

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

124711

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 13.07.77 (P. 227289)

Pierwszeństwo: 14.07.76 dla zastrz. 1
23.02.77 dla zastrz. 2
Stany Zjednoczone Ameryki

Int. Cl.⁸
C07D 487/04

Zgłoszenie ogłoszono: 24.04.78

Opis patentowy opublikowano: 15.04.1985

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Syntex (U.S.A.) Inc., Palo Alto
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu pirolokarboksylowego-1

1

Wynalazek dotyczy zwłaszcza sposobu wytwarzania nowych kwasów 5-arylokarbonylo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirololo[1,2-a]pirolokarboksylowych-1 o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, R¹ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla albo atom chloru, fluoru lub bromu, podstawione w pozycji orto, meta lub para pierścienia podstawownika arylokarbonylowego oraz ich izomerów (1) i (d). Nowe związki, z wyjątkiem izomeru kwasu (d) i związków pochodnych, wykazują właściwości przeciwzapalne, usmierzające i przeciwgorączkowe i w związku z tym są użyteczne w leczeniu stanów zapalnych, bólowych i gorączkowych u ssaków, co niżej opisano szczegółowo. Znajdują one również zastosowanie jako środki rozkurczające mięśnie gładkie.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 1A, w którym R² oznacza farmakologicznie dopuszczalną nietoksyczną resztę soli, a R¹ i R mają wyżej podane znaczenie, przeprowadza się kwas o wzorze 1, w którym R i R¹ mają wyżej podane znaczenie.

Termin „farmakologicznie dopuszczalne, nietoksyczne estry i sole” oznacza w niniejszym opisie „estry alkilowe” pochodne węglowodorów o łańcuchu rozgałęzionym lub prostym, o 1—12 atomach węgla oraz sole dopuszczalnych w farmacji, nietoksycznych zasad nieorganicznych lub organicznych.

2

Typowymi estrami grupy alkilowej są np. estry metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, IIIrz.butylowy, izoamylowy, pantylowy, izopentylowy, heksylowy, oktylowy, nonylowy, izodecyłowy, 6-metylodecylowy i dodecyłowy.

Solami pochodzącymi z nieorganicznych zasad są sole sodowe, potasowe, litowe, amonowe, wapniowe, magnezowe, żelazowe, cynkowe, miedziowe, manganowe, glinowe, żelazowe, manganowe i podobne. Szczególnie korzystne są sole amonowe, potasowe, sodowe, wapniowe i magnezowe. Sole pochodne do dopuszczalnych w farmacji, nietoksycznych zasad organicznych obejmują sole pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowych amin podstawionych, w tym związków pochodzenia naturalnego, amin pierścieniowych i zasadowych żywic jonitowych, takich jak izopropylamina, trójmetyloamina, dwuetyloamina, trójetyloamina, trójpropylamina, etanolamina, 2-dwumetyloaminoetanol, 2-dwuetyloaminoetanol, trój/hydroksymetylo/aminometan, dwucykloheksyloamina, lizyna, arginina, histydyna, kofeina, prokaina, hydrabamina, cholina, betaina etylenodwuamina, glukozamina, metyloglukamina, teobromina, puryny, piperazyna, piperydyna, N-etylo-
15 piperydyna, żywice poliaminowe i podobne. Szczególnie korzystnymi nietoksycznymi zasadami organicznymi są izopropylamina, dwuetyloamina, etanolamina, piperydyna, trój/hydroksymetylo/aminometan, dwucykloheksyloamina, cholina i kofeina.

30 Nowe związki o wzorach 1 występują w posta-

ci pary izomerów optycznych (lub enancjomerów), tj. mieszaniny (dl). Jednakże każdy optycznie czynny izomer, jak również ich mieszaniny (dll) wchodzi w zakres wynalazku. Z uwagi na właściwości fizjologiczne tj. przeciwwzapalne, usmierzające i przeciwwgorączkowe korzystną podgrupę stanowią związki o wzorze 1 i ich izomery kwasu (l). Szczególnie korzystną podgrupę w tej grupie stanowią związki, w których obydwa R i R¹ oznaczają atomy wodoru.

Izomery (d) kwasów o wzorze 1 są użyteczne jako związki przejściowe w syntezie mieszanin racemicznych kwasów (dl) o wzorze 1, którą szczegółowiej opisano poniżej.

Nawet związki (dll) wytwarza się przez przeprowadzenie związku o wzorze 1A w kwas o wzorze 1. W występujących schemacie 1 wzorach 1—10, R i R¹ mają wyżej podane znaczenia, a R² oznacza niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, np. metylowy, etylowy, izopropylowy lub n-butylowy, albo atom wodoru.

Substraty stosowane w sposobie według wynalazku wytwarza się na drodze reakcji przedstawionych na schemacie 1. W reakcjach tych najpierw etanoloaminę poddaje się działaniu równomolewowej ilości estru dwumetylowego kwasu acetonodwukarboksylowego — 1, 3 o wzorze 2, przy czym otrzymuje się roztwór winyloaminy o wzorze 3, którą poddaje się, korzystnie bez wyodrebnienia z mieszaniny reakcyjnej, działaniu 2-bromoacetaldehydu lub 2-chloroacetaldehydu w obojętnym rozpuszczalniku w warunkach bezwodnych z wytworzeniem związku o wzorze 4, w którym R oznacza atom wodoru. Związki o wzorze 4, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, wytwarza się poddając wodną mieszaninę etanolaminy i estru dwumetylowego kwasu acetonodwukarboksylowego-1,3 działaniu znanego związku o wzorze R⁴ COCH₂X, w którym X oznacza atom bromu lub chloru, a R⁴ oznacza niższy rodnik alkilowy. Następnie związek o wzorze 4 poddaje się estryfikacji za pomocą chlorku metanosulfonylu w obecności trzeciorzędowej aminy i ewentualnie rozpuszczalnika wspomagającego, np. dwuchlorometanu z wytworzeniem mezylanu o wzorze 5, który przeprowadza się w odpowiedni N-/2-jodoetylo-/pirol o wzorze 6, działając jodkiem sodu w acetonitrylu w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Działając na związek o wzorze 6 wodorkiem sodu obojętnym rozpuszczalniku otrzymuje się związki o wzorze 7.

Alternatywnie, związki o wzorze 7 można otrzymać przez bezpośrednią cyklizację mezylanu o wzorze 5, za pomocą wodoroku sodu w dwumetyloformamidzie.

Zasadowa hydroliza związku o wzorze 7, za pomocą wodorotlenku lub węglanu metalu alkalicznego w wodnym niższym alkoholu alifatycznym daje dwukwas o wzorze 8 lub jego pochodną 6-alkilową.

Następnie grupę karboksylową w położeniu C-1 związku o wzorze 8 wybiórczo estryfikuje się działając niższym alkoholem alifatycznym w obecności chlorowodoru, otrzymując odpowiedni kwas al-

koksykarbonylo 1,2-dwuwodoro-3H-pirololo-[1,2-a]pirolokarboksylowy-7 o wzorze 9.

Dekarboksylację monoestru o wzorze 9 do odpowiedniego związku o wzorze 10, to znaczy kluczowego substratu w syntezie według wynalazku przeprowadza się ogrzewając związek o wzorze 9 w temperaturze 230—280°C w czasie wystarczającym do kompletnego przeprowadzenia tej reakcji (około 45 godzin).

Kondensacja związku o wzorze 10 z amidem o wzorze 12, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, daje odpowiedni ester alkilowy kwasu 5-arylokarbonylo-1,2-dwuwodoro-3H-pirololo [1,2-a] pirolokarboksylowego-1 o wzorze 11, w którym R² oznacza niższą grupę alkilową. Reakcję tę przeprowadza się w obojętnym organicznym rozpuszczalniku bezprotonowym, w obecności tlenochlorku fosforu, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną, w ciągu około 1—175 godzin, w obojętnej atmosferze, z następnym ogrzewaniem w ciągu około 2—10 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w obecności octanu sodu. Alternatywnie, zamiast tlenochlorku fosforu można użyć innego chlorku kwasowego, takiego jak fosgen lub chlorek oksalilu.

W korzystnym wykonaniu powyższą kondensację przeprowadza się dodając roztwór związku o wzorze 10 w odpowiednim rozpuszczalniku do utrzymanej w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaniny 1, 1—5 równoważników molowych amidu i tlenochlorku fosforu w tym samym rozpuszczalniku. Otrzymaną mieszaninę utrzymuje się w ciągu około 6—72 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, w atmosferze argonu, a następnie dodaje 3—10 równoważników molowych octanu sodu i kontynuuje ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 4—6 godzin.

Odpowiednimi dla tej reakcji rozpuszczalnikami są chlorowcowane węglowodory, jak dwuchlorometan, 1,2-dwuchloroetan, chloroform, czterochlorek węgla i podobne, dwumetoksyetan i czterowodorofuran. Korzystnym rozpuszczalnikiem jest 1,2-dwuchloroetan.

Odpowiednimi N,N-dwumetyloaryloamidami są np. N,N-dwumetylobenzamid, N,N-dwumetylo-o-toluamid, N,N-dwumetylo-m-taluamid, N,N-dwumetylo-p-toluamid, N,N-dwumetylo-p-etylobenzamid, N,N-dwumetylo-o-propylobenzamid, N,N-dwumetylo-m-butylobenzamid, N,N-dwumetylo-p-etoksybenzamid, N,N-dwumetylo-p-izopropoksybenzamid, N,N-dwumetylo-o-chlorobenzamidi, N,N-dwumetylo-m-chlorobenzamid, N,N-dwumetylo-p-chlorobenzamid, N,N-dwumetylo-o-fluorobenzamid, N,N-dwumetylo-o-bromobenzamid i N,N-dwumetylo-p-bromobenzamid. Powyższe amidy są związkami znanymi, dostępnymi w handlu lub dającymi się otrzymać konwencjonalnymi sposobami z odpowiednich kwasów, np. przez konwersję kwasu w chlorek kwasowy i następnie działaniem dwumetyloaminą.

Po zasadowej hydrolizie grupy estrowej w związku o wzorze 11 otrzymuje się odpowiedni wolny kwas o wzorze 1. Powyższą hydrolizę przeprowadza się konwencjonalnym sposobem, za pomocą wodorotlenku lub węglanu metalu alkalicznego, np.

wodorotlenku sodu, wodorotlenku potasu, węglanu sodu, węglanu potasu i podobnych - w wodnym niższym alifatycznym alkoholu, np. metanolu, etanolu i podobnych, w temperaturze od pokojowej do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Reakcję prowadzi się w ciągu około 15 minut do około 2 godzin w obojętnej atmosferze. Hydrolizę przeprowadza się korzystnie za pomocą wodno-metanolowego roztworu węglanu potasu, w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, w ciągu około 30 minut.

Związki o wzorze 1 można znanymi sposobami rozdzielić na indywidualne izomery optyczne.

Izomery kwasu (1) i kwasu (d) o wzorze 1 można otrzymać znaną techniką wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC) i ich diastereoisometrycznych estrów α -fenetylowych, z następnym kwasowym odszczepieniem. Przykładowo związki o wzorze 1, w którym R i R¹ oznaczają atomy wodoru, można poddać dalszej obróbce według schematu 2.

Wolne kwasy o wzorze 1 można przeprowadzać w inne estry alkilowe, z rodnikiem alkilowym o 1-12 atomach węgla. Stosuje się w tym celu sposoby konwencjonalne, np. (a) działanie alkoholem odpowiadającym żądanemu estrowi w obecności mocnego kwasu nieorganicznego, (b) działanie eterowym roztworem dwuazoalkanu lub (c) działanie jodkiem alkilu w obecności węglanu litu. Izomery kwasów (1) mogą być przeprowadzane w estry alkilowe określonymi wyżej sposobami (b) i (c).

Sole związków o wzorze 1, oraz ich izomery kwasów (1) otrzymuje się działając na wolne kwasy odpowiednią ilością dopuszczalnej w farmacji zasady, takiej jak wodorotlenek sodu, wodorotlenek potasu, wodorotlenek wapnia, wodorotlenek magnezu, wodorotlenek potasu, wodorotlenek wapnia, wodorotlenek magnezu, wodorotlenek litu, wodorotlenek amonu, wodorotlenek żelazowy, wodorotlenek cynku, wodorotlenek miedzi, wodorotlenek manganawy, wodorotlenek glinu, wodorotlenek żelazowy, wodorotlenek manganowy, izopropylamina, trójmetyloamina, dwuetyloamina, trójetyloamina, trójpropylamina, etanoloamina, 2-dwumetyloaminoetanol, 2-dwumetyloaminoetanol, trójhydroksymetylo/aminometan, lizyna, arginina, histydyna, kofeina, prokaina, hydrabamina, cholina, betaina, etylenidwuamina, glukozamina, metyloglukamina, teobromina, puryny, piperazyna, piperydyna, N-etylopiperydyna, żywice poliaminowe i podobne. Reakcję przeprowadza się w wodzie, czystej lub zmieszanej z obojętnym, mieszącym się z wodą organicznym rozpuszczalnikiem, w temperaturze około 0-100°C, korzystnie w temperaturze pokojowej. Typowe, mieszające się z wodą rozpuszczalniki organiczne obejmują metanol, etanol, izopropanol, butanol, aceton, diaksan i czterowodorofuran. Stosunek molowy związku o wzorze 1 lub jego izomeru kwasu (1) do zasady dobiera się tak, by uzyskać wartość odpowiadającą udziałowi obu składników w pożądanej soli. W celu uzyskania np. soli wapniowej lub magnezowej związku o wzorze 1 lub jego izomerów kwasu (1) materiał wyjściowy w postaci wolnego kwasu poddaje się

działaniu co najmniej połowy równoważnika molowego dopuszczalnej w farmacji zasady, uzyskując obojętną sól. W celu uzyskania obojętnej soli glinowej, na wyjściowy kwas działa się co najmniej 1/3 równoważnika molowego dopuszczalnej w farmacji zasady.

W korzystnym wykonaniu sposobu, według wynalazku sole magnezowe lub wapniowe związków o wzorze 1 lub ich izomerów kwasu (1) otrzymuje się poddając odpowiednie sole sodowe lub potasowe tych związków działaniu co najmniej połowy równoważnika molowego chlorku magnezu lub chlorku wapnia, w roztworze wodnym lub w mieszaninie wody z obojętnym mieszącym się z wodą organicznym rozpuszczalnikiem, w temperaturze około 20-100°C. Sole glinowe otrzymuje się korzystnie przez działanie na odpowiedni wolny kwas co najmniej 1/3 molowego równoważnika alkoholu glinu, takiego jak trójetyloamin glinu, trójpropylamin glinu i podobne, w rozpuszczalniku węglowodorowym, takim jak benzen, ksylen, cykloheksan i podobne, w temperaturze około 20-115°C. Podobnymi sposobami można otrzymywać sole nieorganicznych zasad o ograniczonej rozpuszczalności.

Wyodrębnienia opisanych związków można dokonać odpowiednim do tego celu sposobem, np. ekstrakcją, sączeniem, odparowaniem, destylacją, krystalizacją, chromatografią cienkowarstwową, chromatografią kolumnową, wysokociśnieniową chromatografią cieczową (HPLC) lub kombinacjami tych sposobów. Sposoby wyodrębniania są opisane w niżej przedstawionych przykładach. Oprócz opisanych, można oczywiście stosować inne, równoważne sposoby wyodrębniania.

Izomery kwasów (d) nie są jako takie stosowane jako leki. Można je jednak, sposobami opisanymi dla izomerów kwasów (1) przeprowadzać w dopuszczalne w farmacji, nietoksyczne estry i sole.

Związki o wzorze 1, izomery kwasu (1) oraz ich farmakologicznie dopuszczalne, nietoksyczne estry i sole tych kwasów są użyteczne jako czynniki przeciwwzapalne, usmierzające, inhibitory zlepiania płytek krwi i fibrynolityczne oraz jako czynniki rozkurczające mięśnie gładkie. Stosować je można profilaktycznie i leczniczo.

Kompozycje zawierające powyższe związki są użyteczne w leczeniu i usuwaniu zapaleń, takich jak stany zapalne układu mięśniowo-szkieletowego, złączy szkieletowych i innych tkanek, przykładowo w leczeniu stanów zapalnych takich, jak gościec, wstrząs, skaleczenie, zapalenie stawu, złamanie kości, stany pourazowe i podagra. W przypadkach, gdy powyższymi stanom towarzyszy ból i stan gorączkowy, połączone z zapaleniem, omawiane związki są użyteczne w usuwaniu zarówno tych stanów, jak i zapalenia.

Czynne związki o wzorze 1 lub ich izomery kwasów (1) oraz ich farmakologicznie dopuszczalne, nietoksyczne estry i sole, w odpowiedniej kompozycji farmaceutycznej można wprowadzać jakąkolwiek drogą, przyjętą dla wprowadzania czynników leczących zapalenie, stany bólowe lub gorączkę lub w celu profilaktyki. Tak więc można je wprowadzać doustnie, pozajelitowo lub miejsc-

cowo, w postaci dawek o konsystencji stałej, pół-stałej lub ciekłej, np. tabletek, czopków, pigułek, kapsulek, proszków, roztworów, zawiesin, emulsji, kremów, płynów do zmywania, maści i podobnych, korzystnie w postaci dawki jednostkowej, umożliwiającej proste podanie określonej ilości składnika czynnego. Kompozycje zawierają konwencjonalny farmaceutyczny nośnik lub wypełniacz oraz związek czynny o wzorze 1 lub jego izomer kwasu (1) oraz farmakologicznie dopuszczalny, nietoksyczny ester lub sól i ewentualnie inny czynnik leczniczy, czynnik farmaceutyczny, dodatkowe nośniki, adjuwanty itp.

Korzystnym sposobem stosowania związków w wyżej opisanych stanach jest podawanie doustne w dogodnym rozkładzie dziennym, dostosowanym do stopnia schorzenia. Z reguły stosuje się dzienną dawkę 25–500 mg związku czynnego o wzorze 1 lub jego izomeru kwasu (1) oraz jego farmakologicznie dopuszczalny nietoksyczny ester lub sól. W większości przypadków odpowiednią dawką jest 0,5–6 mg/kg wagi ciała dziennie. W celu podawania doustnego, sporządza się dopuszczalną w farmacji, nietoksyczną kompozycję ze zwykle stosowanym nośnikiem, takim jak farmaceutycznej czynności mannit, laktoza, skrobia, stearynian magnezu, sacharynian sodu, talk, celuloza, glukoza, żelatyna, sacharoza, węglan magnezu i podobne. Takie kompozycje mogą mieć postać roztworów, zawiesin, tabletek, pigułek, kapsulek, proszków, preparatów o opóźnionym wydzielaniu składnika czynnego itp.

Związki czynne o wzorze 1 lub ich izomery kwasów (1) oraz ich farmakologicznie dopuszczalne, nietoksyczne estry i sole można formować w czopki, stosując jako nośnik glikole polialkylanowe, takie jak glikol polipropylenowy. Ciekłe kompozycje farmaceutyczne można sporządzać, np. przez rozpuszczenie lub utworzenie zawiesiny związku czynnego, takie jak wyżej opisany i ewentualnie farmaceutycznego adjuwantu, w nośniku jak woda, roztwór, solanki, roztwór glukozy, gliceryna, etanol itp. Jeżeli to jest pożądane, farmaceutyczne kompozycje mogą zawierać również nietoksyczne substancje pomocnicze, takie jak czynniki zwilżające lub emulgujące itp., np. octan sodu, mono-laurynian, oleinian trójetyloaminy itd.

Sposoby wytwarzania takich postaci farmaceutycznych są znane fachowcom, patrz np. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 14-th Edition, 1970. W każdym przypadku podawane kompozycje zawierają składnik czynny w ilości skutecznie działającej w danym schorzeniu, zgodnie ze wskazówkami podanymi w niniejszym opisie.

Związki o wzorze 1 i ich izomery kwasu (1) oraz ich farmakologicznie dopuszczalne nietoksyczne estry i sole działają rozkurczająco na mięśnie gładkie macicy i w związku z tym są użyteczne jako czynniki utrzymujące ciążę ssaków, z korzyścią dla matki i/lub płodu, aż do momentu, gdy zakończenie ciąży jest korzystne lub korzystniejsze z punktu widzenia medycznego, dla matki i/lub płodu. Należy jednak rozumieć, że w pewnych przypadkach, np. gdy poród już się zaczął (gdy

matka doświadcza skurczów macicy, zwłaszcza gdy termin ciąży zbliża się (ku końcowi), podanie opisanych związków może nie utrzymywać stanu ciąży w nieskończonym czasie. W tych przypadkach ciąża będzie najprawdopodobniej nieco „przedłużona”, co może być korzystne dla matki i/lub płodu.

W szczególności związki o wzorze 1 i ich izomery kwasów (1) oraz ich farmakologicznie dopuszczalne nietoksyczne estry i sole są używane zwłaszcza jako środki opóźniające rozpoczęcie porodu. W mniejszym opisie określenie to oznacza wywołane podaniem związków o wzorze 1 lub ich izomerów kwasów (1) oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych estrów lub soli opóźnienie porodu w jakimkolwiek czasie przed rozpoczęciem skurczów mięśni macicy. Tak więc dotyczy zarówno zapobiegania poronieniu we wczesnym stadium ciąży (tj. zanim płód staje się zdolny do samodzielnego życia) jak i opóźnienia wystąpienia przedwczesnych bólów porodowych w późniejszym okresie ciąży, gdy płód jest już zdolny do samodzielnego życia. W każdym z tych przypadków otrzymywane sposobem według wynalazku związki podaje się profilaktycznie, dla zapobiegania przedwczesnego rozpoczęcia porodu. Podawanie związków jest szczególnie celowe w przypadku kobiet, u których w przeszłości występowało samoistne poronienie lub poród przedwczesny (tj. przed upływem pełnego okresu ciąży). Jest ono zalecane również w tych przypadkach klinicznych, gdy zaistnieją wskazania, że ciąża może być zakończona przedwcześnie, a jej przedłużenie jest korzystne dla matki i/lub płodu.

W odniesieniu do zwierząt, podawanie opisanych związków może być stosowane dla synchronizacji porodów w grupie ciężarnych zwierząt, w celu odbycia ich w tym samym lub w pożądanym okresie i/lub miejscu, gdy poród jest łatwiejszy do odebrania.

Wyrażenie „odroczenie porodu” oznacza w niniejszym opisie odroczenie wywołane podaniem związków o wzorze 1 lub ich izomerów kwasów (1) oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych, nietoksycznych estrów lub soli, przed wystąpieniem skurczów mięśni macicy. Na wyniki ich stosowania ma wpływ kondycja pacjenta, również w tym okresie ciąży, w którym występują skurcze, nasilenie skurczów i czas ich trwania. Przykładowo, skutkiem tego może być zmniejszenie natężenia i/lub czasu trwania skurczów) „przedłużenie” rzeczywistego czasu porodu) lub całkowite przerwanie skurczów. W każdym z tych przypadków skutkiem jest przedłużenie okresu ciąży, choć, w zależności od kondycji pacjenta, jak wyżej opisano, skutek może być słaby lub, w odpowiednich okolicznościach, nieco większy. Takie podawanie może zapobiec samorzutnemu poronieniu, ułatwić poród i/lub uczynić go mniej bolesnym dla matki i/lub spowodować wystąpienie porodu w odpowiednim czasie i/lub miejscu.

W każdym przypadku podawania związków o wzorze 1 lub ich izomerów kwasu (1) oraz ich farmakologicznie, nietoksycznych estrów lub soli, dla wyżej podanych celów, winno być zgodne z

najlepszą i/lub akceptowaną praktyką medyczną (lub weterynaryjną), dla osiągnięcia największych korzyści dla matki i/lub płodu. Przykładowo, ciąży nie należy przedłużać do śmierci płodu w macicy.

Leczniczo-skuteczną dawkę związku o wzorze 1 lub jego izomeru kwasu (1) oraz farmakologicznie dopuszczalnego, nietoksycznego estru lub soli lub zawierające je farmaceutyczne kompozycje podaje się ciężarnemu ssakowi jakimkolwiek zwykłym i przyjętym sposobem. Związki można podawać pojedynczo lub łącznie z innymi związkami lub związkami, jak wyżej podane lub z innymi czynnikami farmaceutycznymi, nośnikami, adjuwantami itp. Taki związek (związki) lub kompozycje można podawać doustnie lub pozajelitowo, w postaci stałej, półstałej lub ciekłej. Typowo stosuje się farmaceutyczne kompozycje, zawierające związek czynny oraz jeden lub większą liczbę farmaceutycznych nośników lub adjuwantów.

Farmaceutyczne kompozycje mogą mieć postać tabletek doustnych, tabletek lub czopków dopochwowych lub domacicznych, pigulek, kapsulek, ciekłych roztworów, zawiesin lub podobnych, korzystnie dawek jednostkowych, umożliwiających proste dawkowanie określonych ilości związku czynnego. Jako konwencjonalne, nietoksyczne nośniki stosuje się na przykład farmaceutycznej czystości mannit, laktatoza, skrobia, sterynian magnezu, sacharynian sodu, talk, celuloza, glukoza, żelatyna, sacharoza, węglan magnezu i podobne. Związek czynny, jak wyżej opisany może być formowany w czopki, z zastosowaniem jako nośnika np. glikolu polipropylenowego. Ciekłe kompozycje farmaceutyczne można sporządzać na przykład, przez rozpuszczenie, wytworzenie zawiesiny itp. związku czynnego, jak wyżej opisany i ewentualnie farmaceutycznego adjuwantu, w nośniku takim jak woda, roztwór soli, wodny roztwór glukozy, gliceryna, etanol itp. Jeżeli to jest pożądane, kompozycja farmaceutyczna może również zawierać w mniejszej ilości nietoksyczną substancję pomocniczą, taką jak czynnik zwilżający lub emulgujący, czynnik buforujący pH i podobne, np. octan sodu, monolaurynian sorbitanu, oleinian trójetanolaminy itp.

Sposoby sporządzania takich dawek jednostkowych są znane, patrz np. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing, Company, Easton, Pennsylvania, wydanie 14, 1970. Kompozycje lub preparaty zawierają związek (związki) czynny w ilości skutecznie opóźniającej rozpoczęcie porodu lub wstrzymującej poród, jeżeli skurcze macicy już się rozpoczęły. Zwykle stosuje się dawkę dzienną około 0,5—25 mg związku czynnego na kilogram wagi ciała, podając ją jednorazowo lub podzieloną na 3 lub 4 mniejsze dawki, podawane regularnie w ciągu dnia. Ilość podawanego związku czynnego zależy oczywiście od jego względnej aktywności.

Poniżej przedstawiono testy ilustrujące właściwości związków wytwarzanych sposobem według wynalazku.

Samcom myszy rasy Swiss-Webster o wadze 18—20 g wprowadza się badany materiał doustnie, w wodnym nośniku, w czasie 0. Po upływie 20 mi-

nut dootrzewnowo wstrzykuje się 0,25 ml 0,02% roztworu fenyllochimonu, co wywołuje wicie się zwierząt z bólu (spazmy). Obserwacji zwierząt dokonuje się w ciągu następujących 10 minut. Odnotowuje się liczbę myszy ulegających spazmom i przeciętną liczbę spazmów u jednej myszy.

W powyższej próbie czynność analgetyczna kwasu 5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirollo [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 przewyższa czynność analgetyczną aspiryny około 430 razy, a czynność analgetyczna kwasu (1) 5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirollo [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 jest większa od czynności analgetycznej aspiryny około 700 razy.

B. Toksyczność ostna przy doustnym podawaniu myszy (LD₅₀)

Sporządza się zawiesinę badanego materiału w wodnym roztworze karboksymetylocelulozy. Stężenia dobiera się tak, by móc stosować założone dawki w objętości 10 ml/wagi ciała. Stosuje się 5 grup samców myszy rasy Swiss-Webster po 6 zwierząt w grupie (jedna grupa stanowi kontrolę). Pojedyncze, doustne dawki po 200, 400, 800 lub 1200 mg kwasu 5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirollo [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 na kg wagi ciała wprowadza się sondą dożołądkową.

Oznaczona w powyższy sposób wartość LD₅₀ kwasu 5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirollo [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 wynosi około 200 mg/kg.

Przedmiot wynalazku jest ilustrowany poniższymi przykładami, które nie ograniczają jego zakresu. Skróty t.l.c. oznacza chromatografię cienkowarstwową, a skład mieszanin ciekłych podano w proporcjach objętościowych. Jeżeli nie podano inaczej reakcje przeprowadzano w temperaturze pokojowej (20—30°C).

Przykład I. Roztwór 200 mg kwasu 5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirollo [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 w 5 ml dwuchlorometanu zadaje się nadmiarem eterowego roztworu dwuazometanu, a mieszaninę reakcyjną utrzymuje w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej. Pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza się rozpuszczalniki i nadmiar odczynnika, a pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny octan etylu/metanol, otrzymując ester metylowy kwasu 5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirollo [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1.

W podobny sposób, stosując w miejsce dwuazometanu dwuazoetan lub dwuzopropan, otrzymuje się odpowiednio ester etylowy kwasu 5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirollo [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 i ester propylowy kwasu 5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirollo [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1.

Przykład II. Roztwór 300 mg kwasu 5-p-toluilo-1,2-dwuwodoro-3H-pirollo [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 w 5 ml alkoholu izoamylowego wysyca się chlorowodorem. Po upływie 24 godzin pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się nadmiar alkoholu, a pozostałość oczyszcza chromatografią na tlenku glinu, otrzymując ester izoamylowy kwasu 5-p-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirollo [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1.

W podobny sposób, zastępując alkohol izoamylowy innymi alkoholami, np. pentylowym, heksylowym, oktylowym, nonylowym lub decylowym, o-

trzymuje się odpowiednie estry, tj. pentyłowy, heksyłowy, oktyłowy, nonyłowy lub decyłowy kwasu 5-p-toluilo-1,2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1.

Tym samym sposobem inne wolne kwasy ekstrahuje się odpowiednim alkoholem, otrzymując estry, takie jak ester izoamylowy kwasu 5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, ester pentyłowy kwasu 5-m-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, ester heksyłowy kwasu 5-p-etylobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, ester izoamylowy kwasu 4-o-propylobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, ester oktyłowy kwasu 5-p-metoksybenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, ester nonyłowy kwasu 5-p-izopropoksybenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, ester dodecyłowy kwasu 5-o-chlorobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, ester izomylowy kwasu 5-m-chlorobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, ester dodecyłowy kwasu 5-o-fluorobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, ester heksyłowy kwasu 5-p-fluorobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, ester nonyłowy kwasu 5-p-bromobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, ester izoamylowy kwasu 5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-6-metylo-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, ester heksyłowy kwasu 5-p-etylobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-6-metylo-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, ester nonyłowy kwasu 5-o-metoksybenzoilo-1, 2-dwuwodoro-6-metylo-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, ester dodecyłowy kwasu 5-o-fluorobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-6-metylo-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, ester nonyłowy kwasu 5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-6-etylo-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, ester izoamylowy kwasu 5-p-etoksybenzoilo-1, 2-dwuwodoro-6-etylo-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, ester pentyłowy kwasu 5-p-fluorobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-6-propylo-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, ester heksyłowy kwasu 5-m-chlorobenzoilo [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 oraz ester dodecyłowy kwasu 5-p-bromobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-6-butylo-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1.

Przykład III. Do roztworu 300 mg kwasu 5-p-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 w 5 ml metanolu dodaje się 1 równoważnik molowy wodorotlenku sodu, w postaci 0,1N roztworu. Pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się rozpuszczalnik, pozostałość rozpuszcza w 2 ml metanolu i wytrąca eterem, otrzymując surową sól sodową kwasu 5-p-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, którą można przekrystalizować z mieszaniny octan etylu/heksan.

W podobny sposób, zastępując wodorotlenek sodu, np. wodorotlenkiem amonu lub wodorotlenkiem potasu, otrzymuje się inne sole, takie jak amonową lub potasową kwasu 5-p-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1.

Również podobnie, podstawione w położeniu 5

kwasy 1,2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 można przeprowadzić w odpowiednie sole sodowe, potasowe i amonowe, takie jak sól sodowa kwasu 5-o-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, sól sodowa kwasu 5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, sól sodowa kwasu 5-p-etylobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, sól potasowa kwasu 5-p-etylobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, sól sodowa kwasu 5-o-butylobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, sól sodowa kwasu 5-p-metoksybenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, sól amonowa kwasu 5-p-chlorobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, sól amonowa kwasu 5-o-fluorobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, sól potasowa kwasu 5-p-bromobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, sól sodowa kwasu 5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-6-etylo-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, sól potasowa kwasu 5-toluilo-1, 2-dwuwodoro-5-metylo-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, sól amonowa kwasu 5-o-metoksybenzoilo-1, 2-dwuwodoro-6-metylo-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, sól sodowa kwasu 5-p-fluorobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-6-propylo-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 lub sól potasowa kwasu 5-m-chlorobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-6-butylo-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1.

Przykład IV. Do roztworu 175 mg kwasu 5-p-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 w 5 ml metanolu dodaje się 1 równoważnik molowy wodorotlenku potasu w postaci 0,1 N roztworu, otrzymując roztwór soli potasowej kwasu 5-p-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1. Roztwór 40 mg węglanu wapnia w minimalnej ilości 1N kwasu solnego, koniecznej do rozpuszczania węglanu wapnia, buforuje się 100 mg stałego chlorku amonu, po czym dodaje 5 ml wody. Tak otrzymany zbuforowany roztwór wapnia dodaje się do roztworu soli potasowej kwasu 5-p-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1, odsącza wytrącony osad, przemywa go wodą i suszy na powietrzu, otrzymując sól wapniową kwasu 5-p-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1.

W podobny sposób, zastępując węglan wapnia węglanem magnezu, otrzymuje się sól sodową kwasu 5-p-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1. Również podobnie, zastępując kwas 5-p-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 kwas (1)-5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowym-1, kwasem 5-p-chlorobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowym-1, kwasem 5-o-metoksybenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowym kwasem 5-p-metoksybenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowym-1, kwasem 5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-6-metylo-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowym-1 lub kwasem 5-o-fluorobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-6-etylo-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksylo-

wym-1 otrzymuje się odpowiednie sole wapniowe i magnezowe.

Przykład V. Do roztworu 200 mg kwasu 5-p-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 w 5 ml metanolu dodaje się 1 równoważnik molowy wodorotlenku potasu w postaci 0,1 N roztworu. Rozpuszczalnik odpędza się, a pozostałość rozpuszcza w 5 ml wody. Tak otrzymany roztwór soli potasowej kwasu 5-p-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 dodaje się do roztworu 150 mg trójwodoru azotanu miedziowego w 5 ml wody. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą i suszy, otrzymując sól miedziową kwasu 5-p-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1.

Przykład VI. Roztwór 200 mg kwasu 5-p-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 w 15 ml gorącego benzenu zadaje się 60 mg izopropylaminy, oziębia do temperatury pokojowej, odsącza produkt, przemywa go eterem i suszy, otrzymując sól izopropylamonio-1 kwasu 5-p-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1.

W podobny sposób, zastępując izopropylaminę odpowiednią aminą, otrzymuje się sole innych amin, takich jak dwuetyloaminy, etanoloaminy, piperydyny, trój/hydroksymetylo/metanu, choliny lub kofeiny z kwasem 5-p-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowym-1.

Również w podobny sposób inne wolne kwasy przeprowadza się w sole z izopropylaminą, dwuetyloaminą, etanoloaminą, piperydyną, trój/hydroksymetylo/metanem, choliną lub kofeiną.

Przykład VII. Roztwór 770 mg kwasu 5-o-toluilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 w 10 ml benzenu zadaje się 580 mg dwucykloheksyloaminy. Całość miesza się w ciągu 10 minut, odsącza wytrącony osad i przemywa go bezwodnym eterem, otrzymując 965 mg dwucykloheksyloamoniowej soli kwasu 5-o-toluilo-1-2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 o temperaturze topnienia 161—163°C.

W podobny sposób można inne wolne kwasy przeprowadzić w odpowiednie sole dwucykloheksyloamoniowe. Przykładem takiej soli jest sól dwucykloheksyloamoniowa kwasu 5-o-chlorobenzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 o temperaturze topnienia 173—175°C.

Przykład VIII. Do roztworu 300 mg kwasu 5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 w 25 ml suchego benzenu dodaje się 0,58 g bezwodnika trójfluorooctowego. Całość miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze pokojowej, otrzymany roztwór oziębia do temperatury 0—5°C i dodaje 1,4 g suchej trójetyloaminy i bezpośrednio po tym 0,5 g alkoholu 1/- α -fenyloetylowego. Tak otrzymany roztwór reakcyjny miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej i wylewa do 20 ml wody, zawierającej 1 ml trójetyloaminy, po czym ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt suszy się nad siarczanem sodu i pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza rozpuszczalnik i nadmiar alkoholu 1/- α -fenyloetylowego, otrzymując 0,42 g mieszaniny estrów 1/- α -fenetylowego kwasu 1/ i /d/-5-benzoilo-1, 2-dwuwodo-

ro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1. Mieszanie rozdziela się wysokościnną chromatografią cieczą (stosując 4% EtOAc) heksan na kolumnie Lichrosord SI-60, 11 m \times 50 cm, 10 μ m). Otrzymuje się 180 mg bardziej polarnego estru (α _D^{MeOH} — 145,7°) i 178 mg mniej polarnego estru (α _D^{MeOH} + 128,6°).

148 mg bardziej polarnego estru rozpuszcza się w 8 ml suchego benzenu. Roztwór oziębia się do temperatury 15—20°C, dodaje 5 ml kwasu trójfluorooctowego i miesza roztwór w temperaturze pokojowej w ciągu 70 minut. Z kolei wylewa się roztwór do 60 ml suchego benzenu i pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze pokojowej, odpędza rozpuszczalnik. Oczyszczanie przeprowadza się wysokociśnieniową chromatografią cieczą (stosując kolumnę jak wyżej opisana i zastępując 4% EtOAc/hexan (0,5% kwasem octowym). Otrzymuje się 63 mg kwasu L-5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 o α _D^{CHCl₃} — 153,7° i temperaturze topnienia 153—155°C.

Przeprowadzone w podobny sposób rozszczepienie mniej polarnego estru daje 85 mg kwasu /d/-5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 α _D^{CHCl₃} + 155,1° i temperaturze topnienia 154—156°C. Tak otrzymany izomer kwasu /d/ można, jeżeli to jest pożądane, znanymi sposobami racemizować i zwracać do przerobu.

W podobny sposób można rozdzielać na czyste izomery l i d mieszaniny (dl) innych związków.

Przykład IX. W 50 ml wody rozpuszcza się 100 g 5-benzoilo-1, 2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 i podczas mieszania w temperaturze pokojowej dodaje się 10 ml stężonego kwasu solnego. Następnie roztwór wodny ekstrahuje się 2 \times 50 ml porcjami octanu etylu. Ekstrakty organiczne łączy się suszy i odparowuje. Produkt rekrytalizowany z etanolem i eteru ma temperaturę topnienia 160—161°C.

W sposób analogiczny do powyższego poddaje się hydrolizie inne związki z wytworzeniem:

kwasu p-toluilo-1,2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 o temperaturze topnienia 182—183°C, kwasu o o-toluilo-1,2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 w postaci oleju,

kwasu 5-/4-metoksybenzoilo/-1,2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 o temperaturze topnienia 187—187,5°C.

kwasu 5-/4-etoksybenzoilo/-1,2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 o temperaturze topnienia 169,5—170°C,

kwas 5-/3-chlorobenzoilo/-1,2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 o temperaturze topnienia 180—181°C,

kwas 5-/4-chlorobenzoilo/-1,2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 o temperaturze topnienia 201,5—202,5°C,

kwasu 5-/4-fluorobenzoilo/-1,2-dwuwodoro-3H-pirolu [1,2-a] pirolokarboksyłowego-1 o temperaturze topnienia 179,5—180,5°C,

kwas 5-p-toluilo-6-metylo-1,2-dwuwodoro-3H-pi-

rolo [1,2-a] pirololkarboksylowego-1 o temperaturze topnienia 187°C,

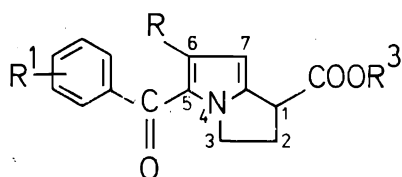
kwasy 5-benzoylo-6-metylo-1,2-dwuwodoro-3H-pirololo [1,2-a] pirololkarboksylowego-1 o temperaturze topnienia 169°C.

Zastrzeżenia patentowe

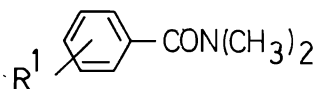
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu pirololkarboksylowego-1 o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, R¹ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, niższą grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla albo atom chloru, fluoru lub bromu podstawione w pozycji orto, meta lub para pierścienia podstawnika arylokarbonylowego, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1A, w którym R³ oznacza farmakologicznie dopuszczalnie toksyczną resztę soli, a R

i R¹ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się działaniu kwasu.

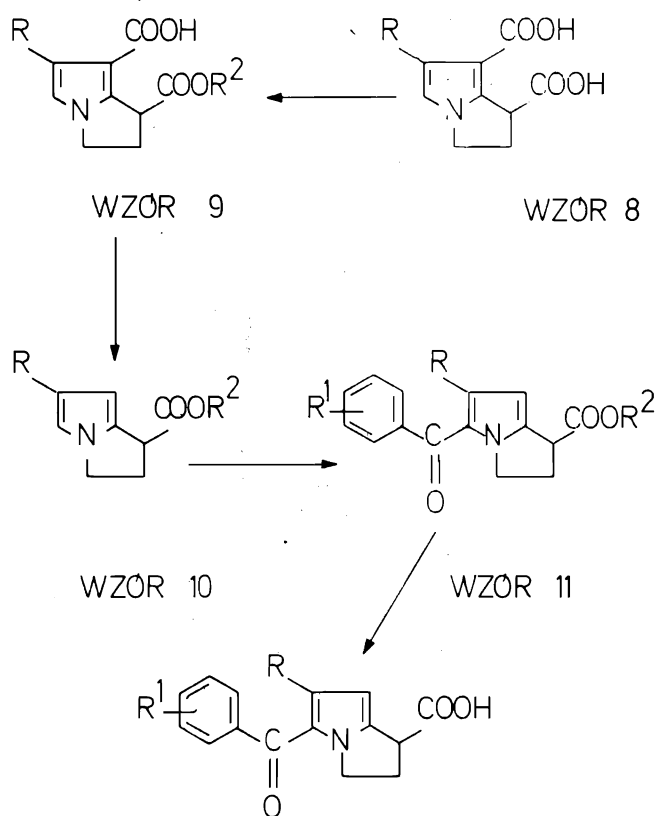
2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu pirololkarboksylowego-1 o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, R¹ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, niższą grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla albo atom chloru, fluoru lub bromu podstawione w pozycji orto, meta lub para pierścienia podstawnika arylokarbonylowego, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1A, w którym R³ oznacza farmakologicznie dopuszczalnie, nietoksyczną resztę soli, a R i R¹ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się działaniu kwasu i otrzymany kwas o wzorze 1, w którym R i R¹ mają wyżej podane znaczenie, rozdziela na odpowiadające izomery i racemizuje izomer kwasu (d).



WZOR 1A

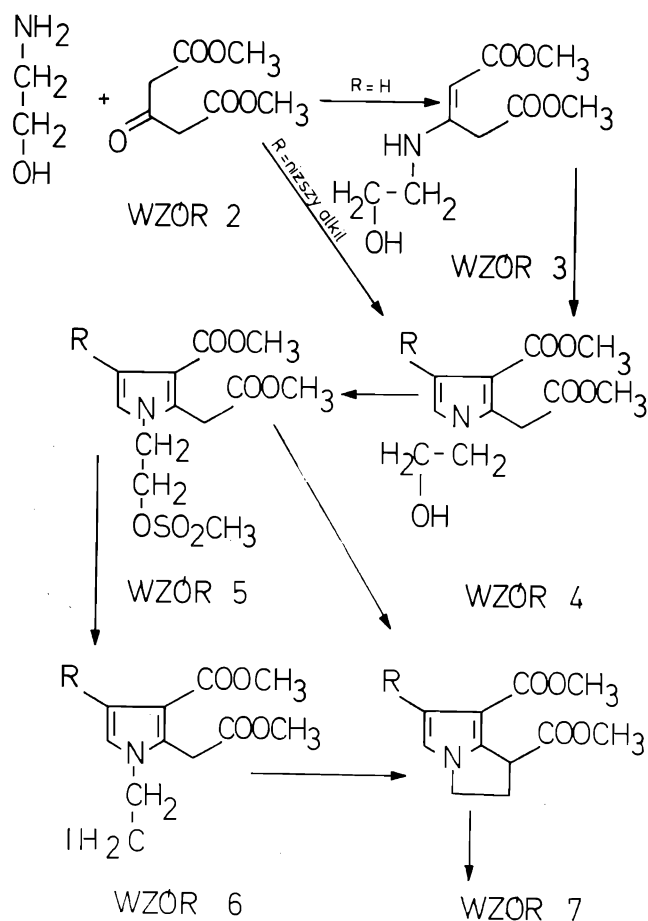


WZOR 12

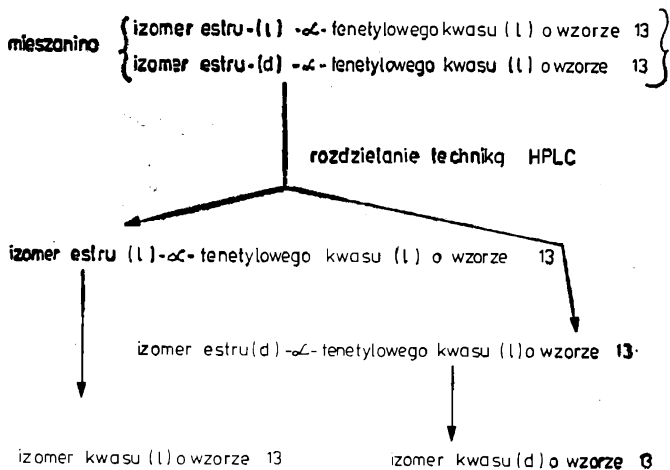
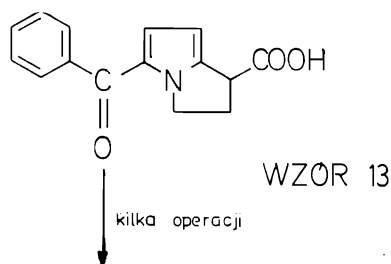


WZOR 1

SCHEMAT 1(2)



SCHEMAT 1^(a)



SCHEMAT 2