



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **NR. 155197**

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 207/323

(83)

(21) Patentsøknad nr. **801733**

(22) Inngivelsesdag 10.06.80

(24) Løpedag 10.06.80

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **CIBA-GEIGY AG.**,
Klybeckstrasse 141,
CH-4002 Basel,
Sveits.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreforingsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 12.12.80

(44) Utlegningsdag 17.11.86

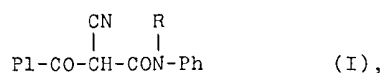
(72) Oppfinner **GORDON NORTHROP WALKER**,
Morristown, NJ,
USA.

(74) Fullmektig Mag.scient. Knud-Henry Lund,
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

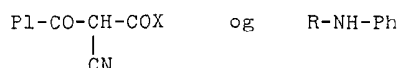
(30) Prioritet begjært 11.06.79, USA, nr. 46063

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMGANGSMÅTER TIL FREMSTILLING AV TERAPEUTISK
AKTIVE ALFAKARBAMOYL-PYRROLPROPIONITRILER.**

(57) Sammendrag Antiinflammatoriske og antiarthritiske forbindelser
med formel I



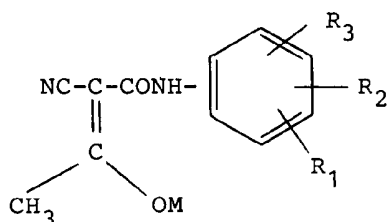
hvori Pl betyr en 2- eller 3-pyrrolylrest, er substituert i 1 stilling med laverealkyl eller Ph-laverealkyl, og i de gjenblivne tre stillinger er usubstituert eller substituert med laverealkyl og/eller en carboksy- eller carbolaverealkoksy-gruppe, R betyr hydrogen eller lavere alkyl og Ph betyr fenyl som er usubstituert eller substituert med 1-3 like eller forskjellige substituenten fra gruppen laverealkyl, laverealkoksy, laverealkylthio, hydroksey, halogen, trifluormetyl, nitro, amino eller laverealkanoylamino, samt disse forbindelser i deres enol-form, deres enol-laverealkyleter eller enol-laverealkanoylester, eller deres salter med baser. De kan f.eks. fremstilles ved kondensasjon av forbindelser med formlene



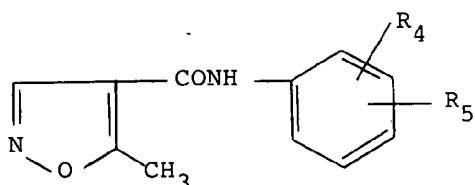
hvori X betyr laverealkoksy, laverealkanoyloksy eller halogen.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

På spesiell måte substituerte "cyaneddiksyreanilider" og beslektede "isokszazolyl-karboksylysyreanilider", f.eks. slike med formlene:



og



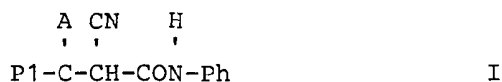
15

er i henhold til de belgiske patenter 842.688; 842.689; 849.343; 861.500 eller US-patent 4.061.767 "ikke-ulcerogene antiphlogistiske og analgetiske midler.

20 Det er overraskende funnet at de nevnte nye pyrrolpropionitriler i forhold til de nevnte kjente anilider, men også i forhold til de meget gamle analoge benzoyl-forbindelser (J.Am.Chem.Soc. 35, 959, 1913) f.eks. med hensyn til aktivitetsspektrum og holdbarhet byr på utpregede terapeutiske fordeler.

25 Foreliggende oppfinnelse vedrører analogifremgangsmåter til fremstilling av nye terapeutisk aktive, substituerte β -okso- α -fenylkarbamoyl-pyrrolpropionitriler og deres enolderivatet med den generelle formel:

30



35

hvor P1 betyr en 2- eller 3-pyrrolrest som i 1-stilling er substituert med C_1 - C_4 -alkyl og i de gjenblivende tre stillinger er usubstituert eller er substituert med en til tre C_1 - C_2 -alkylgrupper og/eller en C_1 - C_2 -alkoksykarbonyl; og

Ph står for fenyl, som er usubstituert eller substituert med en til to like eller forskjellige substituenten fra gruppen C_1-C_2 -alkyl, C_1-C_2 -alkoksy, C_1-C_2 -alkyltio, hydroksy, halogen, trifluormetyl, nitro, amino som er acetyl-aminosubstituert, A betyr en oksogruppe eller betyr en $-C_1-C_2$ -alkoksy- eller $-O-CO-C_1-C_2$ -alkylgruppe, idet det da mellom de to nabo-

5 plasserte karbonatomer består av dobbeltbinding, eller salter derav med baser eller terapeutisk anvendelige salter med baser.

10 Begge av de nevnte pyrrolyl- og fenylgrupper Pl og Ph er fortrinnsvis C-usubstituert. De kan imidlertid også være substituert med en eller to like eller forskjellige substituenten fra gruppen laverealkyl, f.eks. metyl eller etyl. Dessuten kan resten Ph også være substituert

15 med laverealkoksy, f.eks. metoksy, etoksy, n- eller i-propoksy eller -butoksy, laverealkyltio, f.eks. metyltio eller etyltio; hydroksy; halogen f.eks. fluor, klor eller brom; trifluormetyl; nitro; amino eller laverealkanoylamino, f.eks. acetylamino eller propionylamino. Resten Pl kan

20 også inneholde en karbometoksy eller karbetoksy, spesielt i 3- eller 4-stilling.

I pyrrolringens 1-stilling er laverealkyl- eller Ph-laverealkylgruppene fortrinnsvis metyl, men også etyl, n- eller i-propyl eller -butyl.

25 Uttrykket "lavere" definerer i det ovennevnte og i det følgende organiske rester eller forbindelser med maksimalt 7, fortrinnsvis 4, spesielt 1 eller 2 karbonatomer.

De β -hydroksy tautomere forbindelser med formel I er tilstrekkelig sure til å danne de nevnte C_1-C_4 -alkyletere, enol- C_1-C_4 -alkanoylestere, eller salter med baser, spesielt terapeutisk anvendbare salter med baser. Disse salter avledes fra et alkalimetall, jordalkalimetall, kobber- eller sinkhydroksyd, ammoniakk, av mono-, di- eller tri-(laverealkyl eller hydroksy-laverealkyl)-aminer,

35 laverealkylenaminer eller laverealkylendiaminer. Slike salter er f.eks. natrium, kalium-, magnesium-, ammonium-, mono-, di- eller tri-(metyl, etyl eller hydroksyetyl)-ammonium-, pyrrolidinium-, etylendiammonium- eller morfolinium-salter eller deres forskjellige hydrater.

Forbindelser av formel I viser verdifulle farmakologiske egenskaper, i første rekke anti-inflammatoriske og anti-artritt-virkninger. Disse kan påvirkes i in-vitro eller in-vivo forsøk. I sistnevnte anvendes fortrinnsvis pattedyr, f.eks. rotter, katter, marsvin eller hunder som prøveobjekter. Forbindelsen av formel I kan administreres enteralt, fortrinnsvis oralt, parenteralt, f.eks. subkutant eller intravenøst, eller topisk, f.eks. i form av oppløsninger i vann eller olje, eller i form av stivelsesholdige suspensjoner. Den anvendte dose kan ligge i et område mellom 0,1 og 100 mg/kg/dag, fortrinnsvis 1 til 50 mg/kg/dag, i første rekke 2 til 25 mg/kg/dag. De for de nevnte virkninger valgte prøver er enten klassiske forsøksmetoder f.eks. Carrageenin-podeødem- eller Adjuvans-artrittprøven på rotte, Synovittis-forsøk på hund eller prøven hvori det ved ultrafiolett lys frembrakte erytem vurderes, eller moderne prøvemethoder. Slike er den nøytrale proteasehemming (beskrevet i Arthritis Rheum. 17, 47, 1974) eller hemmingen av leukozytne kjemotaksis (N.Y. Acad. Sci., 256, 177, 1975). Ytterligere metoder er avtak av neutrofiladherens (Amer. J. Med. 61, 587, 1976) eller hemming av prostaglandin-syntese, hvilken prøve er omtalt i Biochem. 10, 2372, 1971.

Illustrativ er følgende prøvemethoder som gir en sakstjenende angivelse: Hann Charles River-rotter av en vekt på 250-300 g immuniseres med intradermale injeksjoner av 0,1 ml Bacillus Calmette Guerin-vaksine (BCG). Etter en uke administreres på forsøksdyrene for utløsning av anriking av makrofager en injeksjon av 10 ml steril 2%-ig ristivelsesoppløsning intraperitonealt. På ellefte dag etter immuniseringen avlives dyrene og peritoneale makrofager samles med 20 ml Gey'scher pufret saltoppløsning som inneholder heparin (25 enheter pr. ml). Cellene sentrifugeres 10 min. ved 1000 omdr./min., vaskes ytterligere i 50 ml Gey'scher oppløsning med samme hastighet og tid og suspenderes deretter i Gey'scher oppløsning som inneholder 0,1% humant-serumalbumin (Fraksjon V, Sigma Co., pH = 7,1), for å oppnå en konsentrasjon på 2×10^6 celler pr. ml.

155197

4

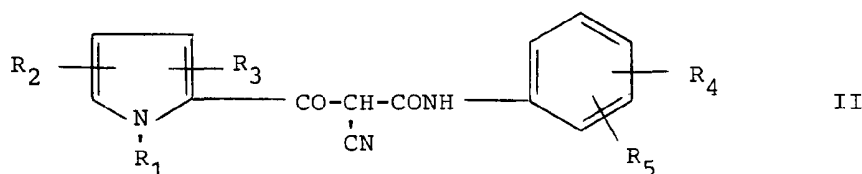
Med prøvestoffene fremstilles 1×10^{-2} mol oppløsninger i dimetylacetamid. Følgende fortynninger gjøres med Gey'scher oppløsning og disse has endelig til ovennevnte cellesuspensjon for å oppnå egnede sluttkonsentrasjoner på 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} og 10^{-7} mol. Etter innføring av suspensjonene i øvre del av modifiserte Boyden-kjemotaksis-kammere, forblir de nevnte prøvestoffene sammen med cellene.

Som kjemotaktisk middel anvendes et rotteserum som er aktivert med lipopolysakkarid av Escherichia coli (Difco), (1/10 fortynning ved pH = 7,1). Dette serum ifylles i den nedre del av nevnte kamre. Den del av kamrene som inneholder cellene er adskilt fra den kjemotaktiske oppløsning ved hjelp av en cellulose-filtermembran som har porer av 8 mikron. Kamrene oppstilles i tre gangers gjentakelse og inkuberes 5 timer ved 37°C . Som kontroller på cellevandring anvendes cellesuspensjoner som ikke inneholder prøveforbindelser. Etter inkubasjonen fjernes filteret, fikseres og farges med jernhematoksylin ifølge Weigert. Fire felt av den nedre overflate av filteret undersøkes mikroskopisk med en 320 ganger forstørrelse. Som indeks for den kjemotaktiske aktivitet anvendes gjennomsnittantallet av de i hvert av de fire felt talte neutrofiler. I denne prøvefremgangsmåte anvendes også indometacin og lavamisol som referanseforbindelser.

Således er i adjuvansartritt-prøven f.eks. 1-metyl- β -okso- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrolpropionitril en typisk representant for forbindelsen av formel I eller de nevnte enoletere eller enolester, salter eller deres anvendte forbindelser med formel I og II høyt aktive i rotter ved perorale doser ned til 2 mg/kg/dag. Innvirkningen av disse forbindelser på den in-vitro kjemotaktiske aktivitet av BCG-immuniserte makrofager er tydelig ved konsentrasjoner ved ned til 10^{-5} og 10^{-6} mol, og den ytrer seg i økning av makrofagenes kjemotaktiske reaksjon. I forhold til dette påvirker indometacin ikke makrofag-kjemotaksen, mens levamisolen, en kjent immunpotensiator, frembringer en øket vandring ved sluttkonsentrasjoner fra 10^{-3} til 10^{-5} mol.

De ovennevnte prøvemethoder viser såvel til den gode virkning av forbindelsen av formel I som også til en annen virkningsmekanisme, hvilke utmerker disse forbindelser i forhold til andre ikke-steroidale anti-inflammatorisk virksomme forbindelser. Den i den makrofag-kjemotaksiske prøve viste aktivitet er riktignok lik den av levamisol som er blitt klassifisert som et sykdomspåvirkende antireumatisk legemiddel. Forbindelsene av formel I som såvel har aktiviteten av indometacin-typen som også den av levamisol-typen, er verdifulle anti-inflammatoriske-og anti-artritt-midler f.eks. til behandling eller kontroll av betente artritt- og/eller dematopatologtilstander. De nye forbindelser kan dessuten anvendes som mellomprodukter til fremstilling av andre verdifulle, spesielt av farmakologisk virksomme preparater.

Spesielt å fremheve er forbindelser med den generelle formel II:



25

hvor R_1 betyr laverealkyl, hvert av symbolene R_2 og R_3 betyr hydrogen eller laverealkyl, og hvert av symbolene R_4 og R_5 betyr hydrogen, laverealkyl, laverealkoksy, hydroksey, halogen eller trifluormetyl, eller deres salter med baser, spesielt deres terapeutisk anvendbare baser.

Foretrukket er videre forbindelser med formel II hvor R_1 betyr alkyl med maksimalt 4 karbonatomer, hvert av symbolene R_2 og R_3 betyr hydrogen, og hvert av symbolene R_4 og R_5 betyr hydrogen, alkyl eller alkoksy, hver gang med maksimalt 4 karbonatomer, fluor, klor eller trifluormetyl, eller deres salter med en base, spesielt deres terapeutisk anvendbare salter med baser.

dannet forbindelse med formel I i en annen forbindelse ifølge oppfinnelsen og/eller hvis ønskelig, overføres et dannet enol i en enol-laverealkyleter eller enol-lavere-alkanoylester og/eller hvis ønskelig, overføres et dannet enol i et salt med en base eller et dannet enolsalt i den fri enol eller i et annet salt med en base, og/eller hvis ønskelig, oppdeles en dannet blandning av isomerer i det enkelte isomer.

Addisjonen av isocyanatet i fremgangsmåte a) gjennomføres fortrinnsvis ifølge de nevnte belgiske patenter eller ifølge US-patent nr. 3.905.997, dvs. i fravær eller i nærvær av en uorganisk eller organisk base, f.eks. natriumhydrid, eller i nærvær eller i fravær av et polart oppløsningsmiddel, f.eks. en eter som dietyleter eller tetrahydrofuran, og/eller et amid eller sulfoksyd, f.eks. dimetylformamid eller dimetylsulfoksyd, fortrinnsvis ved forhøyede temperaturer f.eks. ved omtrent 150°C, når ingen base anvendes. Den reaksjonsdyktige ester av alkoholen R-OH er avledet fra en sterk uorganisk syre eller en organisk sulfonsyre, f.eks. en halogenhydrogensyre eller p-toluolsulfonsyre.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen gjennomføres fortrinnsvis som følger: Suspensjonen av det nevnte nitril i et aromatisk hydrokarbon, f.eks. i varm toluen behandles med et lite molart overskudd av vannfritt trilaverealkylamin, fortrinnsvis trietylamin. Deretter settes dertil en molekvivalent av fenylisocyanater Ph-N=CO eller dets oppløsning i et på forhånd nevnt polart oppløsningsmiddel, f.eks. dimetylsulfoksyd. Reaksjonsblandingen omrøres omtrent 2-12 timer ved værelsestemperatur og dets volum forminskes under oppvarming ved ikke for høye temperaturer, f.eks. inntil 100°C. Den dannede utfelling opptas i en alkanol f.eks. metanol, og oppløsningen behandles med overkytende fortynnet vandig syre, f.eks. med 0,3 normal saltsyre. Det dannede råprodukt adskilles, vaskes med vann, tørkes, tritureres og/eller omkrystalliseres fra et egnet oppløsningsmiddel. Slike oppløsningsmidler er

laverealkanoler, laverealkanoner, di-laverealkyleter og/ eller laverealkyl-laverelakanoater, f.eks. metanol, aceton, dietyleter og/eller eddiksyreetyleter.

5 Amineringen etter fremgangsmåte b) gjennomføres også på vanlig måte, fortrinnsvis mellom værelsestemperatur og omtrent 150°C. Man arbeider enten med ekvivalente mengder av reaksjonspartnerne, fortrinnsvis når det anvendes en ester, eller med et aminoverskudd, eller i nærvær av en annen base. Slike baser er f.eks. tertiære aminer som et tri-laverealkyl-amin eller pyridin. Disse anvendes ved anvendelse av halo-10 genid- eller anhydridutgangsstoffer for nøytralisering av den dannede syre. Den i reaksjonen av esterutgangsstoffer dannede laverealkanol avdestilleres fortrinnsvis sammen med oppløsningsmidlet, f.eks. med aromatisk hydrokarbon, f.eks. 15 benzen, toluen eller xylen.

Kondensasjon i fremgangsmåte c) foretas fortrinnsvis under anvendelse av alkalimetaller, deres lavere alkoksyder eller spesielt hydrider, f.eks. natriumhydrid i de nevnte polare oppløsningsmidler, fortrinnsvis dimetylformamid 20 eller dimetylsulfoksyd. Denne kondensasjon er analog til fremstillingen av de nevnte nitrile utgangsstoffer for fremgangsmåter a) og b), hvis kondensasjon er vist i de tilsvarende eksempler.

25 Endelig gjennomføres isomeriseringen i fremgangsmåte d) i nærvær av sterke uorganiske eller organiske baser, f.eks. ammoniumhydroksyder, f.eks. trimetylbenzyl-ammoniumhydroksyd.

De dannede forbindelser med formel I kan på i og for seg kjent måte overføres i hverandre. Således kan 30 f.eks. dannede enoler foretres, fortrinnsvis med diazalkaner eller f.eks. med laverealkansyreanhydrider. Terapeutiske anvendbare salter av de nevnte enoler kan f.eks. fremstilles ved vandige alkalimetallhydroksyder, fortrinnsvis i nærvær av en eter eller alkohol som oppløsningsmiddel, 35 f.eks. en laverealkanol. Fra de alkoholiske oppløsninger kan saltene utfelles med de nevnte etere, f.eks. dietyleter eller tetrahydrofuran. Man arbeider med måtelige tempera-

turer, f.eks. under 100°C . Dannede salter kan som nevnt ovenfor omdannes ved behandling med syrer i de frie forbindelsene. Også en nitrogruppe i resten Ph kan, f.eks. med katalyttisk aktivert hydrogen, som hydrogen i nærvær av nikkell- eller palladiumkatalysatorer, overføres i aminogruppen. Sistnevnte kan enten acyleres som nevnt ovenfor eller med laverealkansyrehalogenider eller laverealkylestere.

Utgangsstoffene er kjente, eller hvis de er nye, kan de fremstilles ifølge de for analoge forbindelser omtalte fremgangsmåter, f.eks. de som er omtalt i teknikken som for de der nevnte forbindelser, eller som vist i eksemplene.

Utgangsstoffer og sluttprodukter som er isomerblandinger, kan oppdeles etter i og for seg kjente metoder, f.eks. ved fraksjonerte destilleringer, krystallisering og/eller kromatografi i de enkelte isomerer.

De ovennevnte reaksjoner gjennomføres etter i og for seg kjente metoder i nærvær eller fravær av fortynningsmiddel, fortrinnsvis slike som er inert overfor reagensene og oppløser disse, katalysatorer, kondensasjonsmidler eller nøytralisasjonsmidler og/eller i en inert atmosfære under avkjøling, ved værelsestemperatur eller ved forhøyede temperaturer, ved normalt eller forhøyet trykk.

Ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen anvendes fortrinnsvis slike utgangsstoffer som fører til de innledningsvis som spesielt verdifulle omtalte forbindelser, spesielt slike med formel II.

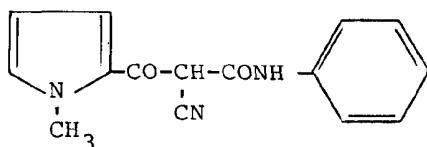
De farmakologiske anvendbare forbindelsene kan anvendes ved fremstilling av farmasøytiske preparater som inneholder en virksom mengde av det aktive stoff sammen eller i blanding med bærestoffer som egner seg entral- eller parenteral administrering.

Oppfinnelsen skal forklares ved hjelp av noen eksempler. Temperaturer angis i Celsius-grader, og angivelsen vedrørende deler er vektdeler. Når intet annet er angitt, gjennomføres inndamping av oppløsningsmidlet under atmosfærisk trykk.

Eksempel 1

1-metyl- β -okso- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrolpropionitril

En suspensjon av 12,9 g 1-metyl- β -okso-2-pyrrol-
 5 propionitril i 150 ml tørr toluen og 10,1 g vannfritt tri-
 etylamin blandes under omrøring med 10,7 g fenylisocyanat.
 Etter oppløsning av faste stoffer holdes den mørkerøde opp-
 løsning 30 min. ved værelsestemperatur, 5 min. på dampbad og
 natten over ved værelsestemperatur. Blandingen inndampes på
 10 dampbad, residuet opptas i metanol, og oppløsningen helles i
 blandingen av 25 ml 5-normal klorhydrogensyre og 600 ml vann.
 De dannede lysebrune krystaller adskilles, vaskes med vann,
 tritureres med etanol og omkrystalliseres fra omtrent 2200
 ml metanol. Man får 1-metyl- β -okso- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrol-
 15 propionitril med formel:



som smelter ved 174-175°C.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En oppløs-
 ning av 28 g 1-metylpyrrol-2-karboksylsyre i 20 ml dimetyl-
 25 formamid tilsettes en suspensjon som er fremstilt idet man
 går ut fra 12 g 50%-ig natriumhydrid i mineralolje ved
 vasking med petroleter eller suspensjon i 50 ml dimetyl-
 formamid under omrøring og avkjøling. Reaksjonsblandingen
 blandes deretter med 30 ml metyljodid og omrøres videre
 30 ved værelsestemperatur. Etter avslutning av den til å
 begynne med isotermiske reaksjon, setter man ytterligere
 til 10 ml metyljodid. Man lar reaksjonsblandingen stå
 natten over, behandler den med vann og ekstraherer den med
 dietyleter. Ekstraktet vaskes med vandig natriumkarbonat-
 35 oppløsning og vann, tørkes og inndampes. Man får den
 oljeaktige 1-metylpyrrol-2-karboksylysyremetylester. En
 oppløsning av 28 g av sistnevnte forbindelse i 50 ml aceto-
 nitril settes under omrøring til en suspensjon som er frem-

stilt av 19 g 50%-ig natriumhydrid i mineralolje, ved vasking med petroleter og suspendering i 50 ml dimetylformamid. Etter avslutning av den isotermske reaksjon oppvarmes blandingen 15 min. på dampbad idet det finner sted en videre livlig sprudlende reaksjon. Den tyktflytende rødbrune suspensjon fortynnes med ytterligere 50 ml dimetylformamid og hensettes natten over ved værelsestemperatur. Blandingens oppvarmes deretter igjen på dampbad i 5 min., avkjøles deretter og fortynnes med vann. Den vandige oppløsning filtreres, vaskes en gang med dietyleter og surgjøres med klorhydrogensyre. De dannede krystaller adskilles, vaskes med vann, tørkes, tritureres med kald etanol og omkrystalliseres fra etanol. Man får 1-metyl- β -okso-2-pyrrolpropionitril, som smelter ved 107-109°C.

15 Eksempel 2

1-metyl- β -okso- α -fenyلكarbamoyl-2-pyrrolpropionitril, Na-salt, K-salt og Ca-salt

Ved behandling av ekvivalente mengder konsentrert vandig oppløsning av natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, eller kalsiumhydroksyd med 1-metyl- β -okso- α -fenyلكarbamoyl-2-pyrrolpropionitril, filtrering av blandingen og inndamping av filtratet til tørrhet, får man de tre tilsvarende metallsalter. Disse synes ikke å ha godt definerte krystallinske egenskaper eller smeltepunkter, selvom de igjen kan utfelles fra etanoliske oppløsninger ved tilsetning av dietyleter. Saltene er vannoppløselige og de viser i infrarød-spektrum følgende bånd:

30	Na-salt:	4,57; 6,17 og 6,29 μ
	K-salt:	4,58; 6,17 og 6,30 μ
	Ca-salt:	4,55; 6,13 og 6,23 μ

I hvert tilfelle tilbakevinnes ved surgjøring av den vandige saltoppløsning med klorhydrogensyre den identiske frie forbindelse (smeltepunkt 174-175°C).

155197

12

Eksempel 3

1-metyl- β -okso- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrolpropionitril-trishydroksyetylammoniumsalt

5 En suspensjon av 21,4 g 1-metyl- β -okso- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrolpropionitril i 100 ml absolutt etanol blandes med 11,68 ml trisetanolamin i 25 ml etanol og oppvarmes til avslutning av oppløsningen. Oppløsningen filtreres varm, avkjøles under omrøring til værelsestemperatur, den
10 dannede suspensjon avkjøles til 10°C, filtreres og residuet vaskes med 25 ml kald etanol. Man får det tilsvarende trishydroksyetylammoniumsalt som smelter ved 115-117°C.

Eksempel 4

1-metyl- β -metoksy- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrolakrylnitril

15 Man setter 3,8 g 1-metyl- β -okso- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrolpropionitril til 500 ml eterisk diazometan som fremstilles av 10,3 g N-nitroso-N-metyllurinstoff med 35 ml 45%-ig vandig kaliumhydroksydoppløsning, og tørkes over slike
20 tabletter. Etter avslutning av nitrogenutviklingen filtreres oppløsningen og inndampes. Residuet tritureres med dietyl-eter og omkrystalliseres fra eddiksyreetyler. Man får den tilsvarende metylenoleter, nemlig 1-metyl- β -metoksy- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrolakrylnitril som smelter ved 121-122°C.

25 Eksempel 5

1-metyl- β -okso- α -(p-fluorfenylkarbamoyl)-2-pyrrolpropionitril

En suspensjon av 4 g 1-metyl- β -okso-2-pyrrolpropionitril i 70 ml tolun og 3,2 g trietylamin blandes under omrøring med 3,7 g p-fluorfenylisocyanat. Blandingen oppvarmes på dampbad til oppløsningen av det faste materiale og den rødbrunne oppløsning hensettes natten over ved værelsestemperatur. Reaksjonsblandingen inndampes på dampbad, residuet opptas i metanol og oppløsningen helles i en blanding av 8 ml
30 5-normal klorhydrogensyre og 300 ml vann. De utfelte krystaller adskilles, vaskes med vann, tørkes, tritureres med metanol og omkrystalliseres fra eddiksyreetyler. Man får

1-metyl- β -okso- α -(p-fluorfenylkarbamoyl)-2-pyrrolpropionitril som smelter ved 198-199°C.

Eksempel 6

5 1-metyl- β -okso- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrolpropionitril

En blanding av 1,1 g 1-metyl- β -okso- α -etoksykarbonyl-2-pyrrolpropionitril, 1,1 g anilin og 60 ml xylol kokes 4,5 time under tilbakeløp. Reaksjonsblandingen lar man avkjøle natten over og hensettes ved værelsestemperatur. Deretter filtreres oppløsningen, inndampes og residuet omkrystalliseres fra metanol. Man får 1-metyl- β -okso- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrolpropionitril som smelter ved 173-174°C. Produktet er identisk med produktet fra eksempel 1.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En oppløsning av 10 g 1-metylpyrrol-2-karboksylsyre i 650 ml tørr dietyleter og 8,5 g vannfritt trietylamin blandes trinnvis under omrøring med en oppløsning av 6 ml tionylklorid i 50 ml dietyleter. Reaksjonsblandingen filtreres etter 30 min. og residuet vaskes med dietyleter. Filtratet inndampes til et mindre volum, filtreres igjen og inndampes endelig under nedsatt trykk. Man får det tilsvarende syreklorid.

Dets oppløsning i 20 ml etylenglykoldimetyleter settes langsomt under omrøring og avkjøling til en suspensjon av 7,2 g 50%-ig natriumhydrid i mineralolje (vasket med petroleter) i 50 ml dimetylformamid og 20 g cyaneddiksyreetyleter. Den eksotermiske reaksjon aksellereres ved kort oppvarming av blandingen på dampbad. Reaksjonsblandingen hensettes natten over, behandles med vann, surgjøres med 5-normal klorhydrogensyre og ekstraheres med dietyleter. Ekstraktet blir vasket med vann, tørkes, inndampes og residuet tritureres og omkrystalliseres fra dietyleter. Man får 1-metyl- β -okso- α -etoksykarbonyl-2-pyrrolpropionitril som smelter ved 74-77°C.

Det samme produkt fåes ved acylering med det blandede anhydrid, dvs. ved anvendelse av ekvivalent mengde av klormaurisyreetyleter i stedet for tionylklorid i ovennevnte reaksjonstrinn.

Eksempel 7

1-metyl- β -okso- α -(p-hydroksyfenylkarbamoyl)-2-pyrrolpropionitril

5 En blanding av 5,7 g 1-metyl- β -okso- α -etoksykarbonyl-2-pyrrolpropionitril, 3,6 g p-aminofenol og 300 ml xylol kokes 2 timer under tilbakeløp og filtreres. Filtratet avkjøles, de dannede krystaller adskilles og omkrystalliseres fra metanol. Man får 1-metyl- β -okso- α -(p-hydroksyfenylkarbamoyl)-2-pyrrolpropionitril som smelter ved 182-184°C.

Eksempel 8

1-metyl- β -okso- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrolpropionitril

15 En oppløsning av 4 g fenylkarbamoylacetonitril i 50 ml dimetylformamid blandes under omrøring i en nitrogenatmosfære med 28 g kalium-tert.-butoksyd. Etter 2 timer avkjøles den dannede suspensjon til 5°C og blandes i løpet av 10 min. med 4,1 g 1-metylpyrrol-2-karboksylsyreklorid (US-PS nr. 3.551.571). Reaksjonsblandingen omrøres i 18 timer ved værelsestemperatur, helles i 300 ml isvann, og den dannede utfelling frafiltreres. Denne vaskes med vann, tørkes og omkrystalliseres fra etanol. Man får 1-metyl- β -okso- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrolpropionitril som smelter ved 172-174°C. Produktet er identisk med produktet fra eksempel 1.

30 Utgangsstoffet fremstilles som følger: En blanding av 42,53 g cyaneddiksyre, 46,56 g anilin og 500 ml acetonitril blandes i løpet av 30 min. under omrøring i en nitrogenatmosfære med en oppløsning av 113,7 g N,N-dicykloheksylkarbodiimid i 500 ml acetonitril. Etter 3 timer filtreres den dannede suspensjon, residuet vaskes med 200 ml acetonitril og filtratet inndampes. Residuet tritureres med 500 ml dietylster og 50 ml eddiksyreetylester, filtreres og tørkes. Man får fenylkarbamoylacetonitril som smelter ved 200-202°C.

Eksempel 9

1-metyl- β -okso- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrolpropionitril og tris-hydroksyetylammoniums salt derav

5 En suspensjon av 1,135 g 1-metyl- β -okso-2-pyrrolpropionitril i 17000 ml tørr toluen, blandes under omrøring i nitrogenatmosfære først med 913 g vannfritt trietylamin og deretter med 913 g fenylisocyanat. Den dannede mørkebrune oppløsning omrøres natten over ved værelsestemperatur og inndampes deretter ved 60-70°C/10 mm Hg. Residuet opptas i 10 1400 ml metanol og oppløsningen behandles med 1400 ml 6-normal klorhydrogensyre i 4200 ml vann. Suspensjonen avkjøles 20 min. til 15-20°C, filtreres og residuet vaskes 2 ganger med 1800 ml vann, 2 ganger med 1000 ml isopropanol og 13 ganger med 1000 ml dietyleter. Det røde residuet 15 tørkes ved 60°C og 5 mm Hg til vektkonstant. Man oppløser 1960 g av dette residuet i 44400 ml metylenklorid ved værelsestemperatur. Oppløsningen behandles med 400 g aktivt kull, filtreres og filtratet inndampes. Residuet tritureres 20 med 12000 ml vannfri etanol, suspensjonen filtreres ved 20°C, vaskes 4 ganger med 1000 ml vannfri etanol og tørkes ved 60°C og 5 mm Hg. Man får 1-metyl- β -okso- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrolpropionitril som smelter ved 172-174°C. Produktet er identisk med produkter fra eks. 1, 6 eller 8.

25 Man suspenderer 1801 g av sistnevnte forbindelse i 10500 ml vannfri etanol og tilsetter 1108 g trietanolin. Blandingen omrøres til oppløsning av det faste materialet og oppvarmes deretter og avkjøles langsomt til 20°C. Den dannede utfelling frafiltreres, vaskes 2 ganger med 1000 ml 30 kald, vannfri etanol og tørkes ved 45°C og 0,1 mm Hg. Man får det tilsvarende tris-hydroksyetylammoniums salt som smelter ved 115-117°C. Saltet er identisk med saltet fra eks. 3.

35 Utgangsstoffet fremstilles som følger: En oppløsning av 1325 g 1-metylpyrrol-2-karboksylysyre i 2400 ml dimetylformamid settes, under omrøring i en nitrogenatmosfære og avkjøling med is, til en suspensjon som er fremstilt

av 568,5 g 50%-ig natriumhydrid i mineralolje og 2400 ml dimetylformamid. Reaksjonsblandingen blandes deretter først med 1000 ml dimetylformamid og deretter med 4316 g metyljodid under omrøring og ved en temperatur under 88°C. Omrøringen fortsettes natten over ved værelsestemperatur, deretter avkjøles blandingen til 10°C og blandes med 10600 ml vann. Blandingen ekstraheres tre ganger med 5300 ml etyleter, ekstraktet vaskes med 5300 ml vandig natriumkarbonatoppløsning og 5300 ml vann, tørkes og inndampes. Man får den oljeaktige 1-metylpyrrol-2-karboksylsyremetylester.

En oppløsning av 1604 g av sistnevnte forbindelse i 2650 ml acetonitril settes hurtig til en suspensjon som er fremstilt av 107 g 50%-ig natriumhydrid i mineralolje og 2650 ml dimetylformamid under omrøring i en nitrogenatmosfære. Blandingen oppvarmes 2 timer ved 81°C og avkjøles deretter til 10°C, blandes til slutt med 25400 ml vann i løpet av 15 min. Blandingen vaskes tre ganger med 9000 ml dietyleter, omrøres 45 min. ved 10 mm Hg for å fjerne dietyleteren og surgjøres med 6400 ml 6-normal klorhydrogensyre. De dannede krystaller adskilles, vaskes 4 ganger med 2400 ml vann og 1 gang med 2400 ml isopropanol og tørkes ved 60°C og 5 mm Hg. Man får 1-metyl- β -okso-2-pyrrolpropionitril som smelter ved 106-018°C.

Eksempel 10

25

1-metyl- β -okso- α -(2,6-diklorfenylkarbamoyl)-2-pyrrolpropionitril

En filtrert oppløsning av 4,4 g 2,6-diklorfenylisocyanat i 30 ml toluen blandes med 2,5 g 1-metyl- β -okso-2-pyrrolpropionitril og 2,1 g trietylamin under omrøring. Blandingen hensettes natten over ved værelsestemperatur og filtreres deretter. Det faste materiale vaskes med toluen og dietyleter, opptas i 50 ml metanol og oppløsningen helles i en blanding av 6 ml 5-normal klorhydrogensyre og 300 ml vann. De dannede krystaller adskilles, vaskes med vann, tørkes, tritureres med etanol og omkrystalliseres fra metanol. Man får 1-metyl- β -okso- α -(2,6-diklorfenylkarbamoyl)-2-pyrrolpropionitril som smelter ved 196-199°C.

Eksempel 11

1-metyl- β -okso- α -(p-metoksyfenylkarbamoyl)-2-pyrrolpropio-
nitril og

5 1-metyl- β -okso- α -(p-metyltiofenylkarbamoyl)-2-pyrrolpropio-
nitril

En suspensjon av 2 g 1-metyl- β -okso-2-pyrrolpropio-
nitril i 50 ml toluen og 1,6 g trietylamin behandles med 2,1 g
p-metoksyfenylisocyanat. Blandingen oppvarmes svakt til opp-
10 løsnings av det faste material og hensettes natten over ved
værelsestemperatur. Deretter inndampes det, residuet opptas
i metanol og blandes med 10 ml 10%-ig vandig natriumhydrok-
sydoppløsning og 250 ml vann. Den alkaliske oppløsning
filtreres, surgjøres med 5-normal klorhydrogensyre og den
15 dannede utfelling adskilles. Utfellingen vaskes med vann,
tørkes, tritureres med varm blanding av metanoleddiksyre-
etylester og omkrystalliseres fra eddiksyreetylester. Man
får 1-metyl- β -okso- α -(p-metoksyfenylkarbamoyl)-2-pyrrol-
propionitril som smelter ved 192-193°C.

20 På analog måte fremstilles også 1-metyl- β -okso-
 α -(p-metyltiofenylkarbamoyl)-2-pyrrolpropionitril, smelte-
punkt 167-168°C.

Eksempel 12

25 1-metyl- β -okso- α -(p-nitrofenylkarbamoyl)-2-pyrrolpropionitril,
1-metyl- β -okso- α -(p-aminofenylkarbamoyl)-2-pyrrolpropionitril
og
1-metyl- β -okso- α -(p-acetylfenylkarbamoyl)-2-pyrrolpropionitril

En oppløsning av 4,9 g 1-metyl- β -okso-2-pyrrol-
30 propionitril i 50 ml toluen, 5 ml dimetylsulfoksyd og 4 g
trietylamin behandles med en oppløsning av 5,7 g p-nitro-
fenylisocyanat i en minimal mengde toluen under omrøring.
Rekasjonsblandingen hensettes natten over, inndampes og
residuet opptas i metanol. Oppløsningen filtreres, fortyn-
nes med vann og 6 ml trietylamin, vaskes med eddiksyreetyl-
35 ester og vaskevæsken ekstraheres en gang med 5%-ig vandig
natriumhydroksydoppløsning. De forenede vandige oppløsninger
surgjøres med 5-normal klorhydrogensyre og den dannede ut-

felling adskilles. Denne vaskes med vann, tritureres med en blanding av metanol-etanol og omkrystalliseres fra dimetylformamid. Man får 1-metyl- β -okso- α -(p-nitrofenylkarbamoyl)-2-pyrrolpropionitril som smelter under spaltning ved 245-250°C.

En oppløsning av 2 g av sistnevnte forbindelse i 220 ml etanol og 2 ml trietylamin hydrogeneres over 0,5 g 10%-ig palladiumkull ved 3,5 atmosfærer og værelsestemperatur i 50 min. Den filtrerte oppløsning inndampes, residuet opptas i vann, blandes med 1 ml trietylamin og oppløsningen vaskes med eddiksyreetyleter og dietyleter. Den surgjøres med 5-normal klorhydrogensyre, utfellingen adskilles, vaskes med vann, tørkes og omkrystalliseres fra vandig metanol. Man får 1-metyl- β -acetoksy- α -(p-acetylaminofenylkarbamoyl)-2-pyrrolakrylnitril som smelter ved 193-195°C under spaltning.

Man oppløser 0,5 g av sistnevnte forbindelse i 10 ml eddiksyreanhydrid, koker oppløsningen 10 min. under tilbakeløp og inndamper. Residuet tritureres med dietyl-eter og omkrystalliseres av metanoleddiksyreetyleter. Man får 1-metyl- β -acetoksy- α -(p-acetylaminofenylkarbamoyl)-2-pyrrolakrylnitril som smelter ved 178-179°C.

Eksempel 13

1-etyl- β -okso- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrolpropionitril

En blanding av 2,1 g 1-etyl- β -okso-2-pyrrolpropionitril, 25 ml toluen og 1,6 g trietylamin behandles under omrøring med 1,6 g fenylisocyanat. Blandingen hensettes natten over ved værelsestemperatur, inndampes deretter og oppløses i metanol. Oppløsningen helles i 300 ml vann som inneholder 5 ml 5-normal klorhydrogensyre, utfellingen fra-skilles og oppløses i 5%-ig vandig natriumhydroksydoppløsning. Oppløsningen filtreres, filtratet surgjøres, det faste material adskilles, vaskes med vann, tørkes og omkrystalliseres fra etanol. Man får 1-etyl- β -okso- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrolpropionitril som smelter ved 144-145°C.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En suspensjon som fremstilles av 9,1 g 50%-ig natriumhydrid i

mineralolje, ved vasking med petroleter og suspensjon i 50 ml dimetylformamid, blandes trinnvis under omrøring og avkjøling med is med 20 g pyrrol-2-karboksylysyremetylester i 50 ml dimetylformamid. Etter oppløsning tilsetter man 5 25 ml etylbromid og oppvarmer reaksjonsblandingen svakt for å starte den eksotermiske reaksjon. Når denne avtar, tilsetter man ytterligere 5 ml etylbromid og lar blandingen stå natten over. Den behandles med vann og ekstraheres med dietyleter. Ekstraktet vaskes med vann, tørkes, filtreres og inndampes. Man får den oljeaktige 1-etylpyrrol-2-kar- 10 boksylsyremetylester.

En oppløsning av 10 g av sistnevnte forbindelse i 25 ml acetonitril og 25 ml dimetylformamid settes til en suspensjon av 5,5 g 50%-ig natriumhydrid (vasket med petroleter) i 15 ml dimetylformamid og blandingen oppvarmes under 15 omrøring 15 min. på dampbad. Man lar den stå natten over, tilsetter vann, filtrerer og surgjør med 5-normal klorhydrogensyre. Utfellingen adskilles, vaskes med vann og omkrystalliseres fra etanol. Man får 1-etyl- β -okso-2-pyrrolpropionitril som smelter ved 77-79°C. 20

Eksempel 14

1-isobutyl- β -okso- α -fenyلكarbamoyl-2-pyrrolpropionitril

En oppløsning av 2,5 g 1-isobutyl- β -okso-2-pyrrolpropionitril i 30 ml toluen og 1,6 g trietylamin blandes med 1,6 g fenylisocyanat under omrøring. Blandingens hensettes natten over, filtreres og residuet oppløses i 5%-ig vandig natriumhydroksydoppløsning. Oppløsningen filtreres, surgjøres med 5-normal klorhydrogensyre og ekstraheres med en blanding av dietyleter-eddiksyreetyl- 30 ester. Den organiske oppløsning vaskes med vann, tørkes og inndampes. Residuet tritureres med etanol og omkrystalliseres fra metanol. Man får 1-isobutyl- β -okso- α -fenyلكarbamoyl-2-pyrrolpropionitril som smelter ved 134-135°C.

35 Utgangsstoffet fremstilles som følger: Man setter 13 g pyrrol-2-karboksylysyremetylester under omrøring til en suspensjon som er fremstilt av 5,5 g 50%-ig natriumhydrid i mineralolje, ved vasking med petroleter og suspen-

dering i 70 ml dimetylformamid. Bladningen blandes deretter i 40 g isobutylbromid og oppvarmes under omrøring 10 min. på dampbad. Reaksjonsblandingen hensettes natten over og behandles deretter med vann og ekstraheres med dietyleter. Ekstraktet vaskes med vann, tørkes og inndampes. Man får den oljeaktige 1-isobutylpyrrol-2-karboksylysyremetylester.

En oppløsning av 10 g av sistnevnte forbindelse i 15 ml acetonitril settes under omrøring til en suspensjon som er fremstilt av 5 g 50%-ig natriumhydrid i mineralolje, ved vasking med petroleter og suspendering i 25 ml dimetylformamid. Etter avslutning av den brusende reaksjon oppvarmes blandingen 30 min. på dampbad. I løpet av denne tid brukes natriumhydridet opp. Man lar blandingen stå natten over ved værelsestemperatur, blander med vann og surgjør med 5-normal klorhydrogensyre. Blandingene ekstraheres med dietyleter, ekstraktet vaskes med vann, tørkes og inndampes. Man får det oljeaktige 1-isobutyl- β -okso-2-pyrrolpropionitril.

Eksempel 15

1,3,5-trimetyl-4-etoksykarbonyl- β -okso- α -fenylkarbamoyl-2-2-pyrrolpropionitril og

1,3,5-trimetyl-4-etoksykarbonyl- β -okso- α -(p-fluorfenylkarbamoyl)-2-pyrrolpropionitril

En oppløsning av 1,6 g 1,3,5-trimetyl-4-etoksykarbonyl- β -okso-2-pyrrolpropionitril i 30 ml tørr toluen og 0,8 g vannfri trietylamin blandes under omrøring med 0,8 g fenylisocyanat. Blandingene oppvarmes 10 min. på dampbad og hensettes natten over ved værelsestemperatur. Deretter inndampes den, residuet opptas i metanol og oppløsningen behandles med 2 ml 5-normal klorhydrogensyre og 200 ml vann. De dannede krystaller adskilles og vaskes med vann, tritureres med en blanding av metanol-etanol og omkrystalliseres fra metanol. Man får 1,3,5-trimetyl-4-etoksykarbonyl- β -okso- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrolpropionitril som smelter ved 164-166°C.

På analog måte fremstilles også 1,3,5-trimetyl-4-etoksykarbonyl- β -okso- α -(p-fluorfenylkarbamoyl)-2-pyrrolpropionitril, smeltepunkt 178-179°C og 1,3,5-trimetyl-4-etoksykarbonyl- β -okso- α -(p-klorfenylkarbamoyl)-2-pyrrolpropionitril, smeltepunkt 238-241°C under spaltning.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En suspensjon av 3,6 g 50%-ig natriumhydrid i mineralolje (vasket med petroleter) og 50 ml dimetylformamid blandes under omrøring med 16 g 3,5-dimetylpyrrol-2,4-dikarboksylysyre-dietyler i 25 ml dimetylformamid porsjonsvis. Blandingen blandes etter forbruk av natriumhydrid med 40 ml metyljodid og hensettes natten over ved værelsestemperatur. Blandingen behandles deretter med vann, det dannede faste materiale adskilles og tørkes i luft for å fjerne overskytende metyljodid. Det faste materiale vaskes med vann, tørkes og omkrystalliseres fra etanol. Man får 1,3,5-trimetylpyrrol-2,4-dikarboksylysyre-dietyler.

En oppløsning av 13,9 g av sistnevnte forbindelse i 30 ml acetonitril og 30 ml dimetylformamid settes under omrøring til en suspensjon som er fremstilt av 5,5 g 50%-ig natriumhydrid i mineralolje (vasket med petroleter) og suspenderes i 60 ml dimetylformamid. Blandingen oppvarmes på dampbad 15 min. og den dannede oppløsning hensettes natten over. Blandingen behandles deretter med vann, den vandige oppløsning filtreres og surgjøres med 5-normal klorhydrogen-syre. Utfellingen fraskilles, vaskes med vann, tritureres med etanol og omkrystalliseres fra etanol. Man får 1,3,5-trimetyl-4-etoksykarbonyl- β -okso-2-pyrrolpropionitril som smelter ved 105-107°C.

Eksempel 16

1-metyl- β -okso- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrolpropionitril

En oppløsning av 0,3 g 5-(1-metyl-2-pyrrol)-4-fenylkarbamoylisoksazol i 10 ml 5%-ig vandig natriumhydroksoppløsning og en minimal mengde etanol oppvarmes 5 min. på dampbad. Oppløsningen filtreres deretter og surgjøres med 5-normal klorhydrogen-syre. De danne krystaller

adskilles, vaskes med vann og tritureres med metanol. Man får 1-metyl- β -okso- α -fenyلكarbamoyl-2-pyrrolpropionitril som smelter ved 170-172°C. Produktet er identisk med produktet fra eksempel 1,6,8 eller 9.

5 Utgangsstoffet fremstilles som følger: En oppløsning av 17 g 1-metylpyrrol i 400 ml 1,2-dikloretan blandes først porsjonsvis under omrøring og avkjøling til 10-15°C med 28 g vannfri aluminiumklorid. Deretter tilsetter man 27 g malonsyreetylésterklorid i 50 ml dikloretan i slike 10 porsjoner at temperaturen forblir mellom 10-15°C. Blandingen omrøres i 3½ time og deretter lar man temperaturen langsomt øke til 32°C. Reaksjonsblandingen hensettes natten over ved værelsestemperatur, behandles med vann og utrystes. Det 15 organiske sjikt adskilles, vaskes to ganger med vann, tørkes og inndampes. Den som residu dannede mørkebrune olje destilleres, og fraksjonen som koker ved 105-112°C og 0,25 mm Hg oppfanges. Man får 1-metyl- β -okso-2-pyrrolpropionsyreetyléster.

20 En blanding av 3,6 g av sistnevnte forbindelse og 3,9 g N,N'-difenyلكformamidin oppvarmes 2½ time ved 145-165°C. Den dannede sprø glassaktige masse pulveriseres, tritureres med dietyléster og omkrystalliseres fra etanoleddiksyreetyléster. Man får 1-metyl- β -okso- α -anilinometylen-2-pyrrolpropionsyreanilid som smelter ved 178-180°C.

25 En blanding av 1,4 g av sistnevnte forbindelse, 1,1 g hydroksylaminhydroklorid, 1,2 g pyridin og 150 ml etanol kokes 7 timer under tilbakeløp. Reaksjonsblandingen hensettes natten over, filtreres, inndampes og residuet 30 behandles med vann. Den orangefargede olje blir krystallinsk under henstand. Utfellingen adskilles, vaskes med vann, omkrystalliseres fra etanol. Man får 5-(1-metyl-2-pyrrolyl)-4-fenyلكarbamoylisoksazol som smelter ved 100-103°C.

Eksempel 17

35 1,3,5-trimetyl- β -okso- α -fenyلكarbamoyl-2-pyrrolpropionitril
og
1,3,5-trimetyl- β -okso- α -(p-fluorfenyلكarbamoyl)-2-pyrrolpropionitril

En suspensjon av 1 g 1,3,5-trimetyl- β -okso-2-pyrrolpropionitril i 30 ml tørr toluen og 0,7 g vannfri trietylamin blandes under omrøring med 0,75 g fenylisocyanat. Blandingen oppvarmes 5 min. på dampbad og hensettes natten
5 over ved værelsestemperatur. Det filtreres, residuet opptas i metanol og oppløsningen surgjøres med 1-normal klorhydrogensyre. Den dannede utfelling adskilles, oppløses i 1-normal vandig natriumhydroksydoppløsning, utfelles igjen med
10 5-normal klorhydrogensyre og vaskes med vann. Man får 1,3,5-trimetyl- β -okso- α -fenylkarbamoyl-2-pyrrolpropionitril som smelter ved 172-174°C.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En blanding av 11,9 g 1,3,5-trimetylpyrrol-2,4-dikarboksytsyre-dietyleter og 50 ml konsentrert svovelsyre oppvarmes 1 time
15 på dampbad. Den dannede oppløsning helles på is, utfellingen adskilles og vaskes med vann. Deretter opptas den i vandig natriumkarbonatoppløsning, oppløsningen filtreres og filtratet surgjøres med 5-normal klorhydrogensyre. Den dannede
20 utfelling adskilles, vaskes med vann, tørkes og omkrystalliseres fra etanol. Man får 1,3,5-trimetyl-2-karbetoksyppyrrol-4-karboksytsyre som smelter under spaltning ved 197-198°C.

Man oppvarmer 15 min. under tilbakeløp ved 235-240°C 7,5 g av sistnevnte forbindelse og avkjøler deretter. Residuet opptas i petroleter, oppløsningen filtreres og inn-
25 dampes. Man får 1,3,5-trimetylpyrrol-2-karboksylsyreetyl-ester som smelter ved 38-40°C. (Produktet er omtalt i US-PS nr. 2.479.972 med et kokepunkt på 102-108°C/3-4 mm Hg).

En oppløsning av 4 g av sistnevnte forbindelse i 10 ml acetonitril settes under omrøring til en suspensjon som er fremstilt av 2 g 50%-ig natriumhydrid i mineralolje
30 (vasket med petroleter) og suspendering i 15 ml dimetylformamid. Blandingen oppvarmes 25 min. på dampbad og hensettes 3 timer ved værelsestemperatur. Blandingen blandes med vann, den vandige oppløsning ekstraheres med dietyleter og sur-
35 gjøres med 5-normal klorhydrogensyre. Krystallene adskilles, vaskes med vann, tørkes og omkrystalliseres fra etanol under tilsetning av aktivt kull. Man får 1,3,5-trimetyl- β -okso-2-

pyrrolpropionitril som smelter ved 106-107°C.

Analogt fåes også 1,3,5-trimetyl-β-okso-α-(p-fluorfenylkarbamoyl)-2-pyrrolpropionitril som etter omkrystallisering fra etanol-metanol (1:1) smelter ved 184-186°C.

5 Eksempel 18

1,2,5-trimetyl-β-okso-α-fenylkarbamoyl-3-pyrrolpropionitril
og

10 1,2,5-trimetyl-β-okso-α-(p-fluorfenylkarbamoyl)-3-pyrrol-
propionitril

En suspensjon av 1 g 1,2,5-trimetyl-β-okso-3-pyrrolpropionitril i 40 ml toluen og 0,7 g trietylamin behandles med 0,75 g fenylisocyanat og oppvarmes 5 min. på dampbad inntil oppløsning av det faste materiale. Blandingen hensettes natten over, den dannede utfelling adskilles, opptas i metanol og oppløsningen settes til en blanding av 15 3 ml 5-normal klorhydrogensyre og 250 ml vann. Råproduktet adskilles, vaskes med vann, oppløses i 5%-ig vandig natriumhydroksydoppløsning, filtreres og det alkaliske filtrat surgjøres med 5-normal klorhydrogensyre. Utfellingen adskilles, 20 vaskes med vann, tørkes i luft og omkrystalliseres fra etanol. Man får 1,2,5-trimetyl-β-okso-α-fenylkarbamoyl-3-pyrrolpropionitril som smelter ved 158-160°C.

Analogt fåes også det rå 1,2,5-trimetyl-β-okso-α-(p-fluorfenylkarbamoyl)-3-pyrrolpropionitril. Det oppløses i vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og utfelles med 5-normal klorhydrogensyre og omkrystalliseres fra etanol, med smeltepunkt 171-172°C.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En oppløsning av 7,6 g 1,2,5-trimetylpyrrol-3-karboksylsyreetyl-ester (Ber. 56, 2374 (1923), smeltepunkt etter omkrystallisering fra metanol 65-66°C) i 20 ml acetonitril settes til en suspensjon av 4 g 50%-ig natriumhydrid i mineralolje og 11 ml dimetylformamid. Blandingen oppvarmes under omrøring 30 20 min. på dampbad og den dannede suspensjon avkjøles i løpet av 90 min. til værelsestemperatur. Suspensjonen 35 helles i 200 ml isvann, den alkaliske vandige oppløsning

filtreres og filtratet surgjøres under avkjøling med is med 18%-ig klorhydrogensyre. Utfelling adskilles, vaskes med vann, og tørkes i luft, tritureres i etylester og omkrystalliseres fra metanol. Man får 1,2,5-trimetyl- β -okso-3-pyrrolpropionitril som smelter ved 140-141°C.

Eksempel 19

Idet man går ut fra ekvivalente mengder tilsvarende utgangsstoffer fremstilles også i henhold til fremgangsmåter i de foregående eksempler, spesielt ifølge 1, 4 og 9 følgende forbindelser med formel II, hvori $R_2 = R_3 = H$:

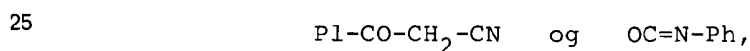
Nr.	R_1	R_4	R_5	OmkrySTALLISERT fra	Smeltepunkt °C
19/1	CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	etanol	170-171
19/2	CH ₃	3-F	H	etylacetat	191-192
19/3	CH ₃	3-Cl	H	etylacetat	192-193
19/4	CH ₃	4-Cl	H	etylacetat	205-207
19/5	CH ₃	3-CF ₃	H	metanol	185-186
19/6	CH ₃	2-F	4-F	metanol	136-138
19/7	CH ₃	4-F	3-Cl	etylacetat	215-216
19/8	CH ₃	2-Cl	4-Cl	etylacetat	160-162
19/9	CH ₃	3-Cl	4-Cl	dimetylformamid	217-219
19/10	C ₂ H ₅	4-F	H	metanol	156-157
19/11	C ₂ H ₅	4-Cl	H	etanol	160-161
19/12	i-butyl	4-F	H	metanol	162-163

P a t e n t k r a v

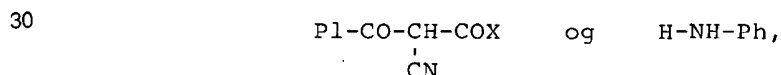
Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive substituerte β -okso- α -fenylkarbamoyl-pyrrolpropionitriler og deres enolderivater med den generelle formel (I):



10 hvori Pl betyr en 2- eller 3-pyrrolylrest, som i 1-stilling er substituert med C_1 - C_4 -alkyl og er substituert i de øvrig-
blivende tre stillinger eller substituert med en til tre
 C_1 - C_2 -alkylgrupper og/eller en C_1 - C_2 -alkoksykarbonyl, og Ph
15 står for fenyl som er usubstituert eller substituert med en
til to like eller forskjellige substituenten fra gruppen
 C_1 - C_2 -alkyl, C_1 - C_2 -alkoksy, C_1 - C_2 -alkyltio, hydrokso, halo-
gen, trifluormetyl, nitro, amino og acetyl-amino; A er en
oksogruppe eller er en $-\text{C}_1$ - C_2 -alkoksy- eller $-\text{O}-\text{CO}-\text{C}_1$ - C_2 -
20 alkylgruppe, idet det da mellom de to naboplasserte karbon-
atomer består en dobbeltbinding, eller deres salter med
baser eller terapeutisk godtagbare salter med baser,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t
a) forbindelser med formlene:

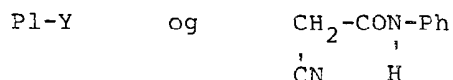


hvor Pl og Ph har ovennevnte betydning, adderes, eller
b) forbindelse med formlene:

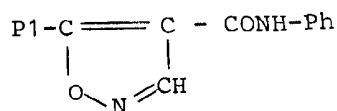


hvor X betyr laverealkoksy, laverealkanoyloksy eller
halogen, Pl og Ph har ovennevnte betydning, kondenseres
35 eller

c) forbindelser med formlene:



hvor Y betyr laverealkoksykarbonyl, halogenkarbonyl eller cyan, P1 og Ph har ovennevnte betydning, kondenseres, og de dannede iminer hydrolyseres, eller
 d) en forbindelse med formel:



hvor P1 og Ph har ovennevnte betydning, isomeriseres med en sterk base, og om ønsket, overføres en fremstilt forbindelse med formel (I), hvor A betyr en okso-gruppe ved behandling med en diazoalkan til en forbindelse av formel (I) hvor A står for C₁-C₂-alkoksy, eller ved behandling med et alkansyreanhydrid til en forbindelse av formel (I) hvor A betyr -O-CO-C₁-C₂-alkyl, og/eller om ønsket, overføres en fremstilt forbindelse av formel (I) hvor A betyr en okso-gruppe, til et salt med en base, eller et fremstilt enolsalt overføres til det frie enol eller til et annet salt med en base.