) mukaisen yhdisteen esteri tai suola vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi vapaaksi hapoksi; transesteröimällä kaavan (I)

mukaisen yhdisteen esteriksi; muuttamalla kaavan I mukaisen yhdisteen esteriksi vastaavaksi kaavan I mukaisen yhdisteen suolaksi; muuttamalla kaavan I mukaisen yhdisteen suola vastaavaksi kaavan I mukaisen yhdisteen esteriksi; muuttamalla kaavan I mukaisen yhdisteen suola toiseksi suolaksi, tai hapettamalla kaavan I mukainen yhdiste, jossa n on nolla, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa n on 1 tai 2.

Edellä määritellyt kaavan I mukaiset uudet yhdisteet ja niiden farmseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit ovat käyttökelpoisia analgeettisia, tulehduksenvastaisia, kuumetta alentavia, verisuonten kouristuksia estäviä, verihiutaleiden aggregoitumista estäviä, fibrinolyyttisiä ja sileiden lihasten rentouttaja-aineita. Voimakkaan tulehduksenvastaisen ja analgeettisen aktiviteettinsa ansioista niiden edullisin käyttöala on analgeetteina ja tulehduksenvastaisina aineina. Näitä yhdisteitä voidaan käyttää sekä ennaltaehkäisevinä että terapeuttisina aineina.

Näitä yhdisteitä sisältävät koostumukset ovat käyttökelpoisia tulehduksen ja/tai kivun poistamiseen. Niillä voidaan siten käsitellä lihasluurankosysteemin nivelten ja muiden kudosten tulehdustiloja, kuten tulehdustiloja, jotka johtuvat reumatismista, ruhjevammoista, haavoista, nivelrikosta, luunmurtumista, vaurioitumisen jälkeisistä tiloista, bakteeri-infektioista tai kihdistä. Joidenkin edullisten yhdisteiden analgeettinen ja tulehduksenvastainen aktiviteetti on selvästi parempi kuin tiettyjen lähteiden tunnettujen yhdisteiden aktiviteetti. Näiden erityisen edullisten yhdisteiden analgeettinen ja tulehduksenvastainen aktiviteetti on lisäksi joihinkin alalla tunnettuihin verrattuna, esimerkiksi asetosalisyylilihappoon verrattuna huomattavasti parempi. Niissä tapauksissa, joissa tulehdustilaan liittyy kipua ja kuumetta, keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää tulehdyksen lievittämisen lisäksi näiden lievittämiseen. Yhdisteitä voidaan käyttää myös sellaisen kivun lievittämiseen, joka ei liity tulehdukseen, esim. migreenin, leikkauksen jälkeisen kivun ym. lievittämiseen.

Koe-eläimillä suoritettut seulontakokeet tulehduksenvastaisen vaikutuksen toteamiseksi käsittivät rotan jalassa karrageenilla aiheutetun tulehduskokeen [Winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111:544 (1962)]
 5 rotan puuvillapellettigranuloomakokeen [Meier et al., Experientia, 6:469, (1959)] ja sen modifikaation; adjuvanttiartriittikokeen [Pearson, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91:95 (1956)] ja in vitro kokeet, esimerkiksi kokeet, joissa käytettiin nivelreumapotilaiden nivelvoid-
 10 kudosviljelmiä [Dayer et al., J. Exp. Med., 145:1399 (1977)].

Koe-eläimillä suoritettut seulontakokeet analgeettisen vaikutuksen toteamiseksi käsittivät hiiren vääntelykokeen [Hendershot ja Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther.
 15 125:237 (1959)].

Kuumetta alentava aktiviteetti voidaan yleensä mitata edellä mainituissa tulehduksenvastaista vaikutusta osoittavissa kokeissa.

Verihiutaleiden aggregoitumisen estopotentiaali määritetään turbidometrisesti [Born, J. Physiol. (Lontoo),
 20 162:67p, (1962)].

Mahdollinen sileiden lihasten rentoutusvaikutus määritetään in vitro [Vickery, Prostaglandins Med., 2:299
 (1979), tai Vickery, Prostaglandins Med., 2:225 (1979)].

Tulehduksenvastaisen aktiviteetin seulontakokeet
 25 Oraalinen tulehduksenvastainen aktiviteetti määritetään aiheuttamalla karrageenilla tulehdus rotan jalkaan menetelmällä, jonka ovat kuvanneet Winter et al., Proc. Soc. Biol. Med. 111:544-547 (1962).

Materiaalit ja menetelmät
 30

Kokeissa käytetään 80 - 90 g painavia naarasrottia. Kokeiltavia yhdisteitä annetaan pakkosyötöllä 1 ml:ssa väliainetta tuntina O. Tuntina 1 injektoidaan oikeaan takajalkaan 0,05 ml 1-%:ista karrageeniliuosta (0,9 -%:isessa NaCl-liuoksessa). Tämä injektio aineuttaa jalan tulehtumisen. Rotat tapetaan tuntina 4, jolloin molemmat takajalat poistetaan ja punnitaan erikseen.

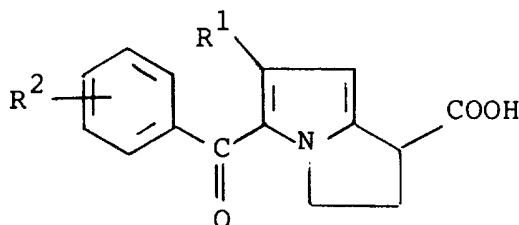
Tulos

Jalan koon lisääntyminen %:eina lasketaan seuraavasti:

$$\frac{\text{oikean jalan paino} - \text{vasemman jalan paino}}{\text{vasemman jalan paino}} \times 100$$

Mitä pienempi jalan koon kasvu on, sitä vähäisempi on tulehdus ja sitä parempi tulehduksenvastainen aktiviteetti.

Koeyhdisteiden tulehduksenvastaiset aktiviteetit standardina käytetyn fenyylibutatsonin (aktiviteetti = 1) suhteen olivat seuraavat:



	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>Tulehduksen vastainen aktiviteetti</u>
20	CH ₃ S	CH ₃	4
	CH ₃ S	H	2

Analgeettisen aktiviteetin seulontakokeet

Oraalinen analgeettinen aktiviteetti määritettiin käyttäen hiiren vääntelykoetta menetelmällä, jonka ovat kuvanneet Hendershot ja Forsaith (J. Pharmacol. Exp. Ther., 125:237-240, 1959).

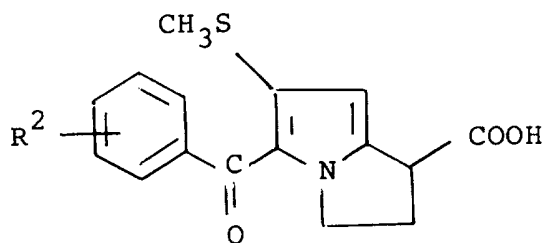
Materiaalit ja menetelmät

Koeyhdisteitä annetaan oraalisesti pakkosyötöllä vesiväliaineessa tuntina 0 18 - 20 g painaville uros-puolisille Swiss-Webster-hiirille. 20 minuuttia myöhemmin hiiret saivat intraperitoneaalisesti injektiona 0,25 ml 0,02-%:ista fenyylikinoniliuosta. Tämä liuos aiheuttaa hiirien vääntelyä.

Tulos

Vääntelevien hiirien kokonaislukumäärä ja vääntelyjen määrä hiirtä kohti osoittaa koeyhdisteen aktiviteetin; mitä vähemmän hiirtä kohti on vääntelyjä sitä parempi on yhdisteen aktiviteetti.

Koeyhdisteiden analgeettiset aktiviteetit verrattuna standardiin asetosalisyylihappoon (vaikutus = 1), ovat seuraavat:



R^2	<u>Analgeettinen aktiivisuus</u>
CH_3	350
H	90

Kaavan I mukaisten aktiivisten yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien myrkyttömien estereiden ja suolojen lääkeanto sopivan farmaseuttisen koostumuksen muodossa voi tapahtua millä tahansa sellaisella tavalla, jota käytetään tulehduksen, kivun tai kuumeen käsittelyyn tai ennaltaehkäisyyn. Koostumus voidaan antaa oraalisesti, parenteraalisesti tai paikallisesti kiinteänä, puolikiinteänä tai nestemäisenä annosmuotona, kuten tabletteina, suppositoreina, pillereinä, kapsелеina, jauheina, liuoksina, suspensioina, emulsioina, voitenä, vesinä, aerosoleina, salvoina ym., jotka ovat edullisesti sopivina annosyksikköinä annostuksen helpottamiseksi. Koostumukset sisältävät tavanomaisia farmaseuttisia kantajaineita tai täyteaineita ja kaavan I mukaista aktiivista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää, myrkyttöntä esterä tai suolaa ja mahdollisesti muita lääkeaineita, farmaseuttisia lisäaineita, apuaineita yms.

Seuraavat valmistukset ja esimerkit kuvaavat keksintöä.

Valmistuksissa ja esimerkeissä käytetyt roomalaiset numerot viittaavat reaktiokaavioissa oleviin reaktio-

5

Valmistukset

Valmistukset 1 - 3 kuvaavat sellaisten yhdisteiden valmistusta, jotka ovat välituotteita valmistettaessa reaktiotietä 1 käyttäen 5-bentsoyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-

10

3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappoja.

Valmistukset 4 - 6 kuvaavat sellaisten yhdisteiden valmistusta, jotka ovat välituotteita 5-bentsoyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihapon synteesissä reaktiotietä 2 käyttäen.

15

Valmistus 1

5-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karbonitriili (III)

N-kloorisukkinimidin (1,15 g) liuos 40 ml:ssa dikloorimetaania jäähdytettiin tyypikehässä -10°C:seen (haudelämpötila), ja siihen lisättiin sekoittaen 10 minuutin kuluessa tipoittain dimetyylisulfidin (1 ml) liuos 10 ml:ssa dikloorimetaania. Seosta jäähdytettiin samassa lämpötilassa vielä 10 minuuttia, sitten haudelämpötila laskettiin -55°C:seen, ja seokseen lisättiin sekoittaen 10 minuutin aikana tipoittain 1,2-dihydro-

20

25

30

35

3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karbonitriilin (1,08 g) liuos kuivassa dikloorimetaanissa. Jäähdytyshaude poistettiin ja seoksen lämmentyä huoneen lämpötilaan liuotin poistettiin vakuumissa. Jäännöksenä saatu kiinteä sulfoniumsuola (II) suspendoitiin tolueeniin (100 ml) ja suspensioita kuumennettiin palautusjäähdyttämällä tyypikehässä 5 minuuttia. Liuotin dekantoi, pohjalle jääneeseen liukenemattomaan terva-ainaan lisättiin 100 ml tolueenia ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 20 minuuttia. Tolueeniliuokset yhdistettiin ja haihdu-
tettiin. Jäännös liuotettiin eetteriin, eetteriliuos pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haih-

dutettiin vakuumissa, saatu öljy kromatografoitiin dikloorimetaanissa lyhyessä silikageelikolonnissa. Haihduttamalla liuotin saatiin lähes väritön öljy (1,20 g), joka oli riittävän puhdas seuraavaan reaktiovaiheeseen.

5 Analyysiä varten puhdistettiin näyte suurpainenestekromatografialla (HPLC) (lichosorb-kolonne; 50 x 0,95 cm) käyttäen eluointiliuottimena heksaani-etyyliasetatiseosta (85:15) paineella 7590 kPa ja virtausnopeudella 9,7 ml/min. Sulfidin (III) retentioaika oli 13,5 min.

10 Haihduttamalla liuotin saatiin kiteinen tuote, joka kiteytettiin uudelleen eetteri-heksaaniseoksesta, sp. 58 - 58,5°C.

Valmistus 2

15 5-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihapon (IV) ja 5-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrolimetyyliesterin (V)

valmistus

85-%:isen kaliumhydroksidin (53,0 g, 0,805 mol) liuos 500 ml:ssa vettä lisättiin metyyliisulfidin (III) (53,0 g, 0,29 mol) liuokseen alkoholissa ja saatua liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 8 tuntia. Alkoholista poistettiin vakuumissa ja vesipitoinen jäännös uutettiin 2 x 300 ml:lla eetteriä. Vesifaasi tehtiin happameksi noin pH-arvoon 3 10-%:isella kloorivetyhapolla ja tuote uutettiin etyyliasetattiin. Uute pestiin vedellä (3 x 100 ml), kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin vakuumissa, jolloin saatiin yhdiste (IV).

25

Saatu karboksyylihappo (IV) liuotettiin eetteriin, ja liuokseen lisättiin ylimäärin diatsomeetanin eetteriliuosta. Reaktion päätyttyä liuotin poistettiin vakuumissa, ja haihdutusjäännöksenä saatiin öljymäinen metyyli-5-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti (V) 80 %:n saannolla. Sillä oli seuraavat fysikaaliset tunnuks.

30

UV : 222, 252 nm (6170, 7240)

IR (CHCl₃): 1742 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 2,28 (s, 3H); 2,83 (m, 2H); 3,80 (s, 3H);
4,10 (m, 3H); 6,00 (d, 1H, J = 4 Hz);
6,36 (d, 1H, J = 4 Hz)

MS : 211 (M⁺)

Valmistus 3

Metyyli-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo(1,2-a)-
pyrroli-1-karboksylaatin (V) valmistus

Metyyliesterin (V) (3,0 g) liuokseen 30 ml:ssa dikloorimetaania lisättiin 28 ml trifluorietikkahappoa, ja liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 0,5 tuntia. Hapon neutraloimiseksi liuokseen lisättiin natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta, orgaaninen faasi erotettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin vakuumissa. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin ja kromatografoitiin lyhyessä kolonnissa neutraalilla aluminiumoksidilla (30 g). Haihduttamalla liuotin saatiin öljymäinen yhdiste (VI) 75 %:n saannolla.

Valmistus 4

5-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo(1,2-a)-
pyrroli-1-karbonitriilin (VIII) valmistus

Metyylisulfidin (III) (1,20 g) liuos 30 ml:ssa metanolia jäähdytettiin 0°C:seen, ja liuokseen lisättiin 20 minuutin kuluessa sekoittaen natriumperjodaatin (1,58 g) liuos 30 ml:ssa vettä. Jäähdytys haude poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Metanoli poistettiin vakuumissa ja jäännös uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 150 ml). Vesifaasi laimennettiin vedellä, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja uutettiin jälleen 150 ml:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt uutteen kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin vakuumissa, jolloin saatiin 1,27 g öljymäistä sulfoksidia (VIII), joka oli riittävän puhdasta käytettäväksi suoraan 6-metyylisulfinyyliyhdisteen (IX) synteesiin. Yhdisteellä (VIII) oli seuraavat NMR-spektrin absorptiot (CDCl₃).

- 2,83 - 3,17 (m, 2H)
 2,93 (s, 3H)
 3,94 - 4,57 (m, 3H, N)
 5,32 (m, 1H)
 5 6,58, 6,60 (dubletit, kokonaan 1H,
 J = 4Hz).

Valmistus 5

6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-

[1,2-a]pyrroli-1-karbonitriilin (IX) valmistus

- 10 Metyyilisulfoksidin (VIII) (1,05 g) liuos 20 ml:ssa
 kuivaa dikloorimetaania, joka sisälsi 10 ml trifluori-
 etikkahappoa, sai seistä huoneen lämpötilassa 110 minuut-
 tia. Liuos laimennettiin 250 ml:lla bentseeniä ja haih-
 dutettiin vakuumissa. Saatu tumma öljy pantiin lyhyeen
 15 silikageelikolonnein (10 x 2,5 cm). Kolonni eluoitiin
 dikloorimetaanilla (ei-polaaristen epäpuhtauksien pois-
 tamiseksi), sitten etyyliasetaattitrietyyliamiiniseoksel-
 la (95:5) (värillisen aineksen poistamiseksi) ja sulfok-
 sidi (IX) eluoitiin kolonnista etyyliasetaatti-trietyy-
 20 liamiiniseoksella (9:5), jolloin saatiin 1,02 g öljymäis-
 tä sulfoksidia (IX), jota käytettiin seuraavassa valmis-
 tuksessa ilman enempää puhdistamista.

- Toistamalla tämä reaktio käyttäen 4,82 g sulfok-
 sidiseosta (VIII) saatiin 4,27 g öljymäistä sulfoksid-
 25 isomeerien (IX) seosta.

NMR (CHCl₃):

- 2,79 - 3,21 (m, 2H)
 2,81 (s, 3H)
 3,88 - 4,57 (m, 3H)
 30 6,47 (s, 1H)
 7,12 (s, 1H).

Valmistus 6

6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/1,2-a/pyr-
 roli-1-karbonitriilin (X) valmistus

- 35 Sulfoksidi (X) pelkistetään sulfidiksi (X) me-
 netelmällä, jonka ovat kuvanneet G. A. Olag et al., Synt-
 hesis, 137 (1978).

Trifenyylifosfiinin (1,15 ekv.) liuokseen kuivassa asetonitriilissä (10 ml/mmol sulfoksidia) lisättiin typpikehässä sekoittaen jauhemaista jodia (1 ekv.). Seosta sekoitettiin, kunnes jodin väri oli hävinnyt ja
5 oli muodostunut keltainen suspensio. Siihen lisättiin yhtenä annoksena sulfoksidi (IX) (ekv.) kuivassa asetonitriilissä (2,5 ml/mmol sulfoksidia). Seosta sekoitettiin ja sen väri muuttui nopeasti tummaksi. Ohutkerroskromatografia osoitti reaktion päättyneen 1 minuutin
10 kuluttua. Seosta sekoitettiin korkeintaan 5 minuuttia, sitten se kaadettiin 5-%:isen natriumtiosulfaattiliuoksen ja eetterin seokseen. Seosta ravisteltiin, kunnes jodin väri hävisi. Eetterifaasi erotettiin, pestiin 5-%:isella natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin vakuumissa. Raakatuote puhdistettiin lyhyessä silikageelikolonnissa (30 g/g raakatuotetta) käyttäen dikloorimetaania. Ylimääräinen tri-
15 fenyylifosfiini poistui ensin liuottimen mukana ja lähes välittömästi sen jälkeen saatiin tuote (X). Saatu sulfidi (X) oli öljy, joka oli riittävän puhdas käytettäväksi
20 suoraan seuraavassa vaiheessa.

Esimerkki 1

I. Metyyli-5-bentsoyyli-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaattit (VII)

25 Tämä esimerkki kuvaa menetelmää, jolla keksinnön mukaisesti valmistetaan 5-bentsoyyli-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappojen metyyliestereitä.

30 Seuraavassa kuvattua menetelmää käytettiin kaikkien metyyliesterien synteessissä. Taulukossa I on esitetty erikseen jokaisen yhdisteen valmistusolosuhteet, kuten reaktioaika, käytetty bentsyylikloridin määrä (ekvivaleentteina), liuotin, josta tuote kiteytettiin, ja saanto %:eina.

Kappaleen II kohdissa A, B, C, D ja E erikseen kuvattua sopivaa karboksyylihappokloridia ((määrä on ilmoitettu taulukossa I) lisättiin valmistuksessa 3 saadun metyyliesterin (VI) (2,11 g, 10 mmol) liuokseen 5 120 ml:ssa vedetöntä tolueenia. Liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen typpikehässä taulukossa I ilmoitetun ajan. Liuotin poistettiin vakuuissa, ja jäännös kromatografoitiin neutraalia aluminiumoksidia (aktiiviteetti II, 10 g/g raakatuotetta) sisältävässä kolonnissa. 10 Esterit eluointiin kaksi kertaa heksaani-etyyliasettaattiseoksilla (95:5) v/v, sitten 90:10 v/v). Taulukossa I ilmoitetut saannot on laskettu kaavan (VI) mukaisen lähtöaineen suhteen. Kiteytysliuotin määrittelee liuottimen, josta yhdiste kiteytettiin. Syntetisoitujen esterien 15 fysikaaliset vakiot on ilmoitettu kunkin yhdisteen kohdalla.

II. Metyyli-5-bentsoyyli-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaattien synteesi

20 Tämän esimerkin kappaleen I menetelmää käytettiin metyyli-5-bentsoyyli-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaattien synteesiin käyttäen sopivasti substituotua bentsoyylikloridia karboksyylihappokloridina. Tällä menetelmällä valmistettiin seuraavat yhdisteet:

- 25 1) Metyyli-5-(4-bromibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti, sp. 136-137^o (metanoli).
- 30 2) Metyyli-5-(4-metyyllibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti, sp. 122 - 124^oC (metanoli).
- 3) Metyyli-5-(4-vinyllibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti, sp. 120 - 121^oC (dikloorimetaani-metanoli).
- 35 4) Metyyli-5-(4-etyyllibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti, öljy.

U.V. 216, 261, 305 nm (14 100; 9550; 13 800)

I.R. (CHCl₃)
1739, 1600 cm⁻¹

N.M.R. (CDCl₃)

- 5 1,16 (t, 3H, J = 7,5 Hz)
 2,30 (s, 3H)
 2,75 (m, 4H)
 3,66 (s, 3H)
 4,26 (m, 3H)
10 6,11 (s, 1H)
 7,28 (d, 2H, J = 8)
 7,66 (d, 2H, J = 8 Hz)

- 5) Metyyli-5-(4-etoksibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-di-
15 hydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti, öljy.

UV: 215, 227, 307 nm (13 200, 13 500, 16 900)

IR (CHCl₃): 1742, 1600 cm⁻¹

N.M.R. (CDCl₃)

- 20 1,45 (t, 3H, J = 6 Hz)
 2,30 (s, 3H)
 2,81 (m, 2H)
 3,60 (s, 3H)
 4,16 (m, 5H)
25 6,10 (s, 1H)
 6,96 (d, 2H, J = 9 Hz)
 7,73 (d, 2H, J = 9 Hz)

- 30 6) Metyyli-5-(4-isopropoksibentsoyyli)-6-metyylitio-
1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,
öljy.

U.V. 215, 218, 308 nm (13 200; 13 200; 17 000)

I.R. (CHCl₃)
1742, 1600 cm⁻¹

N.M.R. (CDCl₃)

5 1,36 (d, 6H, J = 6 Hz)
2,28 (s, 3H)
2,80 (m, 2H)
3,78 (s, 3H)
4,20 (m, 3H)
10 4,66 (sept. 1H, J = 6 Hz)
6,10 (s, 1H)
6,93 (d, 2H, J = 8 Hz)
7,71 (d, 2H, J = 8 Hz)

15 7) Metyyli-5-(4-metyylitiobentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti, öljy.

U.V. 215, 231 (olake), 318 nm (14 500; 13 200; 19 100)

20 I.R. (CHCl₃)
1745, 1590 cm⁻¹

N.M.R. (CDCl₃)

2,30 (s, 3H)
2,55 (s, 3H)
25 2,81 (m, 2H)
3,80 (s, 3H)
4,23 (m, 3H)
6,10 (s, 1H)
7,30 (d, 2H, J = 8 Hz)
30 7,66 (d, 2H, J = 8 Hz)

- 8) Metyyli-5-(4-trifluorimetyylibentsoyyli)-6-metyyli-
1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,
sp. 90 - 92°C (dikloorimetaani-metanoli).
- 9) Metyyli-5-(4-sykloheksyylibentsoyyli)-6-metyylitio-
1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,
öljy.

U.V. 219, 263, 306 (olake), 365 nm (12 300; 9 550;
12 600; 6 610)

I.R. (CHCl₃)
1739, 1603 cm⁻¹

N.M.R. (CHCl₃)
1,60 (m, 1H)
2,28 (s, 3H)
2,80 (m, 2H)
3,80 (s, 3H)
4,21 (m, 3H)
6,10 (s, 1H)
7,28 (d, 2H, J = 8 Hz)
7,56 (d, 2H, J = 8 Hz)

- 10) Metyyli-5-(4-n-propyylibentsoyyli)-6-metyylitio-
1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,
öljy.

U.V. 223, 262, 308, 354 nm (11 800; 8 710;
12 900; 7 080)

I.R. (CHCl₃)
1730, 1600 cm⁻¹

N.M.R. (CHCl₃)
0,95 (t, 3H, J = 6 Hz)
1,68 (m, 2H)
2,30 (s, 3H)
2,76 (m, 2H)
3,98 (s, 3H)
4,23 (m, 3H)
6,14 (s, 1H)
7,30 (d, 2H, J = 8 Hz)
7,66 (d, 2H, J = 8 Hz)

11) Metyyli-5-(4-syklopropyylibentsoyyli)-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti, sp. 94 - 95°C (etyyli-asetatti-heksaani).

Taulukko I

5	Yhdiste R ₂ Kaava (1) ²	Reaktio- aika (h)	5-bentsoyyli- kloridi (ekv.)	Kiteytys- liuotin	Saanto %
	(1) 4-bromi	22	2	CH ₃ OH	26
	(2) 4-metyyli	24	2,5	CH ₃ OH	31
	(3) 4-vinyyli	5	2,5	CH ₃ OH	17
10	(4) 4-etyyli	20	2	öljy	36
	(5) 4-etoksi	48	2	öljy	23
	(6) 4-propoksi	58	2	öljy	30
	(7) 4-metyyllitio	24	2	öljy	40
15	(8) 4-trifluori- metyyli	3	2	CH ₂ Cl ₂	38
	(9) 4-sykloheksyyli	72	1,7	öljy	15
	(10) 4-N-propyyli	48	2,75	öljy	33
	(11) 4-syklopropyyli	36	3	EtOAc- heksaani	35

20

Esimerkki 2

I. 5-bentsoyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karbonitriilit (XI)

25 Tämä esimerkki kuvaa keksinnön mukaista menetelmää 5-bentsoyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrolien karbonitriilien valmistamiseksi.

30 Tässä kuvattua menetelmää käytettiin pienin muunnoksin taulukossa II esitettyjen karbonitriilien syntetisoimiseen. Taulukossa II on esitetty kunkin yhdisteen valmistusolosuhteet, kuten reaktioaika, käytetty sulfidimäärä (grammoina), käytetty bentsoyylikloridimäärä (grammoina) ja saanto (%:eina).

Valmistuksessa 6 saadun raakasulfidin (X) (määrä on ilmoitettu taulukossa II) liuosta 25 ml:ssa ksyleeniä, joka sisälsi sopivaa happokloridia (määrä taulukossa II), kuumennettiin palautusjäähdyttään ajan, joka on ilmoitettu taulukossa II. Reaktion päätyttyä, mikä todettiin TLC:llä $\angle$ etyyliasetatti-heksaani (3:7) $\angle$, ylimääräisen happokloridin esteröimiseksi lisättiin 25 ml metanolia ja seos haihdutettiin vakuumissa. Yhdisteet puhdistettiin seuraavalla menetelmällä. Haihdutusjäännös lietettiin sopivan määrän kanssa Fluka Act II neutraalia alu-
 10 miniumoksidia ja vietiin samaa kiinteätä faasia sisältävän lyhyen kolonnin yläosaan. Tuote eluoitiin sopival-
 la liuotinsysteemillä. Eri yhdisteiden puhdistusmenetel-
 mät vaihtelivat, ja ne on kuvattu kunkin yhdisteen koh-
 15 dalla.

Kunkin yhdisteen eluointiin käytetty liuotinsys-
 teemi ja yhdisteen fysikaaliset ominaisuudet on esitet-
 ty yhdisteen jäljessä.

II. 5-bentsoyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyr-
 20 rolo/ $\overline{1,2-a}$ /pyrroli-1-karbonitriilien synteesi

5-bentsoyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo $\angle 1,2-a \angle$ -
 pyrroli-1-karbonitriilit valmistetaan käyttämällä karboksyyli-
 happokloridina sopivasti substituoitua bentsoyyliklori-
 dia. Seuraavat yhdisteet valmistettiin tällä menetelmäl-
 25 lä, jolloin valmistuksessa esiintyneet vähäiset variaa-
 tiot on määriteltä kunkin yhdisteen kohdalla.

12) 5-bentsoyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-1H-pyrrolo
 $\angle \overline{1,2-a} \angle$ pyrroli-1-karbonitriili

Esimerkissä 2.I saatu raakatuote puhdistet-
 30 tiin liettämällä se 20 g:n kanssa neutraalia aluminum-
 oksidia ja panemalla 50 g samaa kiinteätä faasia sisäl-
 tävän kolonnin yläosaan. Happokloridista johdetun kar-
 boksyylihappometyylliesterin poistamiseksi kolonni elu-
 oitiin heksaanilla, sitten etyyliasetatti-heksaaniseok-
 35 sella (1:99 v/v), etyyliasetatti-heksaaniseoksella
 (2:98 v/v) ja lopuksi dikloorimetaanilla tuotteen (13)
 eluoimiseksi. Tuote puhdistettiin edelleen TLC:llä sili-

kageelillä $\overline{\text{E}}$ tyyli-asetaatti-heksaaniseos (3:7) $\overline{7}$. Yhdiste (12) kiteytettiin dikloorimetaani-eetteriseoksesta, sp. 90 - 91°C.

5 13) 5-(4-fluoribentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo $\overline{1,2-a}$ pyrroli-1-karbonitriili

Esimerkissä 2.I saatu raakatuote puhdistettiin liettämällä se neutraalin Act II aluminiumoksidin (20 g) kanssa ja panemalla lyhyen, samaa kiinteätä faasia (50 g) sisältävän kolonnin yläosaan. Eluointi suoritettiin heksaanilla, etyyliasetaatti-heksaaniseoksella (1:99 v/v), etyyliasetaatti-heksaaniseoksella (2:98 v/v), etyyliasetaatti-heksaaniseoksella (3:97 v/v) ja dikloorimetaanilla. Yhdiste (13) kiteytettiin dikloorimetaani-eetteriseoksesta, sp. 127 - 127,5°C.

15 14) 5-(4-klooribentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo $\overline{1,2-a}$ pyrroli-1-karbonitriili

Tämän yhdisteen puhdistus suoritettiin samoin kuin esimerkissä 2.II. 13 valmistetun yhdisteen (13) puhdistus. Sp. 160,5 - 161°C (dikloorimetaani-eetteri).

20 15) 5-(4-metoksibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo $\overline{1,2-a}$ pyrroli-1-karbonitriili

Esimerkissä 2.I. saatu raakatuote lietettiin aluminiumoksidin (30 g) kanssa ja pantiin samalla kiinteällä faasilla (50 g) täytetyn lyhyen kolonnin yläosaan. Kolonni eluointiin heksaanilla, etyyliasetaatti-heksaaniseoksella (2:98), etyyliasetaatti-heksaaniseoksella (3:97), etyyliasetaatti-heksaaniseoksella (4:96) ja dikloorimetaanilla. Saatu yhdiste kromatografoitiin sitten silikageelillä (50 g). Kolonni eluointiin dikloorimetaani-heksaaniseoksella (3:1), dikloorimetaanilla ja eetterillä. Kolmella ensimmäisellä liuotinsysteemillä poistettiin värilliset ainekset ja viimeisellä saatiin tuote (15). Se kiteytettiin dikloorimetaani/eetteriseoksesta, sp. 137,5 - 139°C.

Taulukko II

	Yhdiste, kaava (1)	R ₂	Reaktioaika (h)	Sulfidi (g)	Bentsoyyli- kloridi (g)	Saanto %
	(12)	4-vety	20	0,687	1,80	84
5	(13)	4-fluori	8	1,062	2,85	82
	(14)	4-kloori	8	1,062	3,00	82
	(15)	4-metoksi	31	1,062	5,00	64

Esimerkki 3

- 10 I. 5-bentsoyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-
(1,2-a)pyrroli-1-karboksyylihappojen (I) syntee-
si hydrolysoimalla karbonitriilejä (XI)

Tämä esimerkki kuvaa keksinnön mukaista menetel-
 mää 5-bentsoyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo(1,2-a)-
 15 pyrroli-1-karboksyylihappojen valmistamiseksi 5-bentsoyyli-
 6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo(1,2-a)pyrroli-1-karbo-
 nitriileistä.

Tässä kuvattua menetelmää käytettiin jäljempänä
 mainittujen karboksyylihappojen valmistukseen. Kunkin
 20 yhdisteen valmistuksessa käytetyt erityiset olosuhteet
 on koottu taulukkoon III, joka on esitetty yhdisteiden
 kuvauksen jälkeen.

Karbonitriilin (XI) (1 ekv.) liuosta 30 ml:ssa
 96-%:ista etanolia, joka sisälsi natriumhydroksidia (mää-
 25 rä ilmoitettu taulukossa III) ja 10 ml vettä kuumennet-
 tiin palautusjäähdyttäen taulukossa III ilmoitetun ajan.
 Etanoli poistettiin vakuuissa, ja vesipitoinen jäännös
 laimennettiin vedellä ja uutettiin eetterillä. Alkalinen
 vesifaasi tehtiin happameksi l-n kloorivetyhapolla, tuo-
 30 te uutettiin etyyliasetaattiin. Uute kuivatettiin natrium-
 sulfaatilla ja haihdutettiin vakuuissa. Kiinteä jäännös
 kiteytettiin etyyliasetaatista tai taulukossa III määri-
 tellystä liuottimesta. Kunkin yhdisteen fysikaaliset va-
 kiot on ilmoitettu yhdisteen yhteydessä.

II. 5-bentsoyyli-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappojen synteesi

5 5-bentsoyyli-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-
[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappoja valmistetaan tämän
esimerkin kappaleessa I kuvatulla menetelmällä. Kar-
boksyylihappokloridina käytetään sopivasti substituotua
bentsoyylikloridia.

16) 5-bentsoyyli-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-
[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo

10 5-bentsoyyli-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-
[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo (16) valmistettiin nou-
dattamalla esimerkin 3.I menetelmää ja käyttämällä
karbonitriili-lähtöaineena esimerkistä 2.II saa-
dun 5-bentsoyyli-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-
15 [1,2-a]pyrroli-1-karbonitriilin (12) liuosta. Yhdiste
(16) kiteytettiin etyyliasetaatista, sp. 191 - 192°C.

17) 5-(4-fluoribentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-
pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo

20 5-(4-fluoribentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo (17) valmis-
tettiin esimerkin 3.I menetelmällä käyttämällä karbo-
nitriili-lähtöaineena esimerkissä 2.II.13 valmiste-
tun 5-(4-fluoribentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-
pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karbonitriilin (13) liuosta. Yh-
25 diste (17) kiteytettiin etyyliasetaatista, sp. 201 -
202°C.

18) 5-(4-klooribentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-
pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo

30 5-(4-klooribentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo (18) valmis-
tettiin noudattamalla esimerkin 3.I menetelmää ja
käyttämällä lähtöaine-karbonitriilinä esimerkissä 2.II

14. valmistetun 5-(4-klooribentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karbonitriilin (14) liuosta. Yhdiste (18) kiteytettiin etyyliasetaatista, sp. 200,5 - 201°C.

5 19) 5-(4-metoksibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo (19) valmistettiin noudattamalla esimerkin 3.I menetelmää ja käyttämällä lähtöainekarbonitriilinä esimerkissä 2.II.

10 15. saadun 5-(4-metoksibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karbonitriilin (15) liuosta. Yhdiste (19) kiteytettiin etyyliasetaatista, sp. 197 - 198°C.

Taulukko III

Yhdiste	R ₂	NaOH (ekv.)	Reaktio- aika (h)	Kiteytys- liuotin	Saanto %
15 (16)	4-vety	3,9	8	EtOAc	77
(17)	4-fluori	4	14,5	EtOAc	82
(18)	4-kloori	4,3	5	EtOAc	81
(19)	4-metoksi	4,7	8,5	EtOAc	78

20

Esimerkki 4

5-bentsoyyli-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-
[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihapon synteesi hydrolysoimal-
la metyyliesteri (VII)

25 Tämä esimerkki valaisee menetelmää 5-bentsoyyli-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrolikarboksyylihappojen valmistamiseksi metyyli-5-bentsoyyli-6-metyyli-
tio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrolikarboksylaateista.

30 Seuraavassa kuvattua menetelmää käytetään kaikkien tämän esimerkin kappaleessa II lueteltujen karboksyylihappojen valmistukseen. Yhdisteiden jälkeen esitetyssä taulukossa (IV) ovat kunkin yhdisteen valmistuksessa käytetyt erityiset olosuhteet.

35 Esimerkin 1.I mukaisella menetelmällä valmistetun esterin (VII) (10 mmol) liuokseen 60 ml:ssa metanolia lisättiin natriumhydroksidin (määrä taulukossa IV) liuos 60 ml:ssa vettä. Saatua liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa (aika ilmoitettu taulukossa IV). Metanoli poistettiin vakuuissa, ja vesipitoinen jäännös

uutettiin 50 ml:lla eetteriä. Alkalinen vesifaasi tehtiin happameksi 10-%:isella kloorivetyhapolla, ja tuote uutettiin etyyliasetaattiin. Uute pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin vakuumissa.

5 Näiden yhdisteiden valmistuksessa käytetyt kiteytysliuotimet, reaktioajat ja natriumhydroksidimäärät sekä yhdisteiden saannot nähdään taulukossa IV. Kunkin karboksyylihapon fysikaaliset vakiot on ilmoitettu yhdisteen jäljessä.

10 II. 5-bentsoyyli-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/1,2-a/pyrroli-1-karboksyylihapon synteesi

5-bentsoyyli-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/1,2-a/pyrroli-1-karboksyylihappoja valmistetaan noudattaen tämän esimerkin kappaleen I.a. menetelmää.

15 20) 5-(4-bromibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/1,2-a/pyrroli-1-karboksyylihappo, sp. 204 - 205°C (asetoni-eetteri).

21) 5-(4-metyylibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/1,2-a/pyrroli-1-karboksyylihappo, sp. 182 - 183°C (etyyliasetaatti-eetteri).

20 22) 5-(4-vinylibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/1,2-a/pyrroli-1-karboksyylihappo, sp. 182 - 183°C (etyyliasetaatti).

23) 5-(4-etyylibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/1,2-a/pyrroli-1-karboksyylihappo, sp. 164 - 166°C (etyyliasetaatti-eetteri).

24) 5-(4-etoksibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/1,2-a/pyrroli-1-karboksyylihappo, sp. 167 - 168°C (etyyliasetaatti-eetteri).

30 25) 5-(4-isopropoksibentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/1,2-a/pyrroli-1-karboksyylihappo, sp. 192 - 193°C (metanoli).

26) 5-(4-metyylitiobentsoyyli)-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo/1,2-a/pyrroli-1-karboksyylihappo, sp. 185 - 187°C (etyyliasetaatti-eetteri).

35

- 27) 5-(4-trifluorimetyyli-bentsoyyli)-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo, sp. 210 - 211°C (etyyliasetatti-eetteri).
- 28) 5-(4-sykloheksyyli-bentsoyyli)-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo, sp. 175 - 176°C (etyyliasetatti-heksaani).
- 29) 5-(4-propyyli-bentsoyyli)-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo, sp. 160 - 161°C (etyyliasetatti-eetteri).
- 30) 5-(4-syklopropyyli-bentsoyyli)-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyyliahappo, sp. 186 - 187°C (etyyliasetatti).

Taulukko IV

Yhdiste kaava (1)	R ₂	NaOH (ekv.)	Reaktio- aika (h)	Kiteytys- liuotin	Saanto %
(20)	4-bromi	2	5	Me ₂ CO-Et ₂ O	80
(21)	4-metyyli	2	3	EtOAc-Et ₂ O	90
(22)	4-vinyyli	2	5	EtOAc	52
(23)	4-etyyli	2	1	EtOAc-Et ₂ O	50
(24)	4-etoksi	2	18	EtOAc-Et ₂ O	84
(25)	4-iso-propoksi	2	18	EtOAc-MeOH	71
(26)	4-metyyllitio	2	1	EtOAc-Et ₂ O	50
(27)	4-trifluori- metyyli	2,4	2	EtOAc-Et ₂ O	58
(28)	4-sykloheksyyli	2,25	2	EtOAc-Et ₂ O	69
(29)	4-N-propyyli	2,25	2	EtOAc-Et ₂ O	86
(30)	4-syklopropyyli	2	1,5	EtOAc	86

Esimerkki 5

Metyyli-5-bentsoyyli-6-metyyllisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaattit

Seuraavaa menetelmää, jossa lähtöaineina oli esi-
merkin 1.II.1 - 11 metyyli-estereitä, käytetään metyyli-5-
bentsoyyli-6-metyyllisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-
[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaattien valmistukseen.

- Natriumperjodaatin (5,58 g, 27 mmol) liuos vedessä (90 ml) lisättiin sekoittaen 0°C:ssa yhdisteen (VII) (2,50 g, 6,3 mmol) suspensioon metanolissa (3,50 ml). Reaktioseoksen lämpötilan annettiin kohota 20°C:seen, ja 1,5 tunnin kuluttua reaktion todettiin (TLC) päättyneen. Metanoli poistettiin alennetussa paineessa, vesipitoinen jäännös kyllästettiin natriumkloridilla ja tuote uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin laimealla natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin vakuumissa, jolloin saatiin raakatuote kvantitatiivisella saannolla.
- 1) Metyyli-5-(4-bromibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti
- Tällä menetelmällä käyttäen esterilähtöaineena esimerkin 1.II.1. yhdistettä saatiin metyyli-5-(4-bromibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti, sp. 170 - 171°C, kiteytys metanolista
- 2) Samalla tavalla käyttäen lähtöaineina esimerkin 1.II.2 - 11 metyyliestereitä valmistettiin seuraavat yhdisteet:
- metyyli-5-(4-metyylibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,
- metyyli-5-(4-vinylibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,
- metyyli-5-(4-etylibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,
- metyyli-5-(4-etoksibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,
- metyyli-5-(isopropoksibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,

metyyli-5-(4-metyylitiobentsoyyli)-6-metyyli-
sulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-kar-
boksylaatti,

5 metyyli-5-(4-trifluorimettylibentsoyyli)-6-me-
tyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrolo-1-
karboksylaatti,

metyyli-5-(4-sykloheksyylibentsoyyli)-6-metyyli-
sulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrolo-1-kar-
boksylaatti,

10 metyyli-5-(4-n-propyylibentsoyyli)-6-metyylisul-
finyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrolo-1-karboksy-
laatti,

15 metyyli-5-(4-syklopropyylibentsoyyli)-6-metyyli-
sulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrolo-1-kar-
boksylaatti.

Esimerkki 6

I. 5-bentsoyyli-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H- pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylihapon synteesi

20 Tämä esimerkki valaisee keksinnön mukaista menetel-
mää, jolla valmistetaan 5-bentsoyyli-6-metyylisulfinyyli-
1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylihappo.

Esimerkin 5.I. mukaan valmistetun esterin
(10 mmol) liuokseen metanolissa (60 ml) lisätään natrium-
hydroksidin (2 ekv.) liuos vedessä (60 ml), ja saatua
25 liuosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 8 - 18 tuntia.
Metanoli poistetaan vakuuissa ja vesipitoinen jäännös
uutetaan eetterillä (2 x 50 ml). Alkalinen vesifaasi
tehdään happameksi 10-%:isella kloorivetyhapolla ja tuo-
te uutetaan etyyliasetaattiin. Uute pestään vedellä, kui-
vataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan vakuuissa.

II. 5-bentsoyyli-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H- pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylihappojen synteesi

35 Esimerkin 6.I. menetelmällä valmistetaan 5-bent-
soyyli-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-
pyrroli-karboksylihappoja käyttäen lähtöainemetyylieste-
reinä esimerkin 5.1. ja 5.2. yhdisteitä.

1) 5-(4-bromibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylihappo

5- (4-bromibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylihappo valmistettiin seuraavalla menetelmällä.

Metyyli-5-(4-bromibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylaatin (XII) liuokseen metanolissa (60 ml) lisättiin natriumhydroksidin (2 ekv.) liuos 60 ml:ssa vettä. Saatua liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 13 tuntia. Metanoli poistettiin vakuuissa, ja vesipitoinen jäännös uutettiin eetterillä (2 x 50 ml). Alkalinen vesifaasi tehtiin happameksi 10-%:isella kloorivetyhapolla ja tuote uutettiin etyyliasetaatettiin. Uute pestiin vedellä, kuivatettiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin vakuuissa. Tuote kiteytettiin metanolista, sp. 226 - 227°C. Saanto 64 %.

2) Samalla tavalla käyttäen lähtöaineina esimerkin 5.2. estereitä valmistettiin seuraavat karboksyylihapot:

5-(4-metyyllibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylihappo,

5-(4-vinyyllibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylihappo,

5-(4-etyyllibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylihappo,

5-(4-etoksibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylihappo,

5-(4-isopropoksibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylihappo,

5-(4-metyyllitiobentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylihappo,

5-(4-trifluorimetyyllibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylihappo,

5-(4-sykloheksyylibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylihappo,

5-(4-n-propyylibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylihappo,

5-(4-syklopropyylibentsoyyli)-6-metyylisulfinyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylihappo.

Esimerkki 7Metyyli-5-bentsoyyli-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaattien synteesi

5 Tämä esimerkki kuvaa keksinnön mukaista menetelmää metyyli-5-bentsoyyli-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaattien valmistamiseksi. Näitä karboksylaatteja valmistetaan käyttäen lähtöaineina

esimerkin 1.II. 1 - 11 metyyliestereitä.

10 Kiinteätä m-klooriperbentsoehappoa (3,30 g, 19 mmol) lisättiin annoksittain 0°C:ssa sekoittaen yhdisteen (VII) (2,50 g, 6,3 mmol) liuokseen 150 ml:ssa vedetöntä dikloorimetaania. Tunnin sekoittamisen jälkeen 0°C:ssa liuos pestiin laimealla natriumbikarbonaattiliuoksella ja sitten vedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin

15 natriumsulfaatilla ja haihdutettiin vakuumissa. Raakatuotetta saatiin 84 %:n saannolla.

1) Tällä tavalla käyttäen lähtöaineina esimerkkin 1.II.1 metyyliesteriä valmistettiin metyyli-5-(4-bromibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti, sp. 153 - 154°C (dikloorimetaani-metanoli).

20

2) Samalla tavalla käyttäen lähtöaineina esimerkkin 1.II.2-11 metyyliestereitä valmistettiin seuraavat yhdisteet:

25

metyyli-5-(4-metyylibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,

metyyli-5-(4-vinylibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,

30

metyyli-5-(4-etylibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,

metyyli-5-(4-etoksibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,

35

metyyli-5-(4-isopropoksibentsoyyli)-6-metyyli-sulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,

5 metyyli-5-(4-metyylitiobentsoyyli)-6-metyyli-sulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,

metyyli-5-(4-trifluorimetyyllibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,

10 metyyli-5-(4-sykloheksyylibentsoyyli)-6-metyyli-sulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,

15 metyyli-5-(4-n-propyylibentsoyyli)-6-metyyli-sulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,

metyyli-5-(4-syklopropyylibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti.

Esimerkki 8

20 5-bentsoyyli-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappojen synteesi

Tämä esimerkki kuvaa keksinnön mukaista menetelmää 5-bentsoyyli-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappojen valmistamiseksi käyttäen lähtöaineina esimerkkien 7.1. ja 7.2. metyyli-estereitä.

1) 5-(4-bromibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo

30 5-(4-bromibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo valmistetaan seuraavasti:

35 Metyyli-5-(4-bromibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatin (10 mmol) liuokseen metanolissa (60 ml) lisättiin natriumhydroksidin (2 ekv.) liuos vedessä (60 ml), ja saatua liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 45 minuuttia. Metanoli poistettiin vakuuissa, ja vesipitoinen jäännös

uutettiin eetterillä (2 x 50 ml). Alkalinen vesifaasi tehtiin happameksi 10-%:isella kloorivetyhapolla, ja tuote uutettiin etyyliasetaattiin. Uute pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin vakuumissa. Tuote kiteytettiin metanolista, sp. 226 - 227°C.

Saanto 76 %.

2) Samalla tavalla käyttäen lähtöaineena esimerkin 7.2. metyyliestereitä valmistettiin seuraavat karboksyylihapot:

- 10 5-(4-metyyllibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo,
 5-(4-vinyyllibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo.
 5-(4-etyyllibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo,
 15 5-(4-etoksibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo,
 5-(4-isopropoksibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo,
 20 5-(4-metyyllitiobentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo,
 5-(4-trifluorimetyyllibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo,
 25 5-(4-sykloheksyylibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo,
 5-(4-n-propyylibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo,
 30 5-(4-syklopropyylibentsoyyli)-6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappo.

Tämä esimerkki valaisee esimerkkien 3, 4, 6 ja 8 mukaisten vapaiden karboksyylihappojen muuttamista erilaisiksi estereiksi.

Samalla tavalla käyttäen diatsometaanin sijasta
15 diatsoetaania, diatsopropaania ja diatsobutaania saadaan
etyyli-5-bentsoyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,
propyyli-5-bentsoyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti,
20 butyyli-5-bentsoyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-
3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti.

25 Esimerkki 10

5-bentsoyyl-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-
30 1,2-apyrroli-1-karboksyyl-1-apon (300 mg) liuokseen
5 ml:ssa metanolia lisätään 1 mooliekvivalentti natrium-
hydroksidia 0,1-n NaOH-liuoksena. Liuotin haihdutetaan
vakuumissa ja jäännös liuotetaan 2 ml:aan metanolia; li-
säämällä liuokseen eetteriä saadaan epäpuhtas natrium-
35 5-bentsoyyl-6-metyylitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo1,2-a-
pyrroli-1-karboksyylaatti saostumaan.

Samalla tavalla valmistetaan muita suoloja, esim. kalium- ja ammonium-5-bentsoyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti käyttämällä natriumhydroksidin sijasta kalium- ja ammoniumhydroksidia.

Samalla tavalla valmistetaan muista esimerkkien 3, 4, 6 ja 8 vapaista hapoista natrium-, kalium- ja ammoniumsuolat.

Esimerkki 11

Tämä esimerkki kuvaa esimerkkien 3, 4, 6 ja 8 vapaiden happojen muuttamista erilaisiksi muiksi suoloiksi.

5-bentsoyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihapon (175 mg) liuokseen 5 ml:ssa metanolia lisätään 1 mooliekvivalentti kaliumhydroksidia 0,1-n KOH-liuoksena, jolloin saadaan kalium-5-bentsoyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaattiliuos.

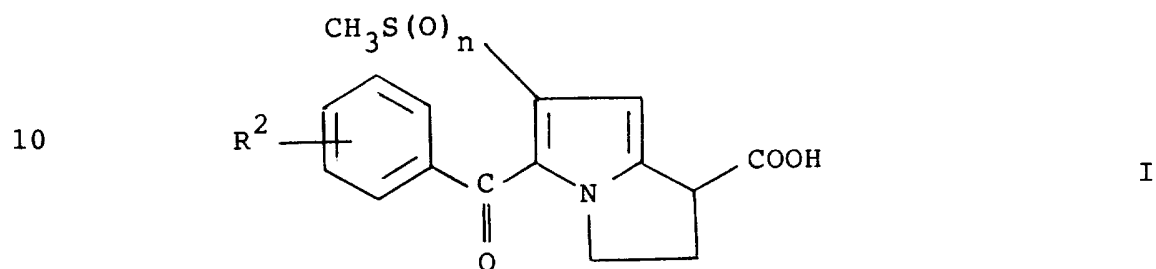
Liuos, joka on saatu lisäämällä 40 mg kalsiumkarbonaattia liuottamiseen tarvitaan mahdollisimman vähäiseen määrään 1-n kloorivetyhappoa, puskuroidaan lisäämällä 100 mg kiinteätä ammoniumkloridia ja sitten 5 ml vettä. Saatu puskuroitu kalsiumkloridiliuos lisätään sitten kalium-5-bentsoyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaattiliuokseen, muodostunut sakka suodatetaan, pestään vedellä ja ilmakeivataan, jolloin saadaan kalsium-5-bentsoyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti.

Samalla tavalla käyttämällä kalsiumkarbonaatin sijasta magnesiumkarbonaattia valmistetaan magnesium-5-bentsoyyli-6-metyyllitio-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksylaatti.

Samalla tavalla valmistetaan muiden esimerkkien 3, 4, 6 ja 8 mukaisten karboksyylihappojen kalium-, kalsium- ja magnesiumsuolat.

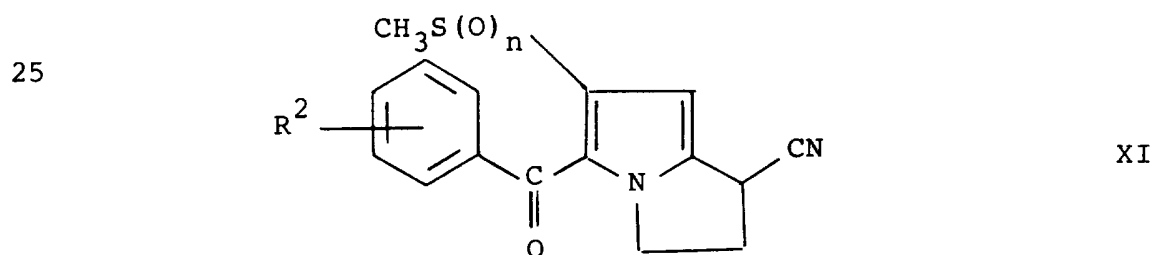
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten
5 5-bentsoyyli-6-metyylitio, 6-metyylisulfinyyli- tai 6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappojen valmistamiseksi, joilla on kaava I



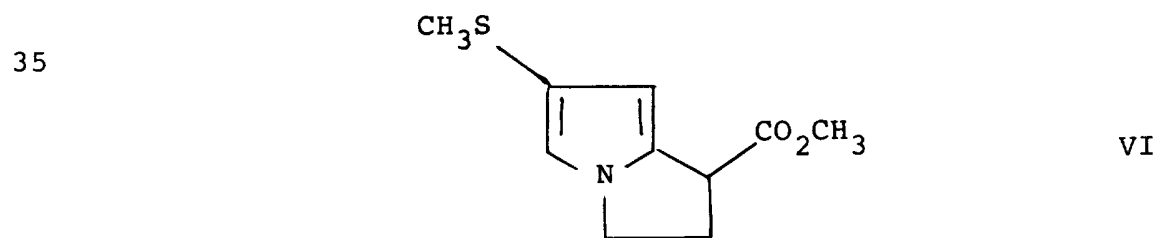
15 ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien myrkyttömien alkyyl-(C₁₋₄)esterien ja suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R² on vety, alempi alkyyl-, vinyyl-, sykloheksyyli, syklopropyyli, alempi alkoksi, fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli, amino tai alempi alkyylitio ja n on
20 0, 1 tai 2, t u n n e t t u siitä, että

a) hydrolysoidaan yhdiste, jolla on kaava XI



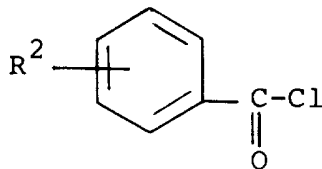
30 jossa R² ja n merkitsevät samaa kuin edellä, jolloin saadaan vastaava kaavan I mukainen happo, tai

b) asyloidaan yhdiste, jolla on kaava VI



bentsoyylikloridilla, jolla on kaava

5

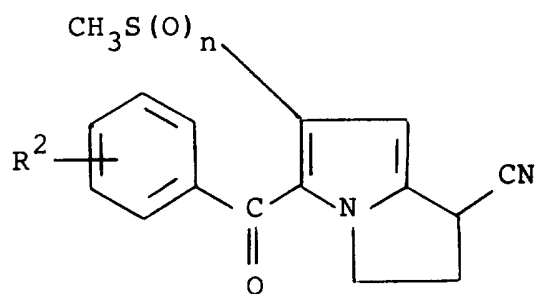


jolloin saadaan kaavan I mukaisen hapon metyyliesteri, ja haluttaessa

- 10 c) esteröidään kaavan I mukainen happo vastaavaksi kaavan I mukaisen hapon esteriksi, tai
- d) muutetaan kaavan I mukainen happo vastaavaksi kaavan I mukaisen hapon suolaksi, ja haluttaessa
- e) hydrolysoidaan kaavan I mukaisen hapon esterin tai suola vastaavaksi kaavan I mukaiseksi vapaaksi hapoksi, tai
- f) kaavan I mukaisen hapon esterin transesteröidään toiseksi esteriksi, tai
- g) kaavan I mukaisen hapon esterin muutetaan vastaavaksi kaavan I mukaisen hapon suolaksi, tai
- 20 h) kaavan I mukaisen hapon suola muutetaan vastaavaksi kaavan I mukaisen hapon esteriksi, tai
- i) kaavan I mukaisen hapon suola muutetaan toiseksi suolaksi, tai
- 25 j) kaavan I mukainen yhdiste, jossa n on 0, hape- tetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa n on 1 tai 2.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisessa menetelmässä kaavan I mukaisten 5-bentsoyyli-6-metyylitio-, 6-metyyli- sulfinyyli- tai 6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrro- lo[1,2-a]pyrroli-1-karboksyylihappojen valmistamiseksi vä-
 30 lituotteina käytettävät 5-bentsoyyli-6-metyylitio-, 6-me- tyylisulfonyyli- tai 6-metyylisulfonyyli-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrroli-1-karbonitriilit, joilla on kaava III

5

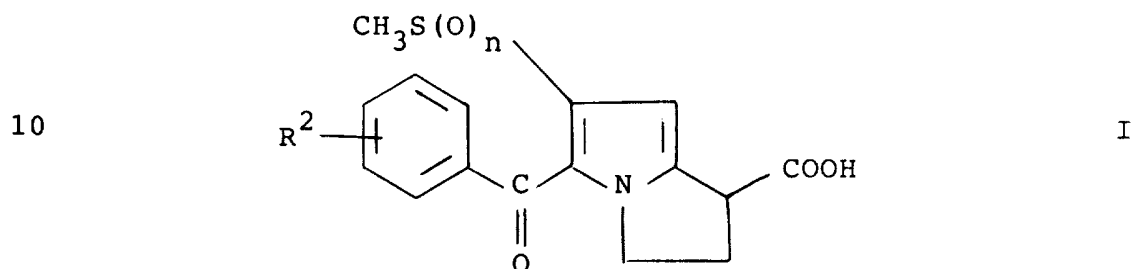


III

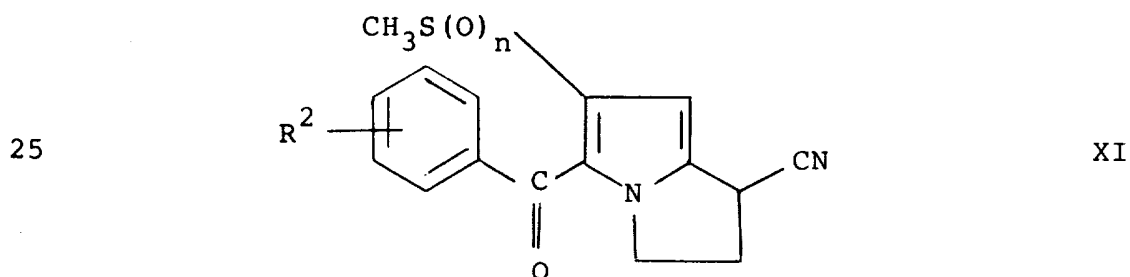
jossa R² on vety, alempi alkyyli, vinyyli, sykloheksyyli,
10 syklopropyyli, alempi alkoksi, fluori, kloori, bromi, tri-
fluorimetyyli, amino tai alempi alkyylitio ja n on 0, 1
tai 2.

Patentkrav

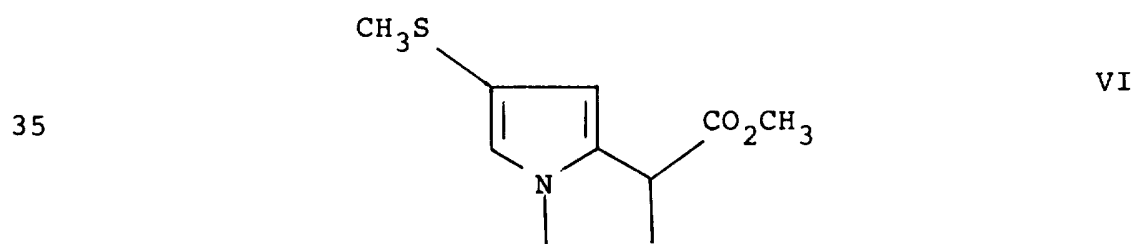
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 5-bensoyl-6-metyltio-, 6-metylsulfinyl- eller 6-metylsulfonyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboxylsyror med formeln I



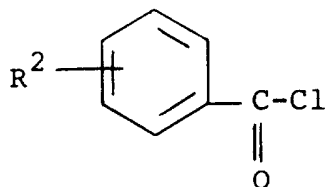
- 15 och farmaceutiskt godtagbara, giftfria alkyl(C₁₋₄)estrar och salter därav, i vilken formeln R² är väte, lägre alkyl, vinyl, cyklohexyl, cyklopropyl, lägre alkoxi, fluor, klor, brom, trifluormetyl eller lägre alkyltio och n är 0, 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man
- 20 a) hydrolyserar en förening med formeln XI



- 30 vari R² och n är som ovan definierats, för erhållande av den motsvarande syran med formeln I, eller
- b) acylerar en förening med formeln VI



med en bensoylklorid med formeln



5

för erhållande av metylestern av en syra med formeln I,
och, om så önskas,

10 c) förestrar en syra med formeln I till motsva-
rande ester av en syra med formeln I, eller

d) omvandlar en syra med formeln I till motsva-
rande salt av en syra med formeln I, och, om så önskas,

e) hydrolyserar en ester eller ett salt av en syra
15 med formeln I till den motsvarande fria syran med formeln
I, eller

f) transförestrar en ester av en syra med formeln
I till en annan ester, eller

g) omvandlar en ester av en syra med formeln I
20 till motsvarande salt av en syra med formeln I, eller

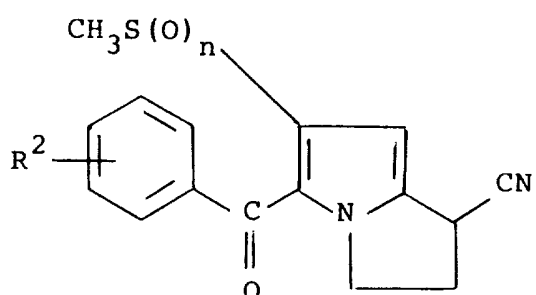
h) omvandlar ett salt av en syra med formeln I
till motsvarande ester av en syra med formeln I, eller

i) omvandlar ett salt av en syra med formeln I
till ett annat salt, eller

25 j) oxiderar en förening med formeln I, vari n är
0, ill en förening med formeln I, vari n är 1 eller 2.

2. 5-bensoyl-6-metyltio-, 6-metylsulfinyl- eller
6-metylsulfonyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-
karbonitriler, vilka används som mellanprodukter i förfa-
30 rande enligt patentkravet 1 för framställning av 5-benso-
yl-6-metyltio-, 6-metylsulfinyl- eller 6-metylsulfonyl-
1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrol-1-karboxylsyror med
formeln I, och vilka har formeln III

5



III

10 vari R^2 är väte, lägre alkyl, vinyl, cyklohexyl, cyklopropyl, lägre alkoxi, fluor, klor, brom, trifluormetyl, amino eller lägre alkyltio och n är 0, 1 eller 2.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 63 406 (C 07 D 487/04), 64 597 (C 07 D 487/04). USA(US) 4 232 038 (C 07 D 487/04). EP 41711, 53021 (C 07 D 487/04).