



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) ÚTLEGNINGSSKRIFT Nr. 155244

(51) Int' Cl.⁴ C 07 D 487/04

(21) Patentsøknad nr. 851935

(22) Inngitt 14.05.85

(24) Løpedag 24.07.78

(62) Avdelt fra søknad nr. 782545

(41) Alment tilgjengelig fra 26.01.79
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 24.11.86
(30) Prioritet begjært 25.07.77, USA, nr. 818377.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK
AKTIVE 5-SUBSTITUERT-1,2-DIHYDRO-3H-PYRROLO-(1,2-A)-
PYRROL-1-CARBOXYLSYRER FRA DERES TILSVARENDE NITRILER.**

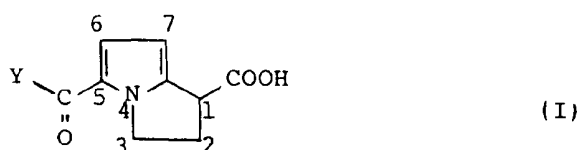
(71)(73) Søker/Patenthaver **SYNTEX (U.S.A.) INC.,
3401 Hillview Avenue,
Palo Alto, CA 94304,
USA.**

(72) Oppfinner **ALBERT R. VAN HORN,
Los Altos, CA,
PASQUALE G. GALLEGRA,
San Jose, CA,
USA.**

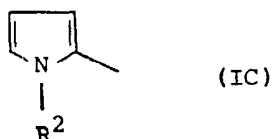
(74) Fullmektig **Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.**

(56) Anførte publikasjoner **Ingen.**

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av terapeutisk aktive 5-substituert-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-(1,2-a)-pyrrol-1-carboxylsyre med den generelle formel:



10 hvor Y er



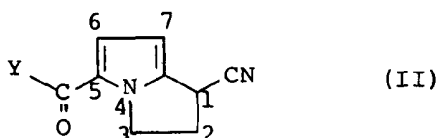
15

hvor R² er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer.

Forbindelsene med formel (I) er anvendelige som anti-inflammatoriske midler, som smertestillende midler og som avslappende midler for glatte muskler. De kan benyttes både

20 profylaktisk og terapeutisk.

Forbindelsene med formel (I) fremstilles ved at man hydrolyserer et 5-substituert-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-(1,2-a)-pyrrol-1-nitril med den generelle formel:



30 hvor Y (og R²) har den ovenfor angitte betydning.

Utgangsforbindelsene med formel II fremstilles ved hjelp av de fremgangsmåter som er angitt nedenfor.

Fremgangsmåten, det vil si hydrolyseomdannelsen av forbindelsene med formel (II) til forbindelsene med formel (I), kan utføres under en rekke sure eller basiske betingelser, og man vil vanligvis bruke slike betingelser som brukes

35 for omdannelsen av nitriler til carboxylsyre.

Hvis hydrolyseomdannelsen utføres under sure betingelser, er det vanligvis foretrukket at den utføres med en sterk

mineralsyre, f.eks. fosforsyre, svovelsyre, saltsyre, hydrobromsyre og lignende, i nærvær av vann, med eller uten nærvær av en organisk syre, så som eddiksyre, maursyre, propionsyre og lignende. Hvis det er ønskelig kan man bruke andre organiske oppløsningsmidler som er blandbare med mineralsyre (og vannet og den organiske syre, hvis sistnevnte brukes). Egnede organiske oppløsningsmidler i så henseende er methanol, ethanol, ethylenglycol, dimethylsulfoxyd, dioxan, tetrahydrofuran, ethylenglycoldimethylether (glym), diethylenglycoldimethylether (diglym) og lignende. Reaksjonen utføres fortrinnsvis under en inert atmosfære, f.eks. nitrogen, argon og lignende, av hvilke nitrogen er mest foretrukket. Reaksjonstidene og temperaturen er ikke kritiske og vil være avhengige av reaktantene og eventuelle andre ingredienser i reaksjonsblandingen. Således kan reaksjonstiden være fra ett minutt til 10 timer, idet det er foretrukket at den strekker seg fra 5 minutter til tre timer og reaksjonstemperaturen fra 60 til 200°C, aller helst fra 80 til 120°C.

Hvis hydrolyseomdannelsen utføres under basiske betingelser, så er det foretrukket at denne utføres med en sterk base, fortrinnsvis en mineralbase, så som kaliumhydroxyd, natriumhydroxyd, lithiumhydroxyd og lignende, i nærvær av vann. Fortrinnsvis bør man bruke vannblandbare organiske oppløsningsmidler, såsom 2-methoxyethanol, methanol, ethanol, ethylenglycol, dimethylsulfoxyd og lignende, for å lette oppløsningen av reaktantene. Reaksjonen utføres fortrinnsvis under en inert atmosfære, f.eks. nitrogen, argon og lignende, av hvilke nitrogen er mest foretrukket. Reaksjonstiden og temperaturen er ikke kritiske og vil blant annet være avhengige av de anvendte reaktanter. Således kan reaksjonstiden variere fra 5 minutter til to timer, mest foretrukket fra 30 minutter til en time og reaksjonstemperaturen fra 60°C til kokepunktet for reaktanten, mest foretrukket fra 70°C til tilbakeløpstemperaturen.

Isolering, separasjon og rensing av forbindelsene med formel (I) fra reaksjonsblandingen kan utføres på enhver egnet måte, f.eks. ved ekstraksjon, filtrering, fordampning, destillasjon, utkrystallisering, tynnsskikt-kromatografi eller søylekromatografi, høytrykks væske-kromatografi og lignende eller

en kombinasjon av disse fremgangsmåter. Egnede metoder for isolering, separasjon og rensing er angitt i eksemplene. Man kan også selvsagt bruke andre metoder hvis dette er ønskelig.

Nedenfor illustreres først fremstillingen av et par utgangsmaterialer for anvendelse ved analogifremgangsmåten og deretter fremstillingen av et par representative forbindelser med formel (I) ut fra disse utgangsmaterialer etter analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen. Dersom intet annet er angitt, er temperaturene romtemperaturer (fra 20°C til 30°C).

Fremstilling av utgangsmaterialer.

Del A. En blanding av 8,21 g formaldehyd-oppløsning (37% vandig) og 8,84 g dimethylaminhydroklorid ble tilsatt 11,5 g N-hydroxyethylpyrrol (se Shun-Ichi Murahashi et al., J.S.C. Chem Comm., 1974, 931-932) i løpet av 8 minutter, mens man holdt temperaturen under 60°C, eventuelt med kjøling. Man lot temperaturen falle til romtemperatur, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved denne temperatur i 15 timer, hvorefter man tilsatte 15 ml av 25% vandig natriumhydroxydoppløsning, omrørte denne i 5 minutter og tilsatte 19 ml methylenklorid og 20 ml vann. Det organiske lag ble utskilt og det vandige lag ekstrahert med 19 ml methylenklorid. De organiske deler ble slått sammen og vasket med en blanding av 11 ml mettet vandig natriumkloridoppløsning og 8 ml vann. Det vandige organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum, noe som ga 17,2 g av en orange-gul olje som ved rensing på en siliciumdioxydgel-kromatografikolonne (idet man brukte 10% methanol i methylenklorid som oppløsningsmiddel), ga 12,9 g 1-hydroxyethyl-2-((N,N-dimethylamino)-methyl)-pyrrol med følgende analyse:

Beregnet: C, 65,25%; H, 9,59%; N, 16,65%

Funnet: C, 63,39% H, 10,14%; N, 16,46%

Del B. 100 ml aceton ble tilsatt 21,5 g 1-hydroxyethyl-2-[(N,N-dimethylamino)-methyl]-pyrrol, og denne blandingen ble ved 0°C tilsatt 16,4 g dimethylsulfat, mens man holdt tempera-

155244

4

- turen under 2°C under tilsetningen. Man lot så temperaturen stige til romtemperatur, og reaksjonsblandingen ble så omrørt i 1 time. Den ble så tilsatt en varm (ca. 90°C) oppløsning av 12,6 g natriumcyanid i 27 ml vann, og tilsetningen ble utført
- 5 så langsomt at man samtidig fikk avdestillert oppløsningsmidler, og den indre kolbetemperatur ble holdt på 90 - 95°C. Etter ansluttet tilsetning ble blandingen kokt under tilbakeløp i ca. 15 minutter. Den ble så avkjølt til 25°C og tilsatt 40 ml vann og 60 ml metylklorid. Det organiske lag ble utskilt,
- 10 vasket med 30 ml av en blanding av 50:50 mettet vandig natriumklorid: vann, og vannlaget ble ekstrahert to ganger med 30 ml metylklorid og de samlede organiske lag tørket over vannfritt natriumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum, og man fikk 21 g av en brun olje som ved rensing på en
- 15 siliciumdioxyd-kromatografikolonne (idet man brukte 50:50-etylacetat: hexan som oppløsningsmiddel) ga 13 g 1-hydroxyethylpyrrol-2-acetonitril med følgende elementæranalyse:
- Beregnet: C, 63,98% H, 6,71%; N, 18,66%.
- Funnet: C, 63,91% H, 6,76%; N, 18,91%.
- 20
- Del C. 1,6 g 1-hydroxyethylpyrrol-2-acetonitril ble tilsatt en blanding av 12 ml metylenklorid og 1,3 g triethylamin, idet kolben var renset med nitrogen og innholdet avkjølt til -10°C.
- 25 1,34 g methansulfonylklorid ble tilsatt mens man holdt temperaturen under 0°C, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 15 minutter. Blanding ble så tilsatt 10 ml av en blanding av 50:50-mettet vandig natriumkloridoppløsning i vann, hvorefter man ekstraherte den 4 ganger med 15 ml metylen-
- 30 klorid og vasket med fortynnet vandig natriumkloridoppløsning. Den ble deretter tørket over vannfritt natriumsulfat og oppløsningsmidlet fjernet under vakuum, noe som ga 2,52 g urent 1-(2'-methansulfonyl-ethan)-pyrrol-2-acetonitril, som ble tilsatt en blanding av 35 ml acetonitril og 3,76 g natriumjodid.
- 35 Den fremstilte blanding ble oppvarmet til 77°C i en time og avkjølt til 25°C, hvorefter man tilsatte 15 ml metylenklorid. De organiske saltene ble frafiltrert og vasket med metylenklorid. Oppløsningsmidlet ble fjernet fra filtratet under

- vakuum, idet man fikk et residum som ble oppløst i en blanding av 30 ml fortynnet vandig natriumkloridoppløsning. Det fremstilte organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat, hvorefter oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum, noe som
- 5 ga 2,85 g urent 1-(2-jodethan)-pyrrol-2-acetonitril, og 2,7 g av dette ble oppløst i 10 ml dimethylformamid og ble langsomt tilsatt, idet temperaturen ble holdt under 15°C, en suspensjon av 0,24 g natriumhydrid (fremstilt ut fra 0,48 g av en 50%ig oljedispersjon) i 10 ml dimethylformamid. Reaksjons-
- 10 suspensjonen ble under nitrogenatmosfære omrørt i en time ved 20°C, hvorefter man tilsatte 25 ml vann og ekstraherte 5 ganger med 20 ml diethylether. De organiske ekstrakter ble slått sammen og tørket over natriumsulfat, hvorefter man fjernet oppløsningsmidlet ved atmosfærisk trykk, noe som ga 1,4
- 15 av en brun olje som ved rensing på en siliciumdioxydgelkromatografikolonne (idet man brukte 3:1 hexan: ethylacetat som oppløsningsmiddel) ga 1 g 1,2-dihydro-3H-pyrrol-(1,2-a)-pyrrol-1-nitril med et smeltepunkt på 44°-45°C (utkrystallisert fra ethanol) og med følgende elementæranalyse:
- 20 Beregnet: C, 72,70% H, 6,10% N, 21,20%
Funnet: C, 72,72% H, 6,25%; N, 21,17%.

- Del D. 220 g 2-pyrroylklorid ble tilsatt til 1500 ml tetra-
- 25 hydrofuran. Blandingen ble avkjølt til 0°C, og man tilsatte 1217 ml 40%ig vandig dimethylaminoppløsning, mens temperaturen ble holdt under 20°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i et kvarter, hvorefter man fjernet tetrahydrofuran under vakuum, ekstraherte den vandige oppløsning med to porsjoner på 1500
- 30 ml metylenklorid, tørket metylenkloridet over vannfritt natriumsulfat og fjernet oppløsningsmidlet under vakuum. Residuet ble destillert, hvorved det ble erholdt 202,9 g N,N-dimethyl-2-(2-pyrroyl)-carboxamid.

- På tilsvarende måte, ved å anvende en støkiometrisk
- 35 mengde N-methyl-2-pyrroylklorid, istedenfor nevnte 2-pyrroylklorid, fikk man fremstilt N,N-dimethyl-2-(N-methyl-2-pyrroyl)-carboxamid.

Del E. 1,66 g N,N-dimethyl-2-(2-pyrroyl)-carboxamid ble tilsatt til en blanding av 12,2 ml 1,2-diklorethan og 1,74 g fosfor-oxyklorid. Blandingen ble renset med nitrogen og kokt under tilbakeløp i 1 1/2 time. Etter avkjøling til 25°C tilsatte man en oppløsning av 0,95 g 1,2-dihydro-3H-pyrrol-[1,2-a]-pyrrol-1-nitril i 4,4 ml 1,2-diklorethan, og oppløsningen ble kokt under tilbakeløp i 10 timer og deretter avkjølt til 25°C. Til den avkjølte oppløsning ble så tilsatt en oppløsning av 5,12 natriumacetat i 48 ml vann, hvorefter man foretok koking under tilbakeløp i 1 time under kraftig røring, avkjølte oppløsningen til romtemperatur og utskilte det organiske lag. Vannlaget ble ekstrahert to ganger med 20 ml metylenklorid, og hvert organisk lag ble vasket med 20 ml fortynnet vandig natriumcarbonatoppløsning og så med 20 ml fortynnet vandig natriumkloridoppløsning. De samlede organiske oppløsninger ble tørret over vannfritt natriumsulfat, hvorefter oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Man fikk 2,25 g av en brun olje som ved rensing på en siliciumoxydgelkromatografikolonne (idet man brukte 2,5:1-hexan:ethylacetat som oppløsningsmiddel) ga 1,35 g 5-(2-pyrroyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrol-[1,2-a]-pyrrol-1-nitril.

På tilsvarende måte, ved å bruke en støkiometrisk ekvivalent mengde N,N-dimetyl-2-(N-methyl-2-pyrroyl)-carboxamid istedenfor N,N-dimethyl-2-(2-pyrroyl)-carboxamid, fikk man fremstilt 5-(N-methyl-2-pyrroyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrol-[1,2-a]-pyrrol-1-nitril.

Eksempel 1

3,5 g konsentrert saltsyre (37% vandig) ble ved romtemperatur tilsatt 0,29 g 5-(2-pyrroyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrol-[1,2-a]-pyrrol-1-nitril. Reaksjonsblandingen ble renset med nitrogen og oppvarmet til 100°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 7 minutter, mens den ble holdt under nitrogenatmosfære og deretter avkjølt til romtemperatur og tilsatt 10 ml kaldt vann av 4°C. Reaksjonsblandingen ble så ekstrahert med to 5 ml porsjoner ethylacetat. Ethylacetatekstraktene ble slått sammen, tørret over vannfritt natriumsulfat og fordampet,

noe som ga 0,31 g av et urent produkt inneholdende 5-2-(pyrroyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrol-[1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre.

Det således fremstilte urene produkt ble omkrystallisert
5 fra ethylacetat-ethylether, hvorved det ble erholdt 0,21 g
(69,5%) 5-2-(pyrroyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrol-[1,2-a]-pyrrol-
1-carboxylsyre med smeltepunkt på 217-218°C.

Eksempel 2

10 Ved å bruke fremgangsmåten angitt i eksempel 1 og ved
å anvende en støkiometrisk ekvivalent mengde 5-(N-methyl-2-
pyrroyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrol-[1,2-a]-pyrrol-1-nitril isteden-
for 5-(2-pyrroyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrol-[1,2-a]-pyrrol-1-nit-
ril fikk man 5-(N-methyl-2-pyrroyl)-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-
15 [1,2-a]-pyrrol-1-carboxylsyre med smeltepunkt 161-161,5°C.

20

25

30

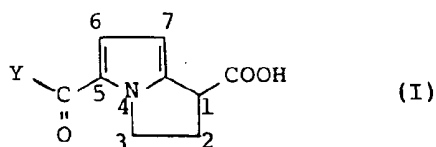
35

155244

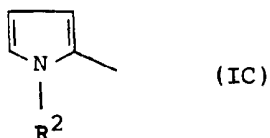
8

P a t e n t k r a v

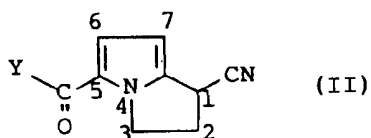
Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 5-substituert-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-(1,2-a)-pyrrol-1-carboxylsyre med den generelle formel:



hvor Y er



hvor R^2 er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, karakterisert ved at man hydrolyserer et 5-substituert-1,2-dihydro-3H-pyrrolo-(1,2-a)-pyrrol-1-nitril med den generelle formel:



hvor Y (og R^2) har den ovenfor angitte betydning.