



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

19

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

11 CH 652 711 A5

51 Int. Cl.⁴: C 07 D 207/337

// (C 07 D 207/337, 207:333, 207:335, 207:323)

12 PATENTSCHRIFT A5

21 Gesuchsnummer: 2036/83

22 Anmeldungsdatum: 15.04.1983

30 Priorität(en): 19.04.1982 HU 1187/82

24 Patent erteilt: 29.11.1985

45 Patentschrift veröffentlicht: 29.11.1985

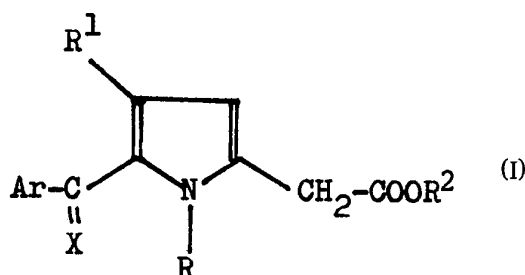
73 Inhaber:
Richter Gedeon Vegyészeti Gyar RT, Budapest X (HU)

72 Erfinder:
Harsanyi, Kalman, Budapest XII (HU)
Agai, Eva (-Csongor), Budapest I (HU)
Domany, György, Dr., Budapest II (HU)
Szepesi, Gabor, Budapest X (HU)
Szöllösy, Marta, Budapest IX (HU)
Gazdag, Maria, Budapest X (HU)
Lorant, Jozsef, Tapolca (HU)

74 Vertreter:
Patentanwälte, Schaad, Balass, Sandmeier, Alder, Zürich

54 Verfahren zur Herstellung von 1-Alkyl- oder 1,4-Dialkyl-5-aryl-1H-pyrrol-2-essigsäuren und Derivaten davon.

57 Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



worin

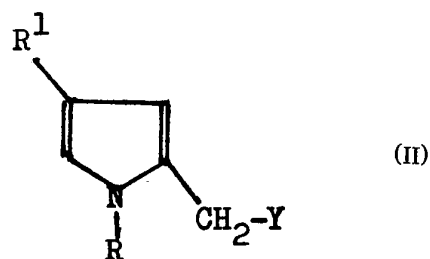
Ar eine gegebenenfalls durch Halogenatome oder Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylgruppe,

R¹ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R¹ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

X eine Iminogruppe und R² Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder

X Sauerstoff und R² Wasserstoff bedeuten, sowie von Säureadditionssalzen der Iminoverbindungen der Formel I und von Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-salzen der Carbonsäuren der Formel I werden Pyrrol-derivate der Formel II,



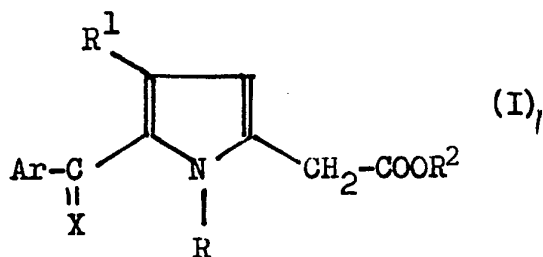
worin Y eine -COOR³ Gruppe mit R³ = eine C₁-bis C₄-Alkylgruppe bedeutet, mit einem aromatischen Nitril der Formel III



zu Ketaminsäurealkylestern der Formel I in Form von Hydrochloridsalz umgesetzt. Diese Ester werden im Falle der Herstellung der Verbindungen der Formel I, bei welchen R² Wasserstoff und X Imino oder Sauerstoff ist, und der vorgenannten Salze dieser Verbindungen der Hydrolyse unterworfen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 1-Alkyl- oder 1,4-Dialkyl-5-aryol-1H-pyrrol-2-essigsäuren und Derivaten davon der Formel I



worin

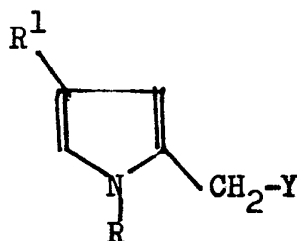
Ar eine gegebenenfalls durch Halogenatome oder Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylgruppe,

R eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R¹ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

X eine Iminogruppe und R² Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder

X Sauerstoff und R² Wasserstoff bedeuten, sowie von Säureadditionssalzen der als X eine Iminogruppe enthaltenden Verbindungen der Formel I und von Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalzen der als R² Wasserstoff enthaltenden Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man Pyrrolderivate der Formel II



worin R und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben, während Y eine -COOR³ Gruppe und in der letzteren R³ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, in einem mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigten organischen Lösungsmittel mit einem aromatischen Nitril der Formel III



worin Ar die oben angegebene Bedeutung hat, reagieren lässt, und dass man im Falle der Herstellung der Verbindungen der Formel I, bei welchen R² Wasserstoff und X eine Iminogruppe oder Sauerstoff ist, und der vorgenannten Salze dieser Verbindungen die in Form von Hydrochloridsalz erhaltenen Ketiminester der Formel I, bei denen X eine Iminogruppe und R² eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, der Hydrolyse unterwirft, wodurch ihre Alkoxy-carbonylgruppe in Carboxyl oder Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalz davon übergeführt wird, und wodurch im Falle der Herstellung von Ketocarbonsäuren der Formel I mit X = Sauerstoff und von Alkalimetall- und Erdalkalimetallsalzen dieser Säuren zusätzlich die Ketimino-Gruppe in die Ketogruppe übergeführt wird.

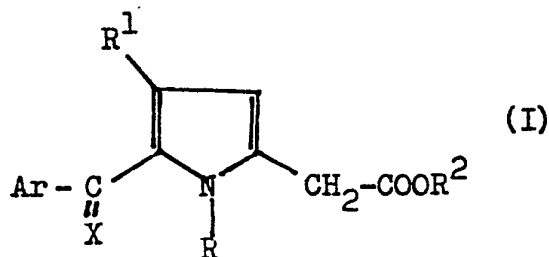
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Pyrrolderivate der Formel II in einem mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigten aromatischen Kohlenwasserstoff mit einem aromatischen Nitril der Formel III umsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen der Formel II in mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigtem Toluol mit einem aromatischen Nitril der Formel III reagieren lässt.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von als X eine Iminogruppe und als R² Wasserstoff enthaltenden Ketiminosen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man die durch die Umsetzung der Pyrrolderivate der Formel II mit aromatischen Nitrilen der Formel III erhaltenen Ketiminester in wässrig-alkalischem Medium bei 0° bis 60 °C hydrolysiert.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von als X Sauerstoff und als R² Wasserstoff enthaltenden Ketosäuren der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man die durch die Umsetzung der Pyrrolderivate der Formel II mit aromatischen Nitrilen der Formel III erhaltenen Ketiminosen oder die nach Anspruch 4 erhaltenen Ketiminosen in wässrig-alkalischem Medium bei 60° bis 100 °C hydrolysiert.

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 1-Alkyl- oder 1,4-Dialkyl-5-aryol-1H-pyrrol-2-essigsäuren und Derivaten davon der allgemeinen Formel I



worin

Ar eine gegebenenfalls durch Halogenatome oder Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylgruppe,

R eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

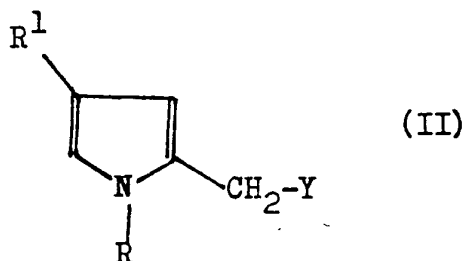
R¹ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

X eine Iminogruppe und R² Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder

X Sauerstoff und R² Wasserstoff bedeuten, sowie von Säureadditionssalzen der als X eine Iminogruppe enthaltenden Verbindungen der Formel I und von Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalzen der als R² Wasserstoff enthaltenden Verbindungen der Formel I.

Die der oben definierten allgemeinen Formel I entsprechenden, an der Stelle von X Sauerstoff enthaltenden Verbindungen sind im allgemeinen schon bekannt; einige Vertreter dieser Verbindungen, z. B. die 1-Methyl-5-(4-methylbenzoyl)-1H-pyrrol-2-essigsäure und die 1,4-Dimethyl-5-(4-chlor-benzoyl)-1H-pyrrol-2-essigsäure wurden in der Literatur (J. Med. Chem. 1971, 646 und 1973, 172; J. Clin. Pharmacol. 1980, 216) als biologisch aktive Produkte beschrieben. Die erwähnten Verbindungen wurden als antiphlogistische Mittel auch therapeutisch schon angewendet.

Zur Herstellung solcher, an der Stelle von X Sauerstoff enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden schon mehrere Verfahren in der Literatur beschrieben. Ein gemeinsamer charakteristischer Zug dieser Verfahren ist der Umstand, dass in sämtlichen bekannten Verfahren Verbindungen der allgemeinen Formel II



worin R und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben, Y eine -CN oder -COOR³ Gruppe und in der letzteren R³ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, als Ausgangsstoffe verwendet werden; diese Ausgangsverbindungen werden dann nach verschiedenen Methoden in der 5-Stellung des Pyrrolrings substituiert und dann wird die Cyano- bzw. Alkylestergruppe Y gewünschtenfalls in andere Säurederivate übergeführt. So werden z. B. nach DE-OS 2 102 746 die Verbindungen der allgemeinen Formel II nach Friedel-Crafts mit aromatischen Säurehalogeniden in Gegenwart von Lewis-Säuren oder mit gemischten Anhydriden von Trifluoressigsäure und einer aromatischen Säure in die entsprechenden 5-Aroylderivate der allgemeinen Formel I übergeführt. Solche Methoden ergeben aber nur niedrige Ausbeuten, wobei die Friedel-Craftsche Methode auch zur Bildung von Isomergemischen (α - und β -substituierten Derivaten) führt. Zur Beseitigung dieses Nachteils wurde das in der US-PS 3 998 844 beschriebene Verfahren vorgeschlagen, nach welchem die Aroylierung des Pyrrolrings in der 5-Stellung mit Aroylchloriden, in aprotischen Lösungsmitteln, ohne Anwendung von Katalysatoren durchgeführt wird. Unter solchen Umständen erfolgt zwar die Aroylierung in selektiver Weise, ohne Bildung von β -Isomeren, doch hat dieses Verfahren einen anderen Nachteil: der während der Reaktion in äquivalenter Menge frei werdende Chlorwasserstoff kann die Polymerisation der Pyrrolverbindungen katalysieren (vgl.: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol 2, S. 287, Academic Press, New York 1963), wodurch die Bildung von die Qualität des Produkts nachteilig beeinflussenden Nebenprodukten begünstigt wird. Ein Versuch zur Beseitigung dieses Nachteils bildete das in der US-PS 4 255 335 beschriebene Verfahren, nach welchem Benzoylcyanid als Acylierungsmittel eingesetzt wurde; bei diesem Verfahren wird aber Cyanwasserstoff in der Reaktion freigesetzt, was wieder bei der grossbetrieblichen Ausführung des Verfahrens Komplikationen verursacht. Es wurden auch weitere, teils wegen der hohen Preise der Ausgangsstoffe, teils wegen der erforderlichen extremen Reaktionsbedingungen zur betrieblichen Anwendung weniger geeignete Verfahren, wie z. B. die Aroylierung mit 2-Aryl-dithiolanium-Kationen (US-PS 4 119 639) oder ein unter Anwendung von organischen Magnesium- bzw. Kadmiumverbindungen auszuführendes mehrstufiges Verfahren (NL-PS 7 310 359) vorgeschlagen.

Die nach den oben beschriebenen Methoden herstellbaren 1-Alkyl- bzw. 1,4-Dialkyl-5-aroyl-pyrrol-2-essigsäureester können dann auf die in der DE-OS 2 102 746 beschriebene Weise in die entsprechenden, pharmakologisch aktiveren freien substituierten Pyrrol-2-essigsäuren übergeführt werden, während die aus den an der Stelle von Y eine Cyano-Gruppe enthaltenden Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II auf ähnliche Weise hergestellten 1-Alkyl- bzw. 1,4-Dialkyl-5-aroyl-1H-pyrrol-2-acetonitrile nach dem in der US-PS 4 213 905 beschriebenen mehrstufigen Verfahren in die gewünschten 1-Alkyl- bzw. 1,4-Dialkyl-5-aroyl-pyrrol-2-essigsäuren übergeführt werden können.

Die Zielsetzung der vorliegenden Erfindung war die Ausarbeitung eines neuen, die Beseitigung sämtlicher oben erwähnter Nachteile der bekannten Herstellungsmethoden er-

möglichenden Herstellungsverfahrens, nach welchem die therapeutisch wertvollen 1-Alkyl- bzw. 1,4-Dialkyl-5-aroyl-1H-pyrrol-2-essigsäuren in hohen Ausbeuten, in guter Qualität und ohne die Bildung von beträchtlichen Mengen unerwünschter Nebenprodukte auf technologisch leicht ausführbare Weise hergestellt werden können. Bei der auf dieses Ziel gerichteten Forschungsarbeit wurde aus der bekannten Tatsache ausgegangen, dass verschiedene Pyrrol-derivate mit aromatischen Nitrilen, in mit Chlorwasserstoffgas gesättigten ätherartigen Lösungsmitteln unter Bildung der entsprechenden Ketimin-hydrochloride reagieren [vgl. Liebig's Ann. Chem. 577, 115 (1952); Ber. 1922, 2396]; diese Ketimine können dann auf bekannte Weise in die entsprechenden Ketone übergeführt werden. Diese Reaktion wurde im Fall von alkylsubstituierten Pyrrol-2-essigsäureestern bisher noch nicht angewendet. Im Laufe der diesbezüglich durchgeführten Versuche wurde nun gefunden, dass solche Verbindungen in den üblichen ätherartigen Lösungsmitteln mit aromatischen Nitrilen zwar umgesetzt werden können, aber die gewünschten Ketiminester-hydrochloride nur in niedrigen Ausbeuten und in unbefriedigender Qualität liefern; es wurde aber in überraschender Weise auch gefunden, dass der Verlauf dieser Reaktion weitgehend vom Typ des als Reaktionsmedium verwendeten Lösungsmittels abhängig ist. Während z. B. die Anwendung der schon erwähnten Lösungsmittel vom Äther-Typ oder von chlorierten Kohlenwasserstoffen als Reaktionsmedia zu den erwähnten unbefriedigenden Ergebnissen führt, verläuft die Ketiminbildung in aromatischen Kohlenwasserstoffen, besonders in Toluol oder Benzol, schon unter schonenden Reaktionsbedingungen, bei milder Erwärmung glatt und in selektiver Weise, so dass die gewünschten Produkte in hohen Ausbeuten und in sehr guter Reinheit erhalten werden. Die chemisch-physikalische Untersuchung der erhaltenen Produkte zeigt, dass der Pyrrolring ausschliesslich in der 5-Stellung substituiert wird und dass auch trotz der in grossen Mengen anwesenden Salzsäure keine teerartigen Nebenprodukte gebildet werden.

Die auf diese Weise als Reaktionsprodukte erhaltenen, an der Stelle von X eine Iminogruppe (=NH) enthaltenden 1-Alkyl- bzw. 1,4-Dialkyl-5-ketimino-pyrrol-2-essigsäureester der allgemeinen Formel I und deren Hydrochloridsalze sind neue, in der bisherigen Literatur nicht beschriebene Verbindungen, welche durch Hydrolyse in die schon bekannten, an der Stelle von X Sauerstoff und an der Stelle von R² Wasserstoff enthaltenden 1-Alkyl- bzw. 1,4-Dialkyl-5-aroyl-pyrrol-2-essigsäuren übergeführt werden können.

Es wurde ferner gefunden, dass bei der Hydrolyse der an der Stelle von X die =NH Iminogruppe und an der Stelle von R² eine Alkylgruppe enthaltenden Ketiminester der allgemeinen Formel I die Estergruppe wesentlich schneller als die Ketimino-Gruppe hydrolysiert

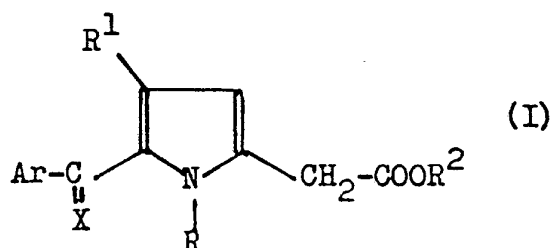
(K Ester Hydrol. :K Hydrol. = 10⁵:1); durch diesen Um-

stand wird es ermöglicht, dass man bei geeigneter Wahl der Reaktionsbedingungen der Hydrolyse die bisher ebenfalls unbekannten, an der Stelle von X die =NH Gruppe und an der Stelle von R² Wasserstoff enthaltenden Ketiminsäuren der allgemeinen Formel I (worin Ar, R und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben) sowie die Säureadditionssalze bzw. Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze herstelle. Die Verbindungen können dann gewünschtenfalls durch unter energischeren Reaktionsbedingungen durchgeführte Hydrolyse in die entsprechenden, an der Stelle von X Sauerstoff und an der Stelle von R² Wasserstoff enthaltenden 1-Alkyl- bzw. 1,4-Dialkyl-5-aroyl-pyrrol-2-essigsäuren (nachstehend kurz als «Ketonsäuren» bezeichnet) übergeführt werden. Will man das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der

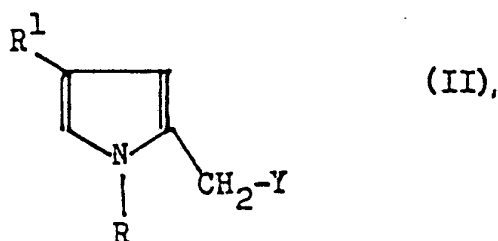
letztgenannten Ketosäuren anwenden, dann braucht man die als Zwischenprodukte entstehenden Ketiminsäuren aus dem Reaktionsgemisch nicht zu isolieren, da sie in situ zu den entsprechenden Ketosäuren weiter hydrolysiert werden können, so dass man die Ketimin-ester auch direkt in die gewünschten Ketosäuren überführen kann.

Es ist aber im erfindungsgemässen Verfahren auch noch eine weitere Vereinfachung möglich. Nach der erfindungsgemässen modifizierten Houben-Hoesch'schen Ketiminherstellung werden die Ketiminester der allgemeinen Formel I in so hoher Ausbeute und in so guter Qualität erhalten, dass man die gesamte Reaktionsfolge Verbindung der Formel II → Ketiminester → Ketiminsäure → Ketosäure der Formel I in einem Reaktionsgefäss, ohne Abtrennung der Zwischenprodukte durchführen kann, woraus sich wesentliche technologische Vorteile ergeben. Bei den bisher bekannten Herstellungsverfahren der Ketosäuren der allgemeinen Formel I, nach welchen die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II mit Aroylhalogeniden acyliert und die erhaltenen Ketonitrile bzw. Ketoester weiter zu den entsprechenden Ketosäuren umgesetzt wurden, war ein ähnliches Zusammenziehen der Reaktionsschritte nicht möglich, da wegen des dort erforderlich gewesen Überschusses von Aroylhalogeniden und wegen der in der Acylierungsreaktion entstandenen teerartigen Nebenprodukte die Zwischenprodukte immer gereinigt werden mussten.

Der Gegenstand der Erfindung ist also ein neues Verfahren zur Herstellung von 1-Alkyl- oder 1,4-Dialkyl-5-arylpyrrol-2-essigsäuren und Derivaten davon der allgemeinen Formel I



worin Ar, R, R¹, R² und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, sowie von Säureadditionssalzen der als X eine Iminogruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I und von Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalzen der als R² Wasserstoff enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man Pyrrollderivate der allgemeinen Formel II



worin R und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben, während Y eine -COOR³ Gruppe und in der letzteren R³ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, in einem mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigten organischen Lösungsmittel, vorteilhaft in einem mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigten aromatischen Kohlenwasserstoff mit einem aromatischen Nitril der allgemeinen Formel III



worin Ar die oben angegebene Bedeutung hat, reagieren lässt und dass man im Falle der Herstellung der Verbindungen der Formel I, bei welchen R² Wasserstoff und X eine Iminogruppe oder Sauerstoff ist, und der vorgenannten Salze dieser Verbindungen die in Form von Hydrochloridsalz erhaltenen Ketiminester der Formel I, bei denen X eine Iminogruppe und R² eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, der Hydrolyse unterwirft, wodurch ihre Alkoxy-carbonylgruppe in Carboxyl oder Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalz davon übergeführt wird, und wodurch im Falle der Herstellung von Ketocarbonsäuren der Formel I mit X = Sauerstoff und von Alkalimetall- und Erdalkalimetallsalzen dieser Säuren zusätzlich die Ketimingruppe in die Ketogruppe übergeführt wird.

Bei der praktischen Ausführung des erfindungsgemässen Verfahrens wird zweckmässig derart gearbeitet, dass man das als Ausgangsverbindung eingesetzte Pyrrollderivat der allgemeinen Formel II und eine mindestens äquivalente Menge (aber höchstens einen 20%-igen Überschuss) des aromatischen Nitrils der allgemeinen Formel III in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, vorteilhaft in Toluol oder Benzol, löst, dann die Lösung bei Raumtemperatur mit trockenem Chlorwasserstoffgas sättigt und bei einer Temperatur von 10 °C bis 80 °C, vorteilhaft zwischen 20 °C und 30 °C 20 bis 24 Stunden lang stehen lässt und anschliessend das Lösungsmittel vom Reaktionsgemisch unter erniedrigtem Druck verdampft. Das als Rückstand in kristalliner Form erhaltene Ketiminester-hydrochlorid kann dann zur Reinigung mit einem diese Verbindung schlecht lösenden Lösungsmittel, z. B. mit Äther oder mit einem niedrigsiedenden Ester oder Keton verrieben werden, kann aber auch ohne Reinigung zu der entsprechenden Ketiminsäure bzw. zu einem Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalz derselben hydrolysiert werden.

Zu diesem Zweck wird das Ketiminester-hydrochlorid z. B. in Äthanol gelöst und mit einer 0,1 bis 10 N wässrigen Alkali- bzw. Erdalkalihydroxydlösung bei einer Temperatur von 0 °C bis 60 °C, vorteilhaft zwischen 15 °C und 40 °C, 10 bis 15 Minuten gerührt. Auf diese Weise wird das Alkalimetall- bzw. Erdalkalimetallsalz der entsprechenden Ketiminsäure erhalten, welches gewünschtenfalls durch Umsetzen mit einer Mineralsäure in das entsprechende Säureadditionssalz übergeführt werden kann.

Werden die auf obige Weise erhaltenen Ketiminsäuren bzw. deren Salze unter energischeren Bedingungen, z. B. in 1 bis 10 N wässrigen Alkalimetallhydroxydlösungen, bei Temperaturen von 60 °C bis 100 °C, vorteilhaft zwischen 90 °C und 100 °C, weiter hydrolysiert, so werden die Alkalimetallsalze der entsprechenden, aber an der Stelle von X Sauerstoff enthaltenden Ketosäuren der allgemeinen Formel I erhalten, welche dann gewünschtenfalls durch Umsetzen mit den berechneten Mengen von Mineralsäuren in die entsprechenden freien Ketosäuren der allgemeinen Formel I übergeführt werden können.

Die an der Stelle von X eine Iminogruppe und an der Stelle von R³ eine niedere Alkylgruppe enthaltenden Ketiminester der allgemeinen Formel I können aber unter den oben erwähnten energischeren Reaktionsbedingungen auch unmittelbar zu den an der Stelle von X Sauerstoff enthaltenden Ketosäuren der allgemeinen Formel I hydrolysiert werden; es ist in solchen Fällen nicht nötig, die Hydrolyse in zwei Schritten durchzuführen. Es ist sogar möglich, diese unmittelbar zur Ketosäure führende energischere Hydrolyse in situ, im Herstellungsreaktionsgemisch des Ketiminsäureesters durchzuführen, wodurch noch weitere technologische Vorteile erreicht werden können.

Die wesentlichen Vorteile des erfindungsgemässen Verfahrens können also auf die nachstehende Weise zusammengefasst werden:

- die Ketiminestersalz-Zwischenprodukte werden in solcher Reinheit erhalten, dass sie gewünschtenfalls ohne Isolierung und Reinigung weiter umgesetzt werden können;
- bei der Hydrolyse der Ketiminestersalze wird die Estergruppe wesentlich schneller hydrolysiert als die Ketiminingruppe, woraus sich die Möglichkeit ergibt, aus dem selben Zwischenprodukt nach Bedarf verschiedene, zum Teil bisher unbekannte Verbindungen der allgemeinen Formel I, z. B. Ketiminsäuren bzw. Säureadditionssalze oder Alkali- metall- und Erdalkalimetallsalze derselben herzustellen;
- man kann aus den Ketiminsäuren, bzw. bei geeigneter Wahl der Reaktionsbedingungen auch unmittelbar aus den Ketiminestersalzen die gewünschten Ketosäuren der allgemeinen Formel I in sehr guten Ausbeuten, in zu therapeutischen Zwecken geeigneter Qualität erhalten;
- im Gegenteil zu den bisher bekannten Verfahren zur Herstellung der Ketosäuren der allgemeinen Formel I aus Pyrrolderivaten der allgemeinen Formel II, kann die erfindungsgemässe mehrstufige Reaktionsfolge in einem Reaktionsgefäss, ohne Abtrennung und Reinigung der Zwischenprodukte durchgeführt werden, ohne dass dabei die Ausbeute, die Qualität bzw. die Reinheit des Endprodukts in irgendwelcher Weise nachteilig beeinflusst wäre.

Der letztgenannte Vorteil ist aus dem Gesichtspunkt der betrieblichen Ausführung des Verfahrens besonders wichtig, weil dadurch nicht nur die aus der Isolierung und Reinigung der Zwischenprodukte stammenden Verluste wegfallen, sondern auch der Zeit-, Arbeits-, Apparatur- und Lösungsmittelbedarf des Gesamtverfahrens wesentlich reduziert und dadurch Produktivität erheblich erhöht werden.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird durch die nachstehenden Beispiele näher veranschaulicht, die Erfindung ist aber in keiner Weise auf den Inhalt dieser konkreten Beispiele beschränkt.

Beispiel 1

1,4-Dimethyl-5-(imino-4-chlorphenylmethyl)-1H-pyrrol-2-essigsäureäthylester-hydrochlorid

a) 36,2 g (0,2 Mol) 1,4-Dimethyl-1H-pyrrol-2-essigsäureäthylester und 30,4 g (0,22 Mol) 4-Chlor-benzonitril wurden in 100 ml Toluol gelöst und trockenes Chlorwasserstoffgas wurde 1 Stunde lang in die Lösung geleitet, wobei es durch Wasserkühlung verhindert wurde, dass am Anfang der Salzsäureabsorption die Temperatur des Reaktionsgemisches über 30 °C steigt. Dann wurde das Reaktionsgemisch 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen, dann unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Das als Rückstand erhaltene gelbe kristalline Produkt wurde in Äther suspendiert, abfiltriert und mit Äther gewaschen. Es wurden auf diese Weise 54,0 g 1,4-Dimethyl-5-(imino-4-chlorphenylmethyl)-1H-pyrrol-2-essigsäureester-hydrochlorid (76% d. Th.) erhalten; F. 193–194 °C (Zers.). Analyse für $C_{17}H_{20}Cl_2N_2O_2$ (Mol. Gew.: 355,27): berechnet:

C 57,47%, H 5,67%, N 7,88%, Cl 19,95%;
gefunden:

C 57,23%, H 5,46%, N 7,63%, Cl 19,80%.

b) 18,1 g (0,1 Mol) 1,4-Dimethyl-1H-pyrrol-2-essigsäureäthylester und 15,2 g (0,11 Mol) 4-Chlor-benzonitril wurden in 150 ml Diisopropyläther suspendiert und trockenes Chlorwasserstoffgas wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde lang in die Suspension geleitet. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden stehen gelassen, dann wurde das aus zwei Flüssigkeitsphasen bestehende Gemisch unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft, der halbkristalline Rück-

stand wurde mit einem Gemisch von Aceton und Äther behandelt, abfiltriert und mit Äther gewaschen. Es wurden auf diese Weise 21,5 g 1,4-Dimethyl-5-(imino-4-chlorphenylmethyl)-1H-pyrrol-2-essigsäureäthylester-hydrochlorid (60,4% d. Th.) erhalten; F.: 182–183 °C (Zers.).

Beispiel 2

1,4-Dimethyl-5-(imino-4-chlorphenylmethyl)-1H-pyrrol-2-essigsäure-hydrochlorid

3,55 g (0,01 Mol) 1,4-Dimethyl-5-(imino-4-chlorphenylmethyl)-1H-pyrrol-2-essigsäureäthylester-hydrochlorid wurden in 40 ml Äthanol gelöst und dann mit der Lösung von 0,84 g (0,021 Mol) Natriumhydroxyd in 40 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wurde bei 40 °C 10 Minuten gerührt, dann unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wurde in 40 ml 1:1 Gemisch von Salzsäure und Wasser gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Das nach einigen Minuten ausgeschiedene Produkt wurde abfiltriert, mit wenig Eiswasser und Aceton gewaschen; das auf diese Weise erhaltene rohe Reaktionsprodukt wurde auf zwei verschiedene Weisen aufgearbeitet:

a) Das rohe Produkt wurde aus Äthanol/Äther umkristallisiert, abfiltriert und getrocknet; auf diese Weise wurden 3,1 g 1,4-Dimethyl-5-(imino-4-chlorphenylmethyl)-1H-pyrrol-2-essigsäure-hydrochlorid (83% d. Th.) erhalten; F.: 256–267 °C (Zers.).

Analyse für $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_3$ mit 1 Mol Kristalläthanol (Mol. Gew. 373,28):

berechnet: N 7,30%, Cl 19,00%;
gefunden: N 7,70%, Cl 19,20%.

b) Das rohe Produkt wurde aus Wasser umkristallisiert; auf diese Weise wurden 2,26 g 1,4-Dimethyl-5-(imino-4-chlorphenylmethyl)-1H-pyrrol-2-essigsäure-hydrochlorid (69% d. Th.) erhalten; F.: 250–253 °C (Zers.).

Analyse für $C_{15}H_{16}Cl_2N_2O_2$ (Mol. Gew. 327,21):

berechnet: N 8,56%, Cl 21,67%;
gefunden: N 8,32%, Cl 21,54%.

Beispiel 3

1,4-Dimethyl-5-(4-chlor-benzoyl)-1H-pyrrol-2-essigsäure-natriumsalz-dihydrat

a) 17,8 g (0,05 Mol) 1,4-Dimethyl-5-(imino-4-chlorphenylmethyl)-1H-pyrrol-2-essigsäure-hydrochlorid wurden in der Lösung von 4,2 g (0,105 Mol) Natriumhydroxyd in 50 ml Wasser unter Rühren 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 50 ml Aceton versetzt und über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen. Das ausgeschiedene Produkt wurde abfiltriert, mit wenig Eiswasser, dann mit Aceton gewaschen und getrocknet. Es wurden auf diese Weise 15,9 g 1,4-Dimethyl-5-(4-chlor-benzoyl)-1H-pyrrol-2-essigsäure-natriumsalz-dihydrat (91% d. Th.) erhalten; F.: 305–306 °C (Zers.).

b) 18,1 g (0,1 Mol) 1,4-Dimethyl-1H-pyrrol-2-essigsäureäthylester und 13,8 g (0,1 Mol) 4-Chlor-benzonitril wurden in 50 ml Toluol gelöst und trockenes Chlorwasserstoffgas wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde in die Lösung geleitet.

Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen, dann unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit der Lösung von 9 g (0,225 Mol) Natriumhydroxyd in 100 ml Wasser versetzt, unter Rühren 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen, dann wurde das ausgeschiedene Produkt abfiltriert, mit wenig Eiswasser und mit Aceton gewaschen und getrocknet. Es wurden auf diese Weise 24,7 g 1,4-Dimethyl-5-(4-chlor-benzoyl)-1H-pyrrol-2-essigsäure-natriumsalz-dihydrat (70,3% d. Th.) erhalten; F.: 305–307 °C (Zers.).

c) 3,27 g (0,01 Mol) 1,4-Dimethyl-5-(imino-4-chlorphenylmethyl)-1H-pyrrol-2-essigsäure-hydrochlorid wurden in der Lösung von 0,84 g (0,021 Mol) Natriumhydroxyd in 10 ml Wasser unter Rühren 3 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, das aus-

geschiedene Produkt wurde abfiltriert, mit wenig kaltem Wasser, dann mit Aceton gewaschen und getrocknet. Es wurden auf diese Weise 3,36 g 1,4-Dimethyl-5-(4-chlorbenzoyl)-1H-pyrrol-2-essigsäure-natriumsalz-dihydrat (96% d. Th.) erhalten; F.: 299–300 °C (Zers.).

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65