



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **310291**

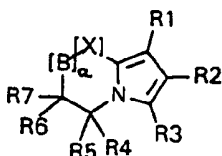
(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 487/04, A 61 K 31/40, 31/425

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19965093	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1995.05.31, PCT/EP95/02077
(22) Inng. dag	1996.11.29	(85) Videreføringsdag	1996.11.29
(24) Løpedag	1995.05.31	(30) Prioritet	1994.06.01, DE. 4419246
(41) Alm. tilgj.	1996.11.29		
(45) Meddelet dato	2001.06.18		
(71) Patenthaver	Merckle GmbH, Ludwig-Merckle-Strasse 3, D-89143 Blaubeuren, DE		
(72) Oppfinner	Stefan Laufer, Blaubeuren, DE Hans Günther Striegel, Blaubeuren, DE Gerd Dannhardt, Mainz, DE		
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo		

- (54) **Benevnelse** **Ortokondenserte pyrrolderivater, farmasøytiske preparater som inneholder disse forbindelser, anvendelse av forbindelsene for fremstilling av farmasøytiske preparater, og ortokondenserte pyrrolderivater som er anvendelige som utgangsmaterialer for fremstilling av de nye forbindelser**
- (56) **Anførte publikasjoner** EP A 397175
- (57) **Sammendrag** Oppfinnelsen angår heterosykliske forbindelser, med formelen



I

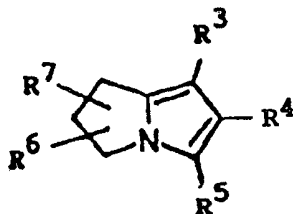
hvor R¹ til R⁷, B, a og X har betydningene angitt i beskrivelsen. Disse forbindelser er egnet for behandling av reumatiske sykdommer og til forhindring av allergisk induerte sykdommer.

Oppfinnelsen angår nye ortokondenserte pyrrolderiva-
 ter, farmasøytiske preparater som inneholder disse forbindel-
 ser, og anvendelse av forbindelsene for fremstilling av farma-
 søytiske preparater. Oppfinnelsen angår også ortokondenserte
 pyrrolderivater som er anvendelige som utgangsmaterialer for
 fremstilling av de nye forbindelser.

Det er kjent at metaboliseringen av arachidonsyre
 skjer langs to forskjellige veier. Ved syklooksigenase-veien
 blir arachidonsyre under innvirkning av enzymet syklooksigen-
 ase metabolisert til prostaglandiner. Ved lipoksygenase-veien
 blir arachidonsyre under innvirkning av lipoksygenaser metabo-
 lisert til såkalte leukotriener.

Prostaglandiner er delaktige når det oppstår beten-
 nelse, feber og smerte, mens leukotriener spiller en viktig
 rolle når det oppstår astma, betennelser og allergier. For å
 bekjempe disse symptomer blir det ofte anvendt ikke-steroidale
 antiflogistika, som aryloeddiksyre-, 2-arylpropionsyre- og an-
 tranilsyre-derivater. Disse derivater hemmer syklooksigenasene
 og forhindrer dermed dannelse av prostaglandiner fra arachi-
 donsyre. På grunn av bivirkninger er imidlertid anvendelse av
 disse derivater ikke ubetenkelig. Legemidler som hemmer lipok-
 sygenase er imidlertid ikke tilgjengelige i handelen.

I EP-A-397 175 beskrives pyrrolizinformbindelser med
 formelen:

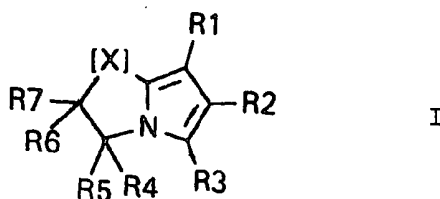


hvor to av restene R^3 , R^4 og R^5 , uavhengig av hverandre, står
 for H, C_{5-8} -sykloalkyl, C_{1-12} -alkyl eller aryl, som eventuelt er
 substituert med én eller to rester valgt blant halogen, NO_2 ,
 C_{1-4} -alkoksy, hydroksy, C_{1-4} -alkyl eller fenoksy, og den tredje
 av restene R^3 , R^4 og R^5 står for CHO, CO_2H , $COSC_{1-4}$ -alkyl eller
 A-X, hvor A betyr en rettkjedet eller forgrenet C_{1-8} -alkylen-

gruppe eller en C₂₋₈-alkenylgruppe og hvor X står for CO₂H, SO₃H, CHO, OH eller SH. Disse forbindelser er syklooksygenase- og/eller lipoksygenasehemmere, og de er anvendelige ved behandling av reumatiske sykdommer og til å hindre allergisk induserte sykdommer.

Uventet har det nå vist seg at visse heterosykliske forbindelser som er beslektede med de ovenfor beskrevne kjente pyrrolizinformbindelser har en overlegen virkning, særlig når det gjelder de analgetisk aktive bestanddeler, og at de dessuten har en kolesterolsenkende virkning.

Med oppfinnelsen tilveiebringes det således nye ortokondenserte pyrrolderivater med den generelle formel I:



hvor:

én av restene R¹, R² og R³ står for en tiofen-, furan-, benzofuran- eller pyrimidinrest, som eventuelt er substituert med halogen eller C₁₋₈-alkyl,

den andre av restene R¹, R² og R³ står for en fenylrest, som eventuelt har én eller to substituenten valgt blant halogen,

CF₃ og C₁₋₄-alkyl, og

den tredje av restene R¹, R² og R³ står for CO₂H eller A-Y,

A står for C₁₋₄-alkylen,

Y står for CO₂H,

R⁴, R⁵, R⁶ og R⁷, som kan være like eller ulike, står for H eller C₁₋₈-alkyl, og

X står for CH₂ eller S, og

deres optiske isomerer og farmasøytisk aksepterbare salter og estere.

De farmasøytisk akseptable salter kan være syreadisjons- eller baseaddisjonssalter. For syreadisjonssalter anvendes uorganiske syrer, som saltsyre, svovelsyre eller fosforsyre, eller organiske syrer, som vinsyre, melkesyre,

sitronsyre, eplesyre, mandelsyre, askorbinsyre, maleinsyre, fumarsyre, glukonsyre og lignende.

Til baseaddisjonssaltene hører salter av forbindelser med formel I og uorganiske baser som natrium- eller kaliumhydroksid, eller organiske baser som mono-, di- eller trietanolamin.

Til esterne av forbindelsene med formel I hører særlig fysiologisk lett hydrolyserbare estere, eksempelvis alkyl-, pivaloyloksymetyl-, acetoksymetyl-, ftalidyl-, indanyl- og metoksymetylester.

Uttrykket "alkyl" omfatter rettkjedede eller forgrenede alkylgrupper, som metyl, etyl, n- og i-propyl, n-, i- eller t-butyl, n-pentyl, neopentyl, n-heksyl etc.

Så sant annet ikke er angitt står "alkyl" fortrinnsvis for C₁₋₈-alkyl, særlig for C₁₋₆-alkyl, og mer foretrukket for C₁₋₄-alkyl.

Uttrykket "halogen" omfatter et fluor-, klor-, brom- eller jodatom, og særlig et fluor- eller kloratom.

"Alkylen" står for rettkjedet eller forgrenet alkylene. Særlig foretrukket er metylengruppen.

En substituert fenylrest har fortrinnsvis substituenten(e) i m- og/eller p-stilling.

Fortrinnsvis står den tredje av restene R¹, R² og R³ i pyrrolizidin-skjelettets 5-posisjon.

Ifølge en foretrukket utførelsesform står i formel I R⁶ og R⁷ for alkyl og R⁴ og R⁵ for hydrogen når X står for CH₂; når X står for S, foretrekkes det at R⁶ og R⁷ står for H, og at R⁴ og/eller R⁵ står for alkyl.

I den utstrekning forbindelsene ifølge oppfinnelsen har asymmetrisentra, omfatter disse racemater samt optiske isomerer (enantiomerer, diastereomerer).

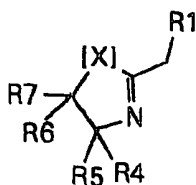
Oppfinnelsen angår også farmasøytiske preparater som inneholder minst ett av de nye ortokondenserte pyrrolderivatene, eventuelt i kombinasjon med farmasøytisk akseptable bærer- og/eller tilsetningsstoffer, samt anvendelse av minst minst ett av de nye ortokondenserte pyrrolderivatene for fremstilling av et farmasøytisk preparat for å forhindre allergisk

induserte sykdommer eller for behandling av reumatiske sykdommer.

Videre angår oppfinnelsen ortokondenserte pyrrolderivater som er anvendelige som mellomprodukter for fremstilling av de ovenfor angitte nye, terapeutisk virksomme forbindelser. Disse mellomproduktforbindelser er forbindelser med den ovenfor angitte generelle formel I, hvor én av restene R^1 , R^2 og R^3 står for en tiofen-, furan-, benzofuran- eller pyrimidinrest, som eventuelt er substituert med halogen eller C_{1-8} -alkyl; den andre av restene R^1 , R^2 og R^3 står for en fenylrest, som eventuelt har én eller to substituenten valgt blant halogen, CF_3 og C_{1-4} -alkyl; og den tredje av restene R^1 , R^2 og R^3 står for H, CHO, CO-COOH eller CO-COOC $_{1-4}$ -alkyl; og A, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og X har de ovenfor angitte betydninger; foruten deres optiske isomerer og salter.

Syntesen av de terapeutisk virksomme sluttforbindelser ifølge oppfinnelsen utføres analogt fremgangsmåtene illustrert på fig. 1a, 1b, 2 og 3. Disse metoder er delvis beskrevet i EP-A-397 175. Det henvises følgelig til denne publikasjon og de der gitte litteraturhenvisninger.

Utgangsforbindelser for fremstilling av forbindelsene med formel I ifølge oppfinnelsen, er forbindelser med formelen II:



II

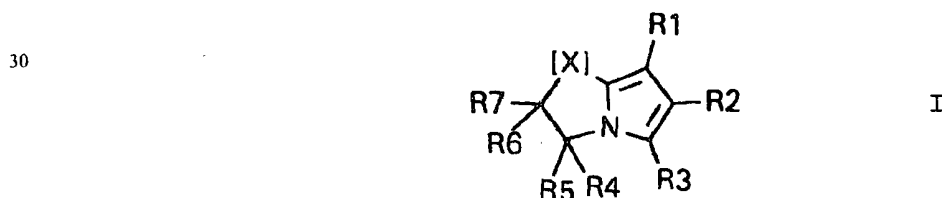
hvor R^1 , R^4 til R^7 og X har de ovenfor angitte betydninger. Disse forbindelser er kjent fra litteraturen eller de kan fremstilles analogt med kjente fremgangsmåter, f.eks. som beskrevet i EP-A-397 175 ($X = CH_2$, CO), eller gjennom omsetning av aminoalkoholer avledet fra D- og L-aminosyrer, av aminotioler og av diaminer, med imidesternes tilsvarende substituerte karboksylsyrer (fig. 1b: A1/A2). Forbindelsene

med formel II blir omsatt med de tilsvarende forbindelser med formel III:



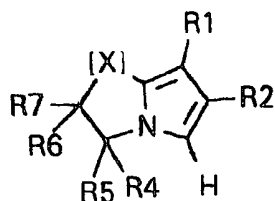
hvor Z står for Cl eller Br, og R² og R³ har de ønskede betydninger, se fig. 1a. Forbindelsene med formel III er likeledes
 10 kjent fra litteraturen, dels kommersielt tilgjengelig, eller de fremstilles analogt kjente fremgangsmåter fra kommersielt tilgjengelige utgangsstoffer, eksempelvis blir tilsvarende acetofenoner, arylacetaldehyder eller deoksybenzoiner behandlet med brom, eller tilsvarende arylforbindelser og aromatiske
 15 heterosykliske forbindelser blir behandlet med kloracetylklorid/AlCl₃ (jfr.: J.J. Riehl i C.R. Hebd. Seance Acad. Sci Ser. C (1957), 245, 1321-1322). Omsetningen skjer i et inert løsningsmiddel (f.eks. etanol, metylenklorid, dietyleter, tetrahydrofuran) i nærvær av en egnet base (f.eks. NaHCO₃,
 20 trietylamin). Når X står for S, skjer omsetningen fortrinnsvis i en eter eller et aromatisk hydrokarbon, f.eks. dietyleter, benzen eller toluen, hvorved det kvaterniserte mellomprodukt som regel faller ut. Dette blir isolert og oppløst i et klorert løsningsmiddel, f.eks. CH₂Cl₂, og behandlet med en
 25 base, f.eks. trietylamin.

Ved den ovenfor beskrevne omsetning fås forbindelser med den ovenfor angitte formel I:

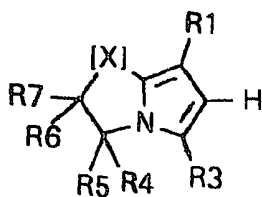


35 For innføring av en substituent A-Y (dvs. A-CO₂H) på plassen for gruppe R¹, R² eller R³ kan det tas utgangspunkt i en forbindelse med den samme formel I, hvor R¹, R² eller R³

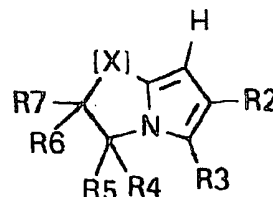
står for et hydrogenatom, nemlig en forbindelse med henholdsvis formel IVa, IVb eller IVc:



IVa



IVb



IVc

10 I den valgte forbindelse med formel IVa, IVb eller IVc innføres gruppen A-CO₂H ved metoder som er i og for seg vel kjent av fagfolk. Alt etter hydrogenatomets stilling avledes forbindelser tilhørende rekke a, b eller c.

15 Reaksjonene er skissert på fig. 2 og 3 som eksempel på fremstilling av forbindelsene tilhørende rekke a. Tilsvarende gjelder for fremstilling av forbindelsene tilhørende rekke b og c. For innføring av substituenten A-CO₂H på plassen for gruppe R¹, R² eller R³ kan for eksempel de følgende

20 metoder benyttes:

a) Omsetning av en forbindelse som har formel IV, med et karboksylsyrehalogenid HalOC-A'-COOalkyl, hvor A' står for C₁₋₄-alkylen, og Hal står for Cl eller Br (fig. 2). Den oppnådde forbindelse med formel I, hvor én av restene R¹, R² og R³ står for CO-A'-CO₂-alkyl, behandles deretter med et reagens som er egnet for reduksjon av karbonylgruppen til en CH₂-gruppe, eksempelvis hydrazin, NaCNBH₃ eller sinkamalgam. Omsetningen med karboksylsyrehalogenidet utføres i et inert løsningsmiddel, f.eks. dietyleter eller tetrahydrofuran, eventuelt i nærvær av en katalysator. Reduksjonen med hydrazin skjer fortrinnsvis i en høyt kokende alkohol, f.eks. dietylen-glykol.

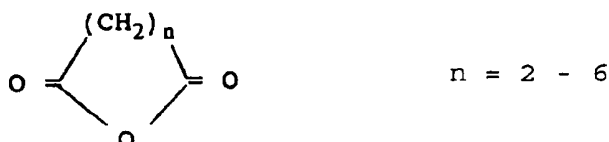
35 b) For innføring av den særlig foretrukne gruppe CH₂CO₂H kan en forbindelse med formel IV omsettes med oksal-

ylklorid (fig. 3), hvorved det oppnås en forbindelse med formel I hvor én av restene R^1 , R^2 og R^3 står for COCO_2H . Denne forbindelse behandles deretter med et reagens som er egnet for reduksjon av ketokarbonylgruppen, eksempelvis hydrazin, NaCNBH_3 eller sink-amalgam. Foretrukket er reduksjon med hydrazin under betingelsene ved en Wolff-Kishner-reduksjon, og særlig Huang-Minlon-varianten av denne (jfr. også punkt a) over).

En ytterligere mulighet består i å omsette en forbindelse som har formelen IV, med en diazoeddiksyre-alkylester til en forbindelse med formel I, hvor én av restene R^1 , R^2 og R^3 står for $\text{CH}_2\text{COOalkyl}$. Denne forbindelse blir deretter om ønsket underkastet en esterspaltning til den tilsvarende frie karboksylsyre. Omsetningen med diazoeddikesteren skjer i et inert løsningsmiddel, eksempelvis toluen eller xylen, i nærvær av kobberpulver eller komplekse kobber-I-salter eller kobber-II-salter. Reaksjonen gjennomføres ved forhøyet temperatur, hensiktsmessig ved kokepunktet for det anvendte løsningsmiddel.

c) Innføring av en formyl- eller metylolgruppe i pyrrolringen skjer gjennom omsetning av en forbindelse som har formel IV med fosforoksyklorid/dimetylformamid. Omsetningen utføres i et inert løsningsmiddel, eksempelvis benzen, toluen eller xylen, ved forhøyet temperatur, hensiktsmessig ved kokepunktet for det anvendte løsningsmiddel. Man oppnår en forbindelse med formel I, hvor én av restene R^1 , R^2 og R^3 står for CHO . Denne formylgruppe kan ved en Wittig-reaksjon gjennomført under vanlige betingelser overføres til en tilsvarende alkenylgruppe, som igjen på vanlig måte hydreres til den tilsvarende alkylenforbindelse.

- d) Omsetning av en forbindelse som har formel IV, med et anhydrid med formelen:



gir de tilsvarende ketokarboksylysyrer med formel I, hvor én av restene R^1 , R^2 og R^3 står for $\text{CO(CH}_2\text{)}_n\text{CO}_2\text{H}$. Ketokarbonylgruppen kan med det allerede nevnte reagens reduseres til en CH_2 -gruppe.

En karboksylgruppe kan innføres på plassen for gruppe R^1 , R^2 eller R^3 gjennom omsetning av en forbindelse som har formelen IV med n -butyllitium i et inert løsningsmiddel ved lav temperatur og påfølgende gjennombobling av løsningen av den dannede litiumorganiske forbindelse med CO_2 -gass.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har vist seg som sterke syklooksygenase- og/eller lipoksygenasehemmere. De utmerker seg gjennom en sterkt analgetisk virkning og gjennom en tilsvarende hemmende virkning på enzymene syklooksygenase (CO) og lipoksygenase (LO) ($\text{IC}_{50}\text{LO/IC}_{50}\text{CO} - 1$). De er av den grunn anvendelige ved behandling av sykdommer hvor det inngår en forandring i arachidonsyre-metaboliseringen. Særlig må nevnes reumatiske sykdommer og hindring av allergisk induserte sykdommer. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen utgjør således virksomme antiflogistika, analgetika, antipyretika og anti-allergika, og de er antibronkokonstriktorisk virksomme og av den grunn anvendelige ved tromboseprofylakser og ved profylakser av anafylaktiske og septiske sjokk, samt ved behandling av dermatologiske sykdommer som psoriasis, urtikaria, akutte og kroniske eksantherer, allergiske og ikke-allergiske geneser. Dessuten er de brukbare ved behandling av hyperkolesterinami.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan enten gis som enkeltstående, terapeutisk virksomme stoffer, eller som blandinger med andre terapeutisk virksomme stoffer: de kan gis som sådanne, men imidlertid blir de vanligvis gitt i form av et

farmasøytisk preparat, dvs. i form av blandinger av det virk-
somme stoff med egnede farmasøytiske bærere eller fortynnings-
midler. Forbindelsen eller preparatet kan gis oralt eller
parenteralt, fortrinnsvis blir de imidlertid gitt i orale
5 doseringsformer.

Typen farmasøytisk middel og farmasøytisk bærer,
henholdsvis fortynningsmiddel, henger sammen med den ønskede
doseringsform. Orale preparater kan eksempelvis foreligge som
tabletter eller kapsler og kan inneholde vanlige eksipienser,
10 slik som bindemiddel, (f.eks. Sirup Akazia, gelatin, sorbit,
tragant eller polyvinylpyrrolidon), fyllstoffer (f.eks. lak-
tose, sukker, maisstivelse, kalsiumfosfat, sorbit eller gly-
cin), glidemiddel (f.eks. magnesiumstearat, talkum, polyetyl-
englykol eller silisiumdioksid), desintegrerende middel
15 (f.eks. stivelse) eller fuktemiddel (f.eks. natriumlaurylsul-
fat). Orale flytende preparater kan foreligge i form av van-
dige eller oljebaserte suspensjoner, løsninger, emulsjoner,
siruper, eliksirer eller spray, eller de kan foreligge som
tørt pulver for rekonstituering med vann eller en annen egnet
20 bærer. Slike flytende preparater kan inneholde vanlige tilset-
ningsstoffer, eksempelvis suspensjonsmidler, smaksstoffer,
fortynningsmidler eller emulgatorer. For parenteral dosering
kan man anvende løsninger eller suspensjoner med vanlige far-
masøytiske bærere.

25 Forbindelsene eller preparatene ifølge oppfinnelsen
kan gis til pattedyr (mennesker og dyr) i doser på ca. 0,5 mg
til ca. 100 mg pr. kg kroppsvekt pr. døgn. De kan gis som
enkeltdoser eller som flere doser.

Virkingen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen lar
30 seg bestemme ved hjelp av hemmingen av 5-lipoksygenaser eller
syklooksygenaser. Undersøkelsen ble gjennomført i henhold til
Dannhardt et al., J. Pharm. Pharmacol. 1992, 44:419-424. For-
bindelsenes virkningsspektrum ble dessuten undersøkt ved hjelp
av følgende tester:

- 35
- 1) Fenyalkinon-Writhing-test på mus p.o., S. Irwin, Psy-
chopharmacologia, 13:222-257, 1968;

- 2) Formalin-Analgesic-test på mus p.o., B. Rubin et al., *Endocrinol.*, 49:429-439, 1951;
- 3) Hemming av arachidonsyre-indusert plateaggrering, V. Bertele et al., *Science* 220:517-519 (1983);
- 4) Betennelseshemming av rottefotødem, C.A. Winter et al., *Proc. Exper. Biol. Med.*, 111:544-547 (1962);
- 5) Trachealrelaksering hos marsvin, F.P. Luduena et al., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 111:392-400; 1957;
- 6) Kolesterolinsenkende virkning på mus, C.E. Day et al., "Atherosclerosis Drug Discovery", Edit. Charles E. Day, Plenum Publishing Corp., New York, 1976, 231-249.

Resultatene er gitt i den følgende tabell 1:

Tabell 1:
Farmakologisk virkning

For- bind- else ¹⁾	Testmodeller						
	IC ₅₀ LO/CO	1	2	3	4	5	6
1	4x10 ⁻⁷ /2x10 ⁻⁷	x	x	x		x	
8		x		x		x	
9		x	x	x			
10				x			x
11				x	x	x	
12				x			x
6	4x10 ⁻⁸ /x8.10 ⁻⁷						
14							x

5 ¹⁾ Det tilsvarende eksempels nummer.

Det ble funnet at forbindelsen ifølge eksempel 1 (R₂ = 5-klor-2-tienyl) hadde 10 ganger sterkere analgetisk virkning in vivo enn det tilsvarende 4-klorfenylderivat.

10 I formalin-analgesi-modellen på mus ble det oppnådd en MED på 10 mg/kg sammenlignet med 100 mg/kg.

De etterfølgende eksempler forklarer oppfinnelsen. Alle temperaturangivelser er ukorrigerte. IR-spektrene ble tatt opp for de krystallinske substanser som KBr-pressede tab-
15 letter, for de oljeaktige substanser som film. NMR-spektrene er, så sant annet ikke er avmerket, 200 MHz-spektrer, tatt opp i CDCl₃ med tetrametylsilan (TMS) som intern standard. IR-spektrene er angitt i cm⁻¹ og NMR-spektrene i δ(ppm).

Eksempler

Generell fremgangsmåte for fremstilling av heteroarylsubstituerte [a]- hhv. [1,2]-kondenserte pyrroler (pyrrolo[1,2-a]pyrroler = pyrroliziner, pyrrolo[1,2-a]pyridiner = indoliziner, pyrrolo[1,2-a]-azepiner

Til en løsning med 20 mmol ω -bromacetylforbindelse i 100 ml metylenklorid tilsettes hurtig dråpevis 20 mmol av det tilsvarende sykliske imin-derivat i 50 ml metylenklorid og det omrøres i 4 timer ved romtemperatur under utelukkelse av fuktighet. Deretter tilsettes 30 ml 5%-ig vandig NaHCO_3 -løsning og det omrøres kraftig i ytterligere 4 timer. Etter tilsetning av 200 ml vann skilles den organiske fase fra, den tørkes over Na_2SO_4 og inndampes under redusert trykk. Det gjenværende bringes til krystallisering med metanol, og eventuelt omkrystalliseres fra metanol.

Generell fremgangsmåte for fremstilling av heteroarylsubstituerte [a]- hhv. [1,2]-kondenserte pyrrol-5-yl-oksoeddiksyrer

Til en løsning med 1,4 mmol oksalsyreetyleresterklorid i 20 ml tørt metylenklorid ble det under omrøring tilsatt dråpevis 1,3 mmol av den tilsvarende substituerte kondenserte pyrrol løst i 20 ml tørt metylenklorid under omrøring, og det omrøres i 20 minutter. Etter forsiktig tilsetning av 40 ml vann blir den organiske fase skilt fra og tørket over Na_2SO_4 . Etter at løsningsmidlet er suget av blir den gjenværende rest suspendert i 20 ml diisopropyleter. Dette suges av og det vaskes to ganger til med 5 ml diisopropyleter hver gang.

Generell fremgangsmåte for fremstilling av heteroarylsubstituerte [a]- hhv. [1,2]-kondenserte pyrrol-5-yl-eddiksyrer

2 mmol av det tilsvarende oksoesterderivat blandes med 2 ml dietylenglykol og 1,5 ml 80%-ig hydrazinderivat, og det omrøres i 30 minutter ved 60 °C. Til slutt tilsettes 2,1 g kaliumhydroksid og reaksjonsblandingen varmes ved 140 °C under omrøring i 2 timer. Den fortsatt varme blanding tilsettes til 20 ml isvann, og med fortynnet fosforsyre bringes pH til 3-4, hvorved det faste råprodukt fraskilles. Man suger av, vasker

flere ganger med vann, tørker i vakuum og vasker til slutt flere ganger med litt diisopropyleter.

Generell fremgangsmåte for fremstilling av N-sulfonylerte [a]-hvv. [1,2]-kondensert heteroarylpyrrolkarboksylsyre

Blanding A:

2,6 mmol av den aktuelle pyrrolkarboksylsyre omrøres med 5 mmol karbonyldiimidazol i 25 ml tørt tetrahydrofuran i 1 time ved romtemperatur.

Blanding B:

3 mmol av det tilsvarende substituerte sulfonamid løses under argon-atmosfære i 20 ml tørr tetrahydrofuran, blandes med 3,3 mmol natriumhydrid (mineraloljesuspensjon) og omrøres i 1 time ved romtemperatur.

Blanding B blir under argon-atmosfære tilsatt til blanding A og omrørt i 40 timer. Suspensjonen helles i 40 ml isvann, og med fortynnet fosforsyre innstilles pH = 4, og det ekstraheres flere ganger med dietyleter. Etter tørking av den organiske fase over Na_2SO_4 og avtrekking av løsningsmidlet, blir den gjenværende rest omkrystallisert fra isopropanol.

Syntesen av 5,7-(hetero)-arylsubstituerte pyrroliziner skjedde analogt EP-A-397 175.

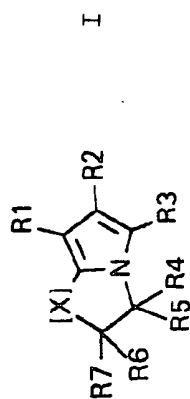
De tilsvarende bromaldehyder ble analogt Riehl, J.J., C.R. Hebd. Seance, Acad. Sci Ser. C (1957), 245, 1321-1322) fremstilt av:

2-pyridylacetaldehyd	Leaver et al., J. Chem. Soc. [1963] 6053.
4-pyridylacetaldehyd	Julia et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 [1978] 1646-1650.
3-pyridylacetaldehyd	Hey, Williams, J. Chem. Soc. [1950] 1678.
2-chinolinacetaldehyd	Analog metode av Leaver et al.

	s.o. for 2-pyridylacetaldehyd
3-indolylacetaldehyd	Plieninger, Weist; Chem. Ber. 89, 2783 [1956] Chem. Ber. 88, 1956 [1955]
2-N-metylpyrrolacetaldehyd	Hess, Merck, Uibig, Chem. Ber. 48, 1894 [1915]
5-klor-2-tienylacetaldehyd	Mason, Nord; J. Org. Chem. 16, [1951] 1869-1871
2-furanylacetaldehyd	Reichstein, Chem. Ber. 63 [1930] 749-753

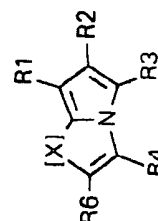
Innføringen av A-Y-resten i 6-stillingen skjedde igjen analogt EP-A-397 175.

De oppnådde mellomforbindelser og sluttforbindelser er angitt i etterfølgende tabeller 2 og 4. Deres fysikalske data følger i tabeller 3 og 5.



Tabell 2:
Sammenligningseksempler

SmIkn. eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	X
1	Ph	5-Cl-2-thienyl	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
2	Ph	5-Cl-2-thienyl	COCO ₂ Et	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
3	Ph	3-thienyl	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
4	Ph	3-thienyl	COCO ₂ Et	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
5	Ph	2-benzofuranyl	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
6	Ph	2-benzofuranyl	COCO ₂ Et	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
7	Ph	2-furanyl	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
8	Ph	2-furanyl	COCO ₂ Et	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
9	5-Cl-2-thienyl	4-Cl-Ph	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
10	5-Cl-2-thienyl	4-Cl-Ph	COCO ₂ Et	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
11	Ph	2-Chinolinyl	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
12	Ph	2-Chinolinyl	COCO ₂ Et	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
13	Ph	4-pyridyl	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
14	Ph	4-pyridyl	COCO ₂ Et	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
15	Ph	5-Cl-2-thienyl	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
16	Ph	5-Cl-2-thienyl	COCO ₂ Et	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
17	Ph	H	5-Cl-2-thienyl	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂
18	Ph	CO(CH ₂) ₃ CO ₂ H	H	H	H	H	H	CH ₂
19 ¹⁾	Ph	5-Cl-2-thienyl	5-Cl-2-thienyl	CH ₃	H	H	H	CH ₂
20 ¹⁾	Ph	5-Cl-2-thienyl	CH ₂ CO ₂ Et	CH ₃	H	H	H	S



1) Forbindelse med formel:

Tabell 3

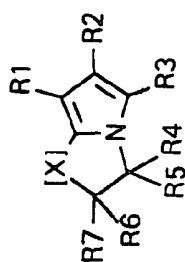
Forbindelse i sammenlign.-eksempel nr.	
1	<p>Sm.p.: Olje</p> <p>IR: 2950, 1656, 1596, 1444, 1414, 1382, 792, 759, 697</p> <p>NMR: 7,29-7,17(m, 5H, arom); 6,71(s, 1H, N-CH-); 6,70 (AB, J = 3,5, =CH-); 6,49 (AB, J = 3,5, =CH-); 3,72(s, 2H, -CH₂-N); 2,75(s, 2H, -CH₂-); 1,27(s, 6H, -CH₃)</p>
2	<p>Sm.p.: 133,0°C</p> <p>IR: 2955, 1736, 1619, 1467, 1426, 1373, 1241, 1179, 1049, 701</p> <p>NMR: 7,26-7,10(m, 5H, arom); 6,82 (AB, J = 3,7, -CH =); 6,77 (AB, J = 3,7, -CH =); 4,22(s, 2H, -CH₂-N); 3,87(q, 2H, J = 7,0, ethyl); 2,82(s, 2H, -CH₂-); 7,31(s, 6H, -CH₂-); 1,19(t, 3H, J = 7,0, ethyl)</p>
3	<p>Sm.p.: Olje</p> <p>IR: 2945, 1597, 1551, 1460, 1416, 1363, 1156, 757, 696</p> <p>NMR: 7,27-7,17(m, 5H, arom.); 6,97(s, 1H,); 6,95(s, 1H,); 6,72(s, 1H, =CH-N-); 3,73(s, 2H, -CH₂-N-); 2,78(s, 2H, pyr.); 1,28(s, 6H, -CH₃)</p>

4	<p>Sm. p. : 136,4°C</p> <p>IR: 2950, 1732, 1609, 1450, 1420, 1249, 1132, 1062, 743</p> <p>NMR: 7,26-6,88(m,8H, arom = ABX-thienyl);4,23(s,2H,-CH₂-N-); 3,75(q,2H,J=7,0,ethyl);2,85(s,2H,pyr);1,32(s,6H,-CH₃); 1,12(t,3H,J=7,0)</p>
5	<p>Sm. p. : 145,2°C</p> <p>IR: 2945, 1601, 1462, 1276, 1249, 1162, 970, 790, 740, 698</p> <p>NMR: 7,4-7,11(m,10H,arom.benzofuran); 6,31 (d,1H, =CH-N,J=0,76Hz); 3,77(s,2H,-CH₂-N-); 2,74(s,2H,-CH₂-); 1,28(s,6H,-CH₃)</p>
6	<p>Sm. p. : 161°C</p> <p>IR: 2950, 1625, 1739, 1451, 1423, 1370, 1306, 1241, 1199, 1060</p> <p>NMR: 7,53-7,17 (m,9H, arom, benzofuran); 6,58(d,1H, J = 0,75Hz; 4,23(s,2H,-CH₂-N); 3,65(q,2H,J = 7,2 Hz, ethyl); 2,83 (s,2H, -CH₂-) 1,33(s,6H,-CH₃); 0,98 (t,3H, J = 7,2 Hz, ethyl)</p>
7	<p>Sm. p. : 107,7</p> <p>IR: 2940, 1600, 1478, 1368, 1176, 1008, 968, 753, 721, 698</p> <p>NMR: 7,33-7,17(m,6H,arom, =CH-O); 6,88 (s,1H=CH-N-);6,30(dd,1H, J = 1,8 Hz); 6,01 (d, 1H, J = 3,2 Hz); 3,73 (s, 2H, -CH₂-N-), 2,74(s,2H,-CH₂- pyr.); 1,29(s,6H,-CH₃)</p>

8	<p>Sm. p. :129°C</p> <p>IR: 2975, 1719, 1616, 1443, 1262, 1181, 1062, 757, 692</p> <p>NMR: 7,43-7,10(m,6H,arom = CH-O)); 6,41(dd,1H,J = 1,9,);6,23(d,1H,J = 3,2); 4,21(s,2H, -CH₂N-); 3,95(q,2H,J = 7,1, ethyl); 2,84(s,2H,CH₂pyr); 1,32(s,6H,-CH₃); 1,15(t,3H,J = 7,1, ethyl)</p>
9	<p>Sm. p. :83°C</p>
10	<p>Sm. p. :183°C</p>
11	<p>Sm. p. : Olje</p> <p>NMR: 8,30-8,05(m,3H,Chinolinyli); 7,95-7,7(m,2H); 7,65-7,25(m,6H,) 6,95(s,1H, Pyrrol); 3,88(s,2H,CH₂); 2,94(s;2H,CH₂); 1,31(s,6H,2CH₃)</p>
12	<p>Sm. p. : 153°C</p> <p>IR: 1740</p> <p>NMR: 8,35-8,15 (m,3H, Chinolin), 8,0-7,3(m, 8H, Phenyl + 3HCh(inolin); 4,87(s;2H,CH₂),312(q,2H,OCH₂-CH₃); 2,95(s;2H,CH₂); 1,36(s 6H,2CH₃); 0,79(t,3H,CH₂-CH₃)</p>

13	<p>Sm.p.: Olje</p> <p>NMR: 8,8-8,55 (m,2H, AA', Pyridyl); 7,8-7,3(m,7H, BB' Pyridyl + Ar) 6,8(s,1H, Pyrrol-H), 3,82(s,2H,CH₂)2,85(s,2H, CH₂); 1,30(6H,s,2CH₃)</p>
14	<p>Sm.p.: 152°C</p> <p>IR: 1736 (C=O)</p> <p>NMR: 0,8(t,3H, J = 6,7Hz, CH₂-CH₃), 1,37(s,6H,2CH₃); 2,95(s,2H,CH₂), 3,12 (q,2H, O-CH₂-CH₃); 4,36 (s,2H, CH₂); 9,05-8,75(m,2H,AA');8,0-7,1(m,7H,BB' + Ar)</p>
15	<p>Sm.p.: 80,3°C</p> <p>IR: 2995, 1550, 1447, 1380, 1157, 1062, 986, 786, 758, 694</p> <p>NMR: 7,30-7,15(m,5H,arom); 6,68(d,AB,1H, J=4,0, thienyl); 6,47 (d,AB,1H, thienyl) (6,67(s,1H,-N-CH=); 3,74(s,2H,-CH₂-N); 2,73(s,2H,-CH₂pyr);</p>
16	<p>Sm.p.: 126,8</p> <p>IR: C=O; 1750, 1629</p> <p>NMR: 7,31-7,09 (m, 5H, arom); 6,81 + 6,76(AB,2H, J=3,7,-CH=CH-) 4,23(s,2H,-CH₂-N-); 3,87(q,2H,J=7,2, ethylester); 2,79 (s,2H, CH₂)</p>

17	<p>Sm. p. : 142°C</p> <p>NMR: 7,3 - 7,1 (m, 5H, Arn); 6,70 (H_A, J_{SAB} = 3,3), 6,49 (H_B; J_{AB} = 3,39) 6,66 (s, 1H, Pyrrol H); 4,07 (t, 2H; CH₂), 3,04 (t; 2H; CH₂), 2,60 (q, 2H, CH₂)</p>
18	<p>Sm. p. : 126°C</p> <p>IR: 1660, 1706, (C=O)</p> <p>NMR: 8,7-8,5 (2H, Ar); 8,5-8,35 (3H; Ar); 6,82 (H_A, J_{AB} = 3,76 Hz); 6,76 (H_B, J_{AB} = 3,75 Hz); 5,08 (t, 2H, CH₂); 4,14 (t, 2H, CH₂); 3,67 (quint., 2H, CH₂); 3,53 (t, 2H, CH₂); 3,33 (t, 2H, CH₂); 2,95 (quint., 2H, CH₂).</p>
19	<p>NMR: 7,24-7,06 (m, 5H, Ar); 7,16 (s, 1H); 6,80, 6,62 (AB, J = 3,8 Hz, Thiophen-H); 6,31 (9,1H, J = 0,8 Hz); 2,40 (d, 3H, J = 0,8 Hz)</p>
20	<p>NMR: 7,26-7,03 (m, 5H, Ar); 6,80, 6,62 (AB, J = 3,8 Hz, Thiophen-H); 6,30 (q, 1H, J = 0,8 Hz); 3,51 (s, 2H, CH₂); 2,62 q, 2H, 6,8 Hz); 2,38 (d, 3H, 0,8 Hz); 1,12 (t, 3H, J = 6,8 Hz)</p>



Tabell 4
Sluttforbindelser

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	X
1	Ph	5-Cl-2-thienyl	CH ₂ -CO ₂ H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
2	Ph	3-thienyl	CH ₂ -CO ₂ H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
3	Ph	2-benzofuranyl	CH ₂ -CO ₂ H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
4	Ph	2-furanyl	CH ₂ -CO ₂ H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
5	5-Cl-2-thienyl	4-Cl-ph	CH ₂ -CO ₂ H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
6	Ph	5-Cl-2-thienyl	CH ₂ -CO ₂ H	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂
7	Ph	5-Cl-2-thienyl	(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
8	Ph	(CH ₂) ₄ CO ₂ H	5-Cl-2-thienyl	H	H	H	H	CH ₂
9	Ph	5-Cl-2-thienyl	(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	H	H	H	H	CH ₂

Tabell 5

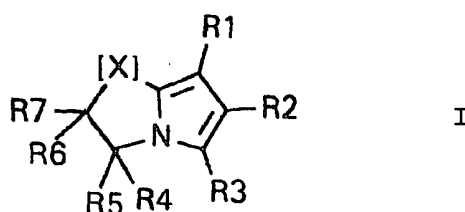
Forbindelse i sammenlign.-eksempel nr.	
1	<p>Sm.p. : 164°C</p> <p>IR: 2920, 1706, 1599, 1441, 1417, 1250, 1222, 1056, 802, 694</p> <p>NMR: 7,24-7,12(m, 5H, arom.); 6,80, 6,62 (AB, 3,8 Hz, Thiophen), 3,73 (s,2H, -CH₂N-); 3,67(s,2H, -CH₂-C=O); 2,83(s,2H,-CH₂-); 1,28(s,6H,-CH₃)</p>
2	<p>Sm.p. : 157,2 °C</p> <p>IR: : 2950, 1700 , 1598, 1447, 1412, 1307, 1270, 1224, 790, 685</p> <p>NMR: 7,26-7,08 (m, 7H, arom. ABX-thienyl); 6,83 (dd.ABX, 1H, Thienyl); 3,76 (s, 2H, -CH₂-N-); 3,64 (s,2H,-CH₂-CO-); 2,85 (s,2H, -CH₂-); 1,30 (0,6H, -CH₃)</p>
3	<p>Sm.p. : 153,6 °C</p> <p>IR: 2950, 1707, 1600, 1451, 1416, 1251, 1217, 1163, 746, 696</p> <p>NMR: 7,48-7,15(m,9H,arom. benzofuran); 6,43(d,1H, J=0,6Hz CH=C-O); 3,89(s,2H,-CH₂-N-); 3,75(s,2H,-CH₂-C=O); 2,81(s,2H, -CH₂-pyr); 1,29(s,6H,-CH₃)</p>

4	<p>Sm. p. : 164 °C</p> <p>IR: 3425, 2950, 1702, 1600, 1446, 1289, 1174, 1008, 758, 697</p> <p>NMR: 7,37-7,10(m,6H,arom + =CH-O-); 6,37(dd, 1H, J = 1,9); 6,13 (d', 1H, J = 3,4)</p> <p>3,75 (s,2H,); 3,73(s,2H,); 2,81 (s,2H, d); 1,28(5,6H, -CH₃)</p>
5	<p>Sm. p. : 167°C</p> <p>IR: 1700 (C = O)</p>
6	<p>Sm. p. : 137,6°C</p> <p>IR: 2950, 1708, 1599, 1557, 1445, 1412, 1284, 1218, 801, 693, (C = O : 1720)</p> <p>NMR: 7,26-7,15 (m, 5H, arom.) ; 6,79 + 6,61(AB,2H,J=3,7, -CH=CH-); 3,76(s,2H,-CH₂-N-); 3,65 (s,2H,-CH₂C=O); 2,81(s,2H,-CH₂); 1,61(9 ,44,J=7,3,ethyl); 0,39(t,6H,J=7,3,ethyl)</p>
7	<p>Sm. p. : 199°C</p> <p>IR: 1704 (C = O)</p> <p>NMR: 7,23-7,11 (m,5H,Ar); 6,80 / 6,61(AB,2H,J=3,8Hz, thien.); 3,71(s,2H, CH₂); 3,06(t,2H, CH₂, J=6,7 Hz), 2,79 (s,2H, CH₂), 2,36(t,2H,J=6,8Hz, CH₂); 1,24 (s, 6H, 2 CH₃)</p>

8	<p>Sm. p. : 123°C</p> <p>IR: 1700 (C = O)</p> <p>NMR: 7,3-7,15(m, 5H; Ph); 6,70 (H_A, 1H, J_{AB} = 3,5 Hz), 6,50 (H_B, 1H, J_{AB} = 3,5 Hz) 3,65 (t, 2H, CH₂), 2,88 (t, 2H, CH₂), 2,49/2,45 (2 quin. 4H, 2CH₂) 2,35 (t, 2H, CH₂), 2,14 (t, 2H; CH₂); 1,77 (quin. 2H, CH₂)</p>
9	<p>IR: 1703 (C=O)</p> <p>NMR: 7,20-7,08 (m, 5H, arom.); 6,80, 6,62 (AB, 3,8 Hz, Thiophen); 2,31-2,64 (m, 4H, C-2 und CH₂-COOH); 2,70-3,10 (m, 4H, C-1 und Py-CH₂); 3,91 (t, 2H, J = 7 Hz, C -3)</p>

P a t e n t k r a v

1. Ortokondenserte pyrrolderivater,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e h a r d e n g e n e r e l l e
formel I:



hvor:

én av restene R^1 , R^2 og R^3 står for en tiofen-, furan-, benzo-
furan- eller pyrimidinrest, som eventuelt er substituert med
halogen eller C_{1-8} -alkyl,

den andre av restene R^1 , R^2 og R^3 står for en fenylrest, som
eventuelt har én eller to substituenten valgt blant halogen,
 CF_3 og C_{1-4} -alkyl, og

den tredje av restene R^1 , R^2 og R^3 står for CO_2H eller A-Y,

A står for C_{1-4} -alkylen,

Y står for CO_2H ,

R^4 , R^5 , R^6 og R^7 , som kan være like eller ulike, står for H
eller C_{1-8} -alkyl, og

X står for CH_2 eller S, og

deres optiske isomerer og farmasøytisk aksepterbare salter og
estere.

2. Forbindelser ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t é n a v r e s t e n e R^1 , R^2 og
 R^3 står for den nevnte heterosykliske rest, og en annen står
for fenyl eller fenyl substituert med ett eller to halogen-
atomer eller CF_3 .

3. Forbindelser ifølge krav 1 eller 2,

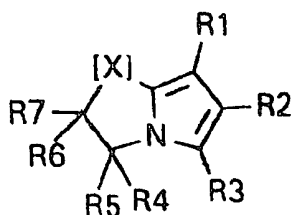
k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n t r e d j e a v r e s t e n e
 R^1 , R^2 og R^3 står for A-Y.

4. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den er 6-(benzo[b]-furan-2-yl)-2,2-dimetyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-yl-eddiksyre.

5. Farmasøytisk preparat, karakterisert ved at det inneholder minst én forbindelse ifølge krav 1-4, eventuelt i kombinasjon med farmasøytisk akseptable bærer- og/eller tilsetningsstoffer.

6. Anvendelse av minst én forbindelse ifølge krav 1-5, for fremstilling av et farmasøytisk preparat for forhindring av allergisk induserte sykdommer eller for behandling av reumatiske sykdommer.

7. Ortokondenserte pyrrolderivater som er anvendelige som mellomprodukter for fremstilling av forbindelser ifølge krav 1-4, karakterisert ved at de er forbindelser med den generelle formel I:



hvor én av restene R¹, R² og R³ står for en tiofen-, furan-, benzofuran- eller pyrimidinrest, som eventuelt er substituert med halogen eller C₁₋₈-alkyl; den andre av restene R¹, R² og R³ står for en fenylrest, som eventuelt har én eller to substituenten valgt blant halogen, CF₃ og C₁₋₄-alkyl; og den tredje av restene R¹, R² og R³ står for H, CHO, CO-COOH eller CO-COOC₁₋₄-alkyl; og A, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ og X har de i krav 1 angitte betydninger; og deres optiske isomerer og salter.

Fig. 1a

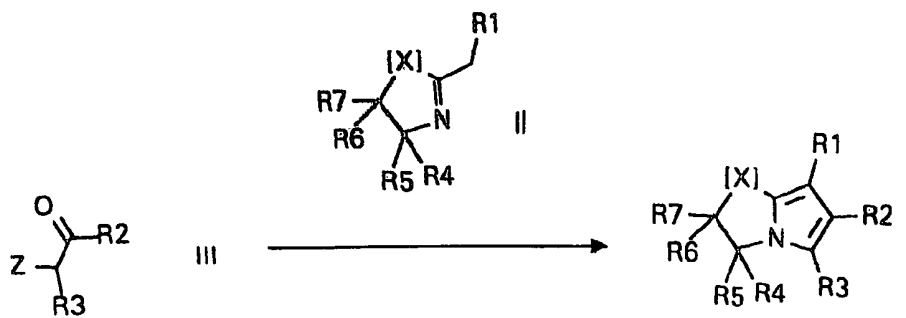


Fig. 1b

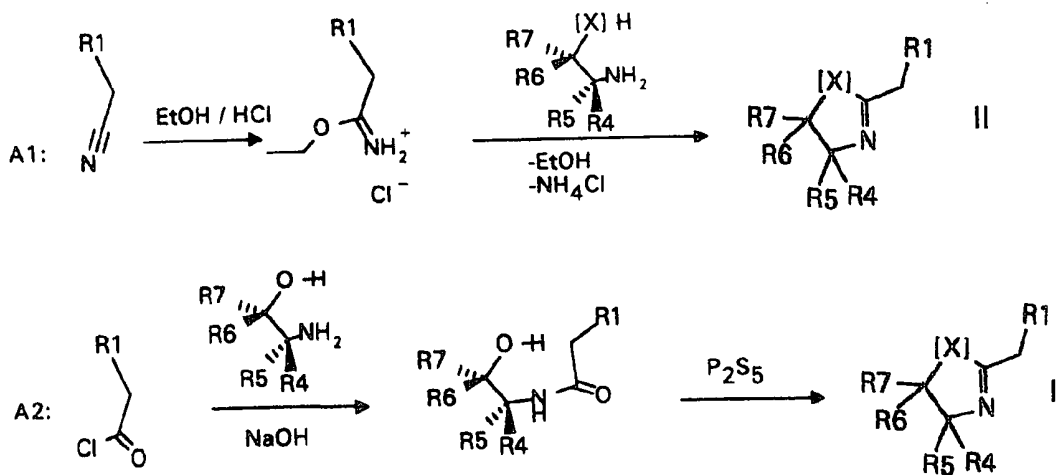


Fig. 2

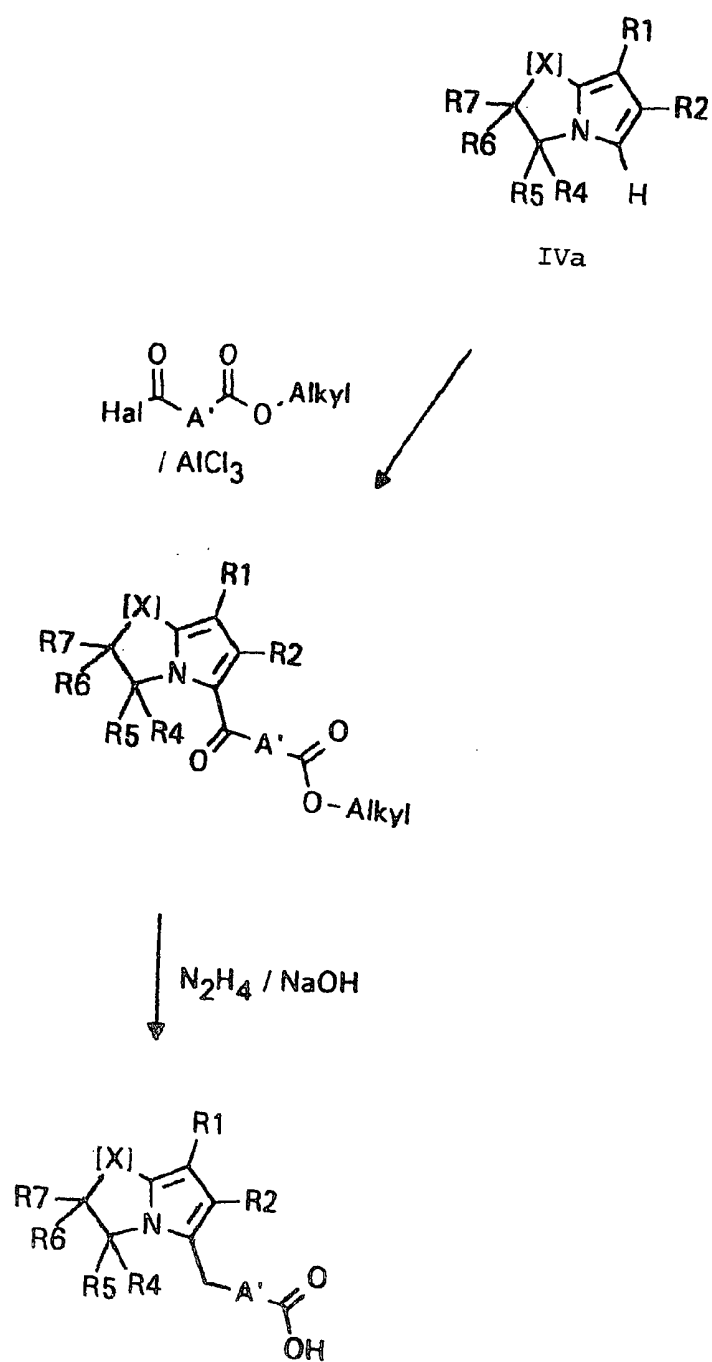


Fig. 3

